
Modèle de résumé de rapport de synthèse

Accès précoce IMCIVREE - setmélanotide

Rapport n° 1 - Période du 7 juillet 2022 au 7 avril 2023

1- Introduction

Le 07/07/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament IMCIVREE (setmélanotide) 10 mg/mL, solution injectable dans l'indication : « Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim dus à des variants génétiquement confirmés associés au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. »]

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 01/09/2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication le 02/09/2022.

Le 19 avril 2023, l'autorisation d'accès précoce pré-AMM a été transformée en autorisation d'accès précoce post-AMM, suite à l'obtention de l'AMM le 2 septembre 2022, sans modification de la date de début de l'autorisation d'accès précoce.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Nombre de patients inclus	Nombre de patients exposés	Nombre de refus d'accès au traitement
16	10	0

Sur la période considérée, entre le 7 juillet 2022 et le 7 avril 2023, seize (16) demandes d'accès au traitement ont été reçues et validées selon les critères d'éligibilité définis dans le PUT-RD.

Sur les seize (16) patients inclus, dix (10) ont reçu au moins une dose de setmélanotide.

Au 7 avril 2023, six (6) patients n'avaient pas encore démarré le traitement par setmélanotide.

Nombre de patients exposés pour lesquels les données ont été recueillies :

Au total, au 7 avril 2023, vingt-cinq (25) fiches, soit 83,3% des fiches attendues, ont été collectées pour neuf (9) patients : neuf (9) fiches d'initiation de traitement, sept (7) fiches de suivi téléphonique (dont trois (3) pour le même patient (patient IMC1002)), cinq (5) fiches de suivi à 1 mois de traitement et quatre (4) fiches de suivi à 3 mois de traitement.

Aucune fiche de déclaration d'effet indésirable n'a été reçue. En effet, IMCIVREE disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), les déclarations d'effets indésirables sont réalisées via le système national de déclaration.

Durée de suivi médiane sous traitement, incluant le motif des arrêts/interruptions/modifications de traitements :

Sur les dix (10) patients ayant démarré le traitement pendant la période considérée, la durée de suivi médiane sous traitement était de 2,5 mois :

- Un (1) patient était à 7 mois de traitement,
- Deux (2) patients étaient à 5 mois de traitement,
- Un (1) patient était à 4 mois de traitement,
- Un (1) patient était à 3 mois de traitement,
- Deux (2) patients étaient à 2 mois de traitement,
- Trois (3) patients étaient à moins d'un mois de traitement.

Un (1) patient (IMC1003) a arrêté son traitement après 16 jours suite à l'apparition d'événements indésirable non-graves. Le patient a présenté une douleur au site d'injection ainsi qu'une paresthésie des membres inférieurs (Cas 2022RHM000136).

Caractéristiques générales des patients

A l'inclusion dans l'accès précoce pré-AMM, tous les patients étaient atteints d'obésité associée au syndrome de Bardet-Biedl (SBB). Le diagnostic de SBB était confirmé par un test génétique.

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques des patients au moment de la demande d'accès au traitement.

Tableau 1 : Âge, poids et taille des patients au moment de la demande d'accès au traitement

	Age	Poids (kg) <18 ans	Taille (cm) <18ans	Poids (kg) ≥18ans	Taille (cm) ≥18ans
Moyenne	30	73,8	150	126,9	164,3
Médiane	33	71,5	151,5	128,5	164
Min	9	57	141	87	144
Max	48	95	156	152	183

Sur les seize (16) patients inclus dans l'AP1, quatre (4) étaient des enfants ou des adolescents (<18 ans) et douze (12) étaient des adultes.

Tableau 2 : Genre

Genre	Nombre
Homme	6 (dont 1 enfant)
Femme	10 (dont 3 enfants)

Sexe ratio (homme/femme) = 0,6

Caractéristiques de la maladie

Tableau 3 : Caractéristiques générales des patients inclus au moment de la demande d'accès au traitement

