



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 OCTOBRE 2021

setmélanotide
IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable

Inscription

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le 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), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Le maintien de cet avis est conditionné à l'analyse des résultats des études en cours sur le setmélanotide dans un délai maximal d'un an.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de l'obésité est complexe et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, associant des mesures diététiques, une activité physique à un éventuel suivi psychologique.

Au-delà des mesures diététiques standards et des modifications du mode de vie, l'obésité précoce est difficile à traiter. En effet, les traitements classiques de l'obésité sont peu efficaces (approche

comportementale, traitements chirurgicaux ou médicamenteux, changements environnementaux) et il n'existe pas traitement pour prendre en charge l'hyperphagie.

Ainsi, la chirurgie bariatrique ne résout pas le problème de l'absence de signal de satiété chez les patients et ne permet donc pas de contrôler la faim ressentie par le patient, ni son obésité. Les autres approches chirurgicales potentielles, telles que les pontages gastriques ou intestinaux, sont considérées comme contre-indiquées car ces patients conservent un appétit extrême et mangent trop, même après de telles interventions chirurgicales, ce qui entraîne souvent des complications anatomiques.

Dans ses recommandations¹¹, la HAS rappelle que la chirurgie bariatrique n'est pas indiquée chez les adolescents présentant des troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire, des conduites addictives ou chez les patients atteints d'obésité syndromique (par exemple : syndrome de Prader-Willi), monogénique connue, ou lésionnelle (sauf exception).

Des traitements endocriniens, notamment chez les patients souffrant d'un déficit en POMC/PCSK1 sont souvent nécessaires (traitement substitutif à vie en glucocorticostéroïde, traitement d'une éventuelle hypothyroïdie).¹²

Il n'existe actuellement aucune recommandation clinique pour le traitement ou la gestion de l'obésité liée à un déficit en POMC ou en LEPR.

Place de IMCIVREE (setmélanotide) dans la stratégie thérapeutique :

Malgré les données limitées issues de deux études non comparatives en ouvert et portant sur un faible nombre de patients, dans le contexte d'une maladie très rare, la Commission considère qu'IMCIVREE (setmélanotide) est un traitement de première intention de l'obésité et du contrôle de la faim lorsqu'ils sont associés à un déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC), y compris en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 (PCSK1) et en récepteurs de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

Parmi les effets indésirables rapportés, la setmélanotide peut entraîner une augmentation généralisée de la pigmentation de la peau et un assombrissement des nævus préexistants en raison de son effet pharmacologique. Des examens de la peau du corps entier doivent être réalisés chaque année pour surveiller les lésions pigmentaires cutanées préexistantes et nouvelles avant et pendant le traitement par la setmélanotide.

De plus, dans les essais cliniques, une dépression a été rapportée chez les patients traités par la setmélanotide. L'état des patients atteints de dépression doit ainsi être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE (setmélanotide). Il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE (setmélanotide) si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.

► Recommandations particulières

Considérant :

- que les obésités, même génétiques, nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire,
- les incertitudes actuelles sur la tolérance du produit à long terme, notamment compte tenu des événements indésirables dermatologiques et psychiatriques,

la Commission recommande que l'instauration d'un traitement par setmélanotide soit décidée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et dans les centres de références. Une attention particulière doit être portée au suivi dermatologique et psychologique des patients sous setmélanotide.

Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours sur ce médicament. Elle réévaluera IMCIVREE (setmélanotide) au regard des résultats de ces études et de toute autre donnée pertinente dans un délai maximum de 1 an.

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	IMCIVREE (setmélanotide) est indiqué dans le 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), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.
SMR	IMPORTANT, dans l'attente de nouvelles données.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données issues des cohortes pivots de deux études non comparatives en ouvert ayant montré une perte de poids d'au moins 10 % à un an de traitement, chez 8 sur 10 patients souffrant d'obésité et d'absence de contrôle de la faim, atteints d'un déficit biallélique en POMC, y compris en PCSK1 et chez 5 patients sur 11 avec un déficit en LEPR, - des résultats variables selon les mutations mais sans possibilité de conclure en l'absence de comparaison robuste, - de l'absence de données cliniques à plus long terme montrant notamment une réduction de la survenue des complications de l'obésité, - de l'absence de donnée robuste de qualité de vie, celle-ci étant particulièrement altérée, - de la survenue d'événements indésirables qui nécessitent une surveillance particulière (notamment des cas de dépression, y compris de dépression sévère, et la survenue de naevus), <p>la Commission de la transparence considère que IMCIVREE (setmélanotide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du traitement de l'obésité et du contrôle de la faim, associé à un déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC), y compris en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 (PCSK1) et en récepteurs de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.</p>
ISP	IMCIVREE (setmélanotide) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Malgré les données limitées issues de deux études non comparatives en ouvert et portant sur un faible nombre de patients, dans le contexte d'une maladie très rare, la Commission considère qu'IMCIVREE (setmélanotide) est un traitement de première intention de l'obésité et du contrôle de la faim lorsqu'ils sont associés à un déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC), y compris en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 (PCSK1) et en récepteurs de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.</p> <p>Parmi les effets indésirables rapportés, la setmélanotide peut entraîner une augmentation généralisée de la pigmentation de la peau et un assombrissement des nævus préexistants en raison de son effet pharmacologique. Des examens de la peau du corps entier doivent être réalisés chaque année pour surveiller les lésions pigmentaires cutanées préexistantes et nouvelles avant et pendant le traitement par la setmélanotide.</p> <p>De plus, dans les essais cliniques, une dépression a été rapportée chez les patients traités par la setmélanotide. L'état des patients atteints de dépression doit ainsi être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE (setmélanotide). Il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE (setmélanotide) si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.</p>
Population cible	La population cible de IMCIVREE (setmélanotide) est estimée entre 20 à 45 patients atteints d'un déficit en POMC/PCSK1 et à environ 90 patients atteints d'un déficit en LEPR.
Recommandations	<p>La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM dans l'attente de nouvelles données.</p> <p>Le <u>maintien de cet avis</u> est <u>conditionné</u> à l'analyse des résultats des études en cours sur la setmélanotide. La Commission <u>réévaluera</u> ce médicament à la lumière de ces données et de toute autre donnée pertinente dans un délai maximal d'<u>un an</u>.</p>

► **Recommandations inhérentes à la prise en charge**

Considérant :

- que les obésités, même génétiques, nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire,
- les incertitudes actuelles sur la tolérance du produit à long terme, notamment compte tenu des événements indésirables dermatologiques et psychiatriques,

la Commission recommande que l'instauration d'un traitement par setmélanotide soit décidée lors d'une RCP et dans les centres de références. Une attention particulière doit être portée au suivi dermatologique et psychologique des patients sous setmélanotide.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours sur ce médicament. Elle réévaluera IMCIVREE (setmélanotide) au regard des résultats de ces études et de toute autre donnée pertinente dans un délai maximum de 1 an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité IMCIVREE (setmélanotide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « le 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), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. ».

IMCIVREE (setmélanotide) est un médicament orphelin.

La setmélanotide est un agoniste sélectif du récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R). Les récepteurs de MC4, qui se trouvent dans le cerveau, jouent un rôle dans la régulation de la faim et de la satiété ainsi que dans la dépense énergétique. En cas de forme génétique d'obésité associée à une activation insuffisante du récepteur de MC4, la setmélanotide pourrait rétablir l'activité de la voie du récepteur MC4 de manière à réduire la faim et favoriser la perte de poids par la réduction de l'apport calorique et l'augmentation de la dépense énergétique.

La setmélanotide a fait l'objet d'une évaluation accélérée (PRIME) en procédure centralisée par l'Agence Européenne des médicaments (EMA). IMCIVREE (setmélanotide) a obtenu son autorisation de mise sur le marché le 16 juillet 2021.

02 INDICATIONS

IMCIVREE est indiqué dans le 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), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

03 POSOLOGIE

La prise d'IMCIVREE doit être prescrite et surveillée par un médecin spécialiste de l'obésité à étiologie génétique sous-jacente.

Posologie

Population adulte et enfants de plus de 12 ans

Pour les adultes et les enfants âgés de 12 à 17 ans, la dose initiale est de 1 mg une fois par jour par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Après 2 semaines, si la setmélanotide est bien tolérée (voir la rubrique 4.4), la dose peut être augmentée à 2 mg une fois par jour par injection sous-cutanée (Tableau 1). Si l'augmentation de la dose n'est pas bien tolérée, les patients peuvent rester à la posologie de 1 mg une fois par jour.