N°AP	Poids (kg)	Taille (cm)	Date du test génétique	Mutations	Poids maximum (kg)	Age au poids maximum (années)	Taille au poids maximum (cm)	IMC max (patient ≥18 ans) (kg/m2)	IMC Z max (patient <18 ans) (DS)	IMC (patient ≥18 ans) (kg/m2)	IMC Z (patient <18 ans) (DS)
IMC1001	129	173	10/06/2022	535G>A	143	27	173	47,8	NA	43,6	NA
IMC1002	57	141	26/07/2017	BBS6	57	9,5	141	28,7	3,3	NA	3,3
IMC1003	87	165	20/11/2018	NC	100	26	165	36,7	NA	32	NA
IMC1004	149	163	06/11/2017	NC	149	27	163	56,2	NA	56,2	NA
IMC1005	145	183	19/06/2020	BBS10	192	29	185	55,9	NA	43,3	NA
IMC1006	63	156	13/03/2015	BBS10	63	15	156,5	NA	5,88	NA	2
IMC1007	100	150	18/05/2016	BBS12	112	29	150	49,8	NA	44,4	NA
IMC1008	119	176	NC	BBS5	125	20	176	40,4	NA	38,4	NA
IMC1009	128	173	07/02/2008	BBS5	131,6	20	173	43,7	NA	42,7	NA

N°AP	Poids (kg)	Taille (cm)	Date du test génétique	Mutations	Poids maximum (kg)	Age au poids maximum (années)	Taille au poids maximum (cm)	IMC max (patient ≥18 ans) (kg/m2)	IMC Z max (patient <18 ans) (DS)	IMC (patient ≥18 ans) (kg/m2)	IMC Z (patient <18 ans) (DS)
IMC1010	132	150	22/01/2021	BBS5	132	32	150	58,7	NA	58,7	NA
IMC1011	95	153	28/09/2016	BBS2	95,5	13	153	NA	8,2	NA	7,5
IMC1012	80	150	2015	gène 8856 homozygote	80	12	150	NA	2,5	NA	2,5
IMC1013	145	162	13/02/2023	BBS5	145	37	162	54,9	NA	54,9	NA
IMC1014	123	163	20/02/2023	BBS5	129	42	163	48,5	NA	46,5	NA
IMC1015	114	144	20/02/2023	BBS5	120	41	144	57,8	NA	54,9	NA
IMC1016	152	169	13/02/2023	BBS5	168	32	169	58,8	NA	53,2	NA

Tableau 4 : Antécédents médicaux et traitements antérieurs

N°AP	Age d'apparition de l'obésité (années)	Antécédents de chirurgie bariatrique (oui/non, si oui, date)	Antécédents de diabète de type 2 (oui/non, si oui, date)	Antécédents de pathologie psychiatrique (oui/non) si oui, préciser	Antécédents de tentatives de suicide	Traitement précédents	Le patient présente-t-il des comorbidités ? (oui/non)	Pathologie rénale (oui/non) si oui, préciser	Pathologie cardiaque (oui/non) si oui, préciser	Autres, si oui, préciser
IMC1001	Naissance	Non	Oui, 01/01/2012	Oui, trouble anxio-dépressif	Non	NA	Oui	Non	Non	NA
IMC1002	<1	Non	Non	Non	Non	Forlax Inexium	Oui (SAOS en octobre 2021, amygdalectomie/adénoïdectomie en nov 2021. Contrôle SAOS en attente)	Non	Oui (agénésie VCI, retour veineux Azygos)	Insulinorésistance sans intolérance HC, hépatomégalie stéatosique - Hyper TG 2,59 mmol/L
IMC1003	6	Non	Non	Non (tics pour antipsychotiques)	Non	NA	Oui	Oui (syndrome de la jonction pyélocalicielle clairance normale)	Non	NA
IMC1004	Non retrouvé	Non	Non	Non (suivi psychiatrique mais pas de notion de TS)	Non	NA	Oui	Oui (insuffisance rénale modérée)	Oui (hypertension artérielle)	SAS
IMC1005	8	Non	Oui, 08/07/2019	Non	Non	NC	Oui	Non	Non	NC
IMC1006	1,5	Non	Non	Non	Non	Genotonorm	Non	Non	Non	NC
IMC1007	10	Non	Non	Non	Non	NC	Oui	Non	Non	NC