Si une perte de poids plus importante est souhaitée chez les patients adultes, la dose peut être augmentée à 2,5 mg une fois par jour par injection sous-cutanée. Si la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée, elle peut être augmentée à 3 mg une fois par jour (Tableau 1).

Chez les patients âgés de 12 à 17 ans, si le poids reste supérieur au 90^e percentile avec la dose de 2 mg une fois par jour par injection sous-cutanée et qu'une perte de poids plus importante est souhaitée, la dose peut être augmentée à 2,5 mg, avec une dose maximale de 3 mg une fois par jour (Tableau 2).

Tableau 1 : Augmentation de la dose chez les patients adultes et les patients pédiatriques de plus de 12 ans

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
---------	------------------	-------------------

Semaines 1-2	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Population pédiatrique (enfants âgés de 6 à < 12 ans)

Pour les enfants âgés de 6 à < 12 ans, la dose initiale est de 0,5 mg une fois par jour par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Si, après 2 semaines, la dose est bien tolérée, elle peut être augmentée à 1 mg une fois par jour. Si l'augmentation de la dose n'est pas bien tolérée, les patients pédiatriques peuvent rester à la posologie de 0,5 mg une fois par jour. Si la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée après 2 semaines, elle peut être augmentée à 2 mg une fois par jour. Si le poids reste supérieur au 90^e percentile avec la dose de 2 mg une fois par jour par injection sous-cutanée et qu'une perte de poids plus importante est souhaitée, la dose peut être augmentée à 2,5 mg une fois par jour (**Tableau**).

Tableau 2 : Augmentation de la dose pour les patients pédiatriques âgés de 6 à < 12 ans

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Patients âgés de 6 à < 12 ans		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-5	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 6 et suivantes	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour

Le médecin qui prescrit le traitement doit régulièrement évaluer la réponse au traitement par setmélanotide. Chez les enfants en période de croissance, il convient d'évaluer les répercussions de la perte de poids sur la croissance et la maturation.

La perte de poids et le contrôle de la faim obtenus avec setmélanotide peuvent être maintenus tant que le traitement se poursuit sans interruption. Si le traitement est arrêté, ou si l'observance du schéma posologique n'est pas maintenue, les symptômes de l'obésité par déficit en POMC et LEPR réapparaîtront.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre son traitement en injectant la dose suivante à l'heure prévue.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, la dose initiale est de 0,5 mg une fois par jour par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Si, après 2 semaines, la dose est bien tolérée, elle peut être augmentée à 1 mg une fois par jour. Si la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée après 2 semaines, elle peut être augmentée à 2 mg une fois par jour.

Pour les patients âgés de 6 à < 12 ans atteints d'insuffisance rénale légère, la dose maximale est de 2 mg une fois par jour.

Pour les patients âgés de plus de 12 ans, si une perte de poids plus importante est souhaitée, la dose peut être augmentée à 2,5 mg une fois par jour. Si la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée, elle peut être augmentée à 3 mg une fois par jour (Tableau).

La setmélanotide ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Tableau 3 : Augmentation de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
<i>Tous les patients présentant une insuffisance rénale légère</i>		
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaines 3-5	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 6 et suivantes	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
<i>Patients âgés de plus de 12 ans présentant une insuffisance rénale légère</i>		
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2,5 mg une fois par jour est bien tolérée	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Insuffisance hépatique

La setmélanotide n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La setmélanotide ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique (< 6 ans)

La sécurité et l'efficacité de la setmélanotide chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

04 BESOIN MEDICAL

Les patients avec un déficit génétique en pro opiomélanocortine (POMC) en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 (PCSK1) ou en récepteurs de la leptine (LEPR) présentent une obésité morbide (IMC supérieur à 40) très précoce, souvent dès la petite enfance.

Cette maladie génétique très rare (prévalence estimée de 1,34 pour 1 million) est liée à la présence de variants des gènes POMC, LEPR ou PCSK1, entraînant une altération de la fonction de la voie MC4R, responsable d'une hyperphagie, avec pour conséquence l'apparition d'une obésité sévère d'apparition précoce, dès les premières années de vie.

L'obésité extrême précoce, la faim incessante et l'hyperphagie sont des caractéristiques cliniques courantes de ces troubles génétiques. Au fur et à mesure que les patients grandissent et se développent, les courbes de poids pédiatriques montrent un gain de poids progressif et extrême, souvent > 3 écarts types au-dessus des poids normaux pour l'âge, conduisant généralement à des valeurs d'indice de masse corporelle (IMC) adulte > 40 kg/m². Les patients obèses par carence en POMC pèsent souvent plus de 100 kg à l'âge de 6 à 8 ans¹, en particulier lorsqu'il existe des défauts du gène POMC bi-alléliques. Cela contribue à une augmentation de la mortalité et de la morbidité dans ces populations, y compris diverses complications de comorbidité ainsi que des altérations globales du fonctionnement quotidien et de la qualité de vie globale.²

La voie neuronale du récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R) est un élément clé de la voie centrale produisant les mélanocortines (POMC et l'AgRP [*agouti related protein*], produites par les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus dans le système de la mélanocortine centrale)³ impliquées dans la régulation de l'apport alimentaire et de la dépense énergétique^{4 5 6}. Cette voie est responsable des signaux régulant la faim et l'alimentation grâce à la modulation des hormones et des neurones qui signalent une diminution de l'apport énergétique à « l'état nourri » et le schéma inverse à « l'état de faim »⁵.

La leptine se lie au LEPR sur les neurones POMC pour les activer, signalant que le corps est à « l'état nourri », que l'individu doit arrêter de manger, et conduit à l'augmentation de la dépense énergétique.⁶

L'activation des neurones POMC conduit à la production de polypeptides précurseurs codés par le gène POMC, qui, une fois clivés, libèrent de l' α -MSH, un ligand du récepteur aux mélanocortines de type 4 conduisant à une consommation alimentaire plus faible et à une dépense énergétique accrue.

Le déficit complet en pro-opiomélanocortine (POMC) (mutations bialléliques) entraîne la perte de l'agoniste du récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R) endogène. Comme l'antagoniste endogène AgRP n'est pas affecté, cela entraîne une diminution marquée du tonus de la mélanocortine, qui se manifeste par une hyperphagie (comportements de recherche de nourriture), entraînant une obésité sévère. Une insuffisance surrénale due à un déficit en hormone adrénocorticotrope (ACTH) peut être retrouvée.^{7,8}

L'obésité par carence en récepteur de la leptine (LEPR) est causée par une perte biallélique (homozygote ou hétérozygote composite) du LEPR. Dans le déficit en LEPR, les patients perdent la capacité de réguler à la fois les neurones POMC et AGRP, ce qui entraîne de faibles niveaux basaux de tonus de la mélanocortine. De plus, le LEPR est exprimé sur d'autres populations neuronales (non mélanocortines) à la fois au sein de l'hypothalamus et dans d'autres zones impliquées dans la récompense alimentaire telles que le striatum et l'aire tegmentale ventrale. Ainsi, l'hyperphagie et l'obésité chez les patients déficients en LEPR sont généralement plus graves que celles observées dans le déficit en POMC (de nombreux patients ne survivent pas) et sont médiées à la fois par les voies mélanocortine (répondant au setmélanotide) et indépendante de la mélanocortine (sans réponse au setmélanotide). L'obésité retrouvée dans cette forme peut également être accompagnée d'hypothyroïdie, d'hypogonadisme hypogonadotrope et de dysfonctionnement immunitaire.^{7,8}

¹ Graves LE, Khouri JM, Kristidis P, Verge CF. Proopiomelanocortin deficiency diagnosed in infancy in two boys and a review of the known cases. *J Paediatr Child Health*. 2021 Apr;57(4):484-490.. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33666293.

² EMA – EPAR 20 mai 2021

³ Shah BM, IH; Van der Ploeg, LHT; Garfield, AS. Identification and Functional Characterization of Novel Variants in Genes in the MC4R Pathway Associated With Severe Early-Onset Obesity and Hyperphagia. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Functional Neurocircuitry of Feeding and Feeding Disorders; 2019; Alberta, Canada.