IMC1008	10	Non	Oui, 01/01/1999	Oui, dépression	Non	NC	Oui	Non	Non	Oui, dyslipidémie, HTA, SAS appareillé, NAFLD
IMC1009	2	Non	Oui, 06/04/2016	Non	Non	Insuline lispro Insuline glargine	Oui, NASH arthrose genou	Non	Non	NASH
IMC1010	2	Non	Non	Oui, syndrome dépressif	Non	Levothyrox Theralene Prozac	Oui	Non	Non	NC
IMC1011	2,5	Non	Non	Non	Non	Zyloric Chlorure de sodium Amlor Vitamine B12 Uvedose	Oui	Oui (légère)	Oui (11/2019 : ventricule gauche très modérément hypertrophié (contrôle prévu avant la mise en place du traitement))	Oui, maladie de Hirshprung opéré dans les premiers mois de vie
IMC1012	3	Non	Non	Non	Non	Triptoréline	Non	Non	Non	NC
IMC1013	< 2	Non	Non	Non	Non	NA	Oui	Non	Non	Syndrome obésité- hypoventilation, hypertension artérielle
IMC1014	< 2	Non	Oui, 01/01/2019	Non	Non	NA	Non	Non	Non	NC
IMC1015	< 2	Non	Non	Non	Non	NA	Oui	Oui, malformation rein droit, insuffisance	Non	NC

								rénale (DFG : 65ml/min)		
IMC1016	< 2	Non	Non	Non	No	NA	Oui	Non	Non	Oui, SAOS non appareillé, hypertension artérielle, hyperglycémie à jeûn

SAS : Syndrome apnée du sommeil ; SAOS : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; NASH : Non Alcoholic Steatotic Hepatitis ; NA : non applicable ; NC : non communiqué

Treize (13) des seize (16) patients inclus présentaient au moins une comorbidité au moment de la demande d'accès au traitement. Parmi eux, quatre (4) patients souffraient d'une pathologie rénale, trois (3) patients souffraient d'une pathologie cardiaque, trois (3) patients souffraient d'apnée du sommeil, cinq (5) patients présentaient un diabète de type 2 et quatre (4) patients présentaient une hypertension artérielle.

Caractéristiques des prescripteurs

Cinq (5) médecins spécialistes en endocrinologie, nutrition et diabétologie ont réalisé des demandes d'accès précoce pour douze (12) patients et quatre (4) pédiatres endocrinologues ont réalisé des demandes d'accès précoce pour quatre (4) enfants. Au 7 avril 2023, seuls dix (10) patients (huit (8) adultes et deux (2) enfants) avaient démarré le traitement.

Tableau 5 : Localisation des prescripteurs et nombre de patients inclus par établissement

Localisation	Nombre de patients
CHU Angers	1
Hôpital Jean Minjoz, Besançon	1
Hôpital François Mitterrand, Dijon	2
Hôpital Femme-Mère-Enfants - HCL, Lyon	1
Hôpital Nord - APMH, Marseille	4
GHU Pitié Salpêtrière - APHP, Paris	4
Hôpital Robert Debré - APHP, Paris	1
Hôpital Félix Guyon, Saint-Denis de la Réunion	1
Hôpital des enfants, Toulouse	1

b. Conditions d'utilisation du médicament

Pour administration par voie sous-cutanée. Setmélanotide doit être injecté une fois par jour, en début de journée (pour maximiser la réduction de la faim pendant la période d'éveil), indépendamment de l'heure des repas.

La posologie d'IMCIVREE® est la suivante :

Population adulte et enfants de plus de 16 ans

Pour les adultes et les enfants âgés de 16 à 17 ans, la dose initiale est de 2 mg une fois par jour en injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Après 2 semaines, si setmélanotide est bien toléré, la dose peut être augmentée à 3 mg une fois par jour en injection sous-cutanée. Si la dose initiale de 2 mg n'est pas tolérée, réduire à 1 mg (0,1 ml) une fois par jour. Si la dose de 1 mg une fois par jour est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose. Après la dose initiale, si une dose ultérieure n'est pas tolérée, réduire à la dose précédente. Si la dose réduite est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Population pédiatrique (enfants âgés de 6 à <16 ans)