⁴ Roh E, Kim MS. Brain Regulation of Energy Metabolism. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2016;31(4):519-524.

⁵ Baldini G, Phelan KD. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol*. 2019;241(1):R1-r33.

⁶ Shen WJ, Yao T, Kong X, Williams KW, Liu T. Melanocortin neurons: Multiple routes to regulation of metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(10 Pt A):2477-2485.

⁷ Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of Severe Obesity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):85

⁸ Kleinendorst L, van Haelst MM, van den Akker ELT. Genetics of Obesity. *Exp Suppl*. 2019;111:419-441.

Pour une prise en charge de l'obésité chez les enfants, la HAS recommande d'avoir pour objectif de ralentir la progression de la courbe de corpulence⁹ :

- chez l'enfant en cours de croissance : l'objectif sera de stabiliser le poids ou de ralentir la prise de poids pendant que la croissance se poursuit.
- chez l'adolescent en fin de croissance : l'objectif sera de stabiliser le poids ou d'en perdre très progressivement.

La perte de poids n'est pas un objectif prioritaire chez l'enfant et l'adolescent en surpoids ou obèse. Cependant, une réduction de l'IMC est recommandée dans les situations suivantes :

- Surpoids ou obésité avec comorbidités sévères : intolérance au glucose ou diabète de type 2 ;
- Troubles respiratoires et apnées du sommeil ;
- Complications orthopédiques sévères ;
- Complications hépatiques sévères ;
- Handicap induit par l'obésité (gêne dans la vie quotidienne, incapacité à se déplacer, à assumer des gestes courants de la vie quotidienne, etc.).

Pour une prise en charge de l'obésité chez les adultes, la recommandation de la HAS souligne l'intérêt de la perte de poids chez des personnes ayant une obésité pour réduire les comorbidités associées¹⁰. En particulier, une perte de poids de 5 % à 10 %, maintenue :

- Améliore le profil glucidique et lipidique ;
- Diminue le risque d'apparition du diabète de type 2 ;
- Réduit le handicap lié à l'arthrose ;
- Réduit la mortalité toutes causes confondues, la mortalité par cancer et la mortalité par diabète dans certains groupes de patients ;
- Diminue la pression sanguine ;
- Améliore les capacités respiratoires des patients avec ou sans asthme.

Au-delà des mesures diététiques standards et des modifications du mode de vie, l'obésité précoce est difficile à traiter. En effet, les traitements classiques de l'obésité sont peu efficaces (approche comportementale, traitements chirurgicaux ou médicamenteux, changements environnementaux) et il n'existe pas traitement pour prendre en charge l'hyperphagie.

Ainsi, la chirurgie bariatrique ne résout pas le problème de l'absence de signal de satiété chez les patients et ne permet donc pas de contrôler la faim ressentie par le patient, ni son obésité. Les autres approches chirurgicales potentielles, telles que les pontages gastriques ou intestinaux, sont considérées comme contre-indiquées car ces patients conservent un appétit extrême et mangent trop, même après de telles interventions chirurgicales, ce qui entraîne souvent des complications anatomiques.

Dans ses recommandations¹¹, la HAS rappelle que la chirurgie bariatrique n'est pas indiquée chez les adolescents présentant des troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire, des conduites addictives ou chez les patients atteints d'obésité syndromique (par exemple : syndrome de Prader-Willi), monogénique connue, ou lésionnelle (sauf exception).

Des traitements endocriniens, notamment chez les patients souffrant d'un déficit en POMC/PCSK1 sont souvent nécessaires (traitement substitutif à vie en glucocorticoïde, traitement d'une éventuelle hypothyroïdie).¹²

⁹ Haute Autorité de santé. Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent. Septembre 2011.

¹⁰ Haute Autorité de santé. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Septembre 2011.

¹¹ Haute Autorité de santé. Définition des critères de réalisation des interventions de chirurgie bariatrique chez les moins de 18 ans. Janvier 2016.

¹² Semra Çetinkaya, Tülay Güran, Erdal Kurnaz et al. A Patient with Proopiomelanocortin Deficiency: An Increasingly Important Diagnosis to Make. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2018;10(1):68-73.