Pour les patients âgés de 6 à moins de 16 ans, la dose initiale est de 1 mg une fois par jour en injection sous-cutanée pendant 1 semaine. Après 1 semaine, si setmélanotide est bien toléré, la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par jour pendant 1 semaine. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 3 mg une fois par jour. Si la dose initiale de 1 mg n'est pas bien tolérée, réduire à 0,5 mg (0,05 ml) une fois par jour. Si la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée, augmenter la dose à 1 mg (0,1 ml) une fois par jour et poursuivre l'augmentation de la dose. Après la dose initiale, si une dose ultérieure n'est pas bien tolérée, réduire la dose au niveau précédent. Si la dose réduite est bien tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

c. Données d'efficacité

Tableau 6: Données d'efficacité

Patients	Date de la visite	Posologie	Poids	IMC	Score IMC Z	Score de faim
IMC1001	Initiation 18/10/2022	2 mg	128,7	43,5	NA	5
	Visite téléphonique 31/10/2022	Augmentation de la dose à 2,5 mg le 01/11/2022	125	NC	NA	3
	Suivi à 1 mois 14/11/2022	NC	123,4	41,7	NA	3
	Suivi à 3 mois 23/01/2023	3 mg	126	42,6	NA	6
IMC1002	Initiation 25/11/2022	NC	61	29,2	NC	Extrêmement faim
	Visite téléphonique 02/12/2022	Augmentation de la dose à 2 mg le 02/12/2022	63,3	30	NC	Un peu faim
	Visite téléphonique 12/12/2022	Augmentation de la dose à 3 mg le 12/12/2022	61,3	29,4	NC	Modérément faim
	Visite téléphonique 22/12/2022	3 mg	60,2	28,8	NC	Pas du tout faim

Patients	Date de la visite	Posologie	Poids	IMC	Score IMC Z	Score de faim
	Suivi à 1 mois 10/01/2023	3 mg depuis le 12/12/2022	59,9	28,5	NC	Pas du tout faim
	Suivi à 3 mois 02/03/2023	3 mg	59,5	27,7	NC	Pas du tout faim
IMC1003	Initiation 10/10/2022	NC	87	32	NA	18 ^b
IMC1004	Initiation 10/10/2022	NC	145	54,6	NA	24 ^b
	Suivi à 1 mois 07/11/2022	NC	146	55,6	NA	33 ^b
	Suivi à 3 mois 22/02/2023	NC	144	53,5	NA	23 ^b
IMC1005 ^a	Initiation 26/10/2022	3 mg	146,9	43,9	NA	5
	Suivi à 3 mois 09/02/2023	3 mg	142	42,4	NA	4 ^c
IMC1007	Initiation 10/01/2023	2 mg	99	44	NA	10
	Visite téléphonique	2 mg	98	43,5	NA	4

Patients	Date de la visite	Posologie	Poids	IMC	Score IMC Z	Score de faim
	24/01/2023					
	Suivi à 1 mois 14/02/2023	3 mg	95	42,2	NA	3 ^d
IMC1008	Initiation 09/01/2023	2 mg	119	38,4	NA	9
	Visite téléphonique 24/01/2023	3 mg depuis le 21/01/2023	Non réalisé	NC	NA	3
	Suivi à 1 mois 14/02/2023	3 mg	110	35,5	NA	3 ^d
IMC1009	Initiation 07/04/2023	2 mg	130	43,3	NA	9
IMC1010	Initiation 23/03/2023	2 mg	129,7	56,1	NA	9 ^e
	Visite téléphonique 06/04/2023	2 mg	128	56,1	NA	7 ^f

^a Patient précédemment traité dans l'étude RM-493-022

^b Score de faim calculé par le professionnel de santé

^c Score de faim moyen mentionné par le professionnel de santé égal à 3

^d Score de faim moyen mentionné par le professionnel de santé égal à 2

^e Score de faim moyen mentionné par le professionnel de santé égal à 6

^f Score de faim moyen mentionné par le professionnel de santé égal à 5

NC : non communiqué

Tous les patients (sept (7)) pour lesquels des données de poids ont été collectés au cours du traitement par setmélanotide ont perdu du poids ou ont maintenu leur poids depuis le début du traitement.

d. Données de qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée à l'aide de deux questionnaires :

- IWQoL-Kids pour les patients de <18 ans. L'impact du poids sur la qualité de vie est un instrument d'auto-évaluation validé pour l'évaluation de la qualité de vie liée au poids pour les jeunes. En plus d'un score total, il y a des scores pour quatre domaines : Confort physique (6 items), Estime corporelle (9 items), Vie sociale (6 items), Relations familiales (6 items).
- IWQoL-Lite pour les patients ≥18 ans. L'impact du poids sur la qualité de vie est outil validé pour l'évaluation de la qualité de vie spécifique à l'obésité chez l'adulte. En plus, du score total, il existe des scores pour cinq domaines : Fonction physique (11 items), Estime de soi (7 items), Vie sexuelle (4 items), Détresse publique (5 items), Travail (4 items).

D'après le PUT-RD, ces questionnaires doivent être complétés lors de l'initiation du traitement, après 1 mois de traitement, après 6 mois de traitement puis tous les 6 mois. Dans le cadre des soins, la qualité de vie des patients n'est évaluée que tous les 6 mois, lorsque les patients consultent leurs médecins. Ces données n'ont pas encore été collectées et les résultats seront communiqués dans le prochain rapport.

e. Données nationales de pharmacovigilance

IMCIVREE a deux indications dans deux accès précoces distincts :

- AP1 avec indication suivante : traitement de l'obésité et le contrôle de la faim dus à des variants génétiquement confirmés associés au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus
- AP2 avec indication suivante : traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR).

Au total, treize (13) cas (douze (12) liés au traitement et un (1) non lié au traitement) ont été notifiés en France au cours de la période couverte par ce rapport. Aucun cas d'issue fatale ou cas grave n'a été reçu.

Le nombre total de cas comprend les cas de l'AP1 et de l'AP2. Parmi ces treize (13) cas, sept (7) cas sont survenus dans l'AP1 et six (6) dans l'AP2.

Nombre de cas	Nombre de cas grave	Nombre de cas d'évolution fatale
13	0	0

Nombre total d'effets indésirables : 40

Sur la période, 40 effets indésirables ont été rapportés. Parmi ces effets indésirables, dix-sept (17) étaient des effets indésirables inattendus*.

**Effet indésirable inattendu : Effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.*

Aucun cas avec une issue fatale ou mettant en jeu le pronostic vital n'a été rapporté.

Sept (7) patients ont présentés des effets indésirables qui ont entraînés une modification du traitement : augmentation de la dose (trois patients dont un inclus dans l'AP1), arrêt définitif (trois patients dont deux inclus dans l'AP2), interruption temporaire (1 patient inclus dans l'AP1).

Aucun cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé au cours de la période de référence.

Quatre (4) utilisations hors AMM ou situations particulières ont été signalées pendant la période considérée. (Cas 2022RHM000098 (AP2), 2022RHM000190 (AP1), 2022RHM000143 (AP2), 2023RHM000090 (AP2)). Deux de ces cas concernaient le même patient.

3- Conclusion

Depuis le 7 juillet 2022, seize (16) patients ont été inclus dans cet accès précoce pré-AMM en France (dans l'indication du SBB), et dix (10) d'entre eux ont démarré le traitement durant la période considérée.

Tous les patients (sept (7)) pour lesquels des données de poids ont été collectés au cours du traitement par setmélanotide ont perdu du poids ou ont maintenu leur poids depuis le début du traitement.

Treize (13) cas de pharmacovigilance, tous sans gravité, ont été notifiés en France au cours de la période couverte par le rapport. Quarante (40) effets indésirables, tous non-graves, ont été rapportés. Aucune issue fatale n'a été rapportée.

En ce qui concerne les données internationales, depuis la date de référence de développement international (11 novembre 2010) jusqu'à la DLP du DSUR n°07 (24 novembre 2022), un total de 1054 sujets a été traité avec le médicament à l'étude, dont 764 sujets qui ont reçu setmélanotide, 349 sujets qui ont reçu le placebo et 100 pour lesquels le traitement est resté en aveugle à travers les études. Les sujets qui ont reçu à la fois le placebo et setmélanotide sont comptés une seule fois dans le total de 1054 patients uniques.

Au cours de la période couverte par le DSUR, aucun signal n'a été nouvellement identifié, clos, sous surveillance ou en attente d'évaluation. Aucune nouvelle information significative sur la sécurité n'a été obtenue au travers des données post-commercialisation.

Le PBRER N°3 couvrant la période du 25 mai 2022 au 24 novembre 2022 a été soumis le 19 janvier 2023. Au cours de la période couverte, aucun signal n'a été nouvellement identifié, clos, sous surveillance ou en attente d'évaluation. Il n'y a pas eu de changement significatif dans la connaissance des risques ou des bénéfices du setmélanotide ; par conséquent, la balance bénéfices-risques reste favorable.

En conclusion, aucune modification du RCP, de la notice, du PGR ou du PUT-RD n'est actuellement considérée nécessaire.