L'obésité et l'hyperphagie, conséquences du déficit génétique en POMC/PCSK1 et en LEPR, affectent de manière prépondérante la qualité de vie quotidienne des patients, des familles et des aidants :

- Les enfants présentent des troubles du sommeil : la faim nocturne les oblige à se lever la nuit
- Ils ne peuvent pas avoir une vie sociale normale
- L'impact mental de la faim provoque des difficultés de concentration et entraîne des troubles de la scolarité

L'obésité générale et les maladies génétiques rares de l'obésité sont également associées à un isolement social des patients et au développement fréquent d'une dépression :

- L'obésité infantile entraîne de l'absentéisme scolaire, des résultats plus faibles à l'école, et plus de difficultés à suivre des études supérieures jusqu'à leur terme. Moins épanouis, ils sont plus souvent victimes de harcèlement scolaire (3 fois plus que les autres enfants). Les adultes voient leur chance diminuée d'avoir un emploi, et lorsqu'ils travaillent, sont plus absents et moins productifs¹³
- La personne en obésité peut être critiquée, ou jugée négativement par la société civile, mais aussi par le milieu soignant. Elle est souvent tenue comme responsable de sa situation et de l'échec de la prise en charge. Les messages négatifs peuvent accroître un sentiment de culpabilité souvent présent¹⁴.
- L'excès de poids entraîne des conséquences morphologiques et esthétiques (vergetures, gynécomastie, hypersudation, verge enfouie, etc.) qui peuvent être source de souffrance physique et psychique pour l'enfant et l'adolescent⁹
- Les personnes obèses sont victimes de nombreuses discriminations qui touchent toutes les dimensions de la vie¹⁰.

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces dans le traitement de l'obésité et du contrôle de la faim, associé à un déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC), y compris PCSK1 et en récepteurs de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des CCP a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'IMCIVREE (setmélanotide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'obésité et du contrôle de la faim, associé à un déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC), y compris PCSK1 et en récepteurs de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. Les patients doivent avoir été diagnostiqués par des tests génétiques confirmant un variant de perte de fonction biallélique pour les gènes POMC, PCSK1 ou LEPR.

05.1 Médicaments

Il n'existe pas de traitement médicamenteux ayant l'autorisation dans la prise en charge de l'obésité et de l'hyperphagie associées à un déficit en POMC/PCSK1 ou en LEPR.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La chirurgie bariatrique, qui peut faire partie d'une prise en charge de l'obésité, n'a cependant pas l'effet escompté dans ces pathologies, dans la mesure où le sentiment de satiété n'est pas rétabli chez les patients atteints de déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC), y compris PCSK1

¹³ Organisation for Economic Co-operation and Development. The heavy burden of obesity. The economics of prevention. Technical country notes. Paris: OECD; 2019

¹⁴ Cornet P. Corps obèse et société. Regards croisés entre médecins et patients [Thèse de doctorat : sciences humaines et sociales. Spécialité Sociologie]. Créteil: Ecole doctorale cultures et sociétés; 2015

et en récepteurs de la leptine (LEPR). Les approches chirurgicales potentielles, telles que les opérations de pontage gastrique ou intestinal, sont considérées comme contre-indiquées car ces patients conservent un appétit extrême et mangent trop même après de telles restrictions chirurgicales, entraînant souvent des complications anatomiques.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication AMM évaluée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

Le 25 novembre 2020, la Food & Drug Administration (FDA) a approuvé le setmélanotide dans le cadre de la gestion chronique du poids chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus souffrant d'obésité associée à un déficit en POMC, PCSK1, ou LEPR confirmé par test génétique.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Discussion en cours	
Allemagne	Discussion en cours	
Pays-Bas	Dossier en cours de préparation	
Espagne	Dossier en cours de préparation	
Italie	Dossier en cours de préparation	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de IMCIVREE (setmélanotide) repose sur 3 études cliniques réalisées chez des patients souffrant d'obésité liée à un déficit génétique :

- Une étude de phase III, RM-493-012, non randomisée, en ouvert, multicentrique, réalisée chez 15 patients atteints d'obésité associée à un déficit biallélique rare en **POMC (ou PCSK1)**, ou une perte de fonction liée à une mutation ; l'objectif principal était de déterminer la proportion de patients ayant démontré une réduction d'au moins 10 % du poids à un an de traitement
- Une étude de phase III, RM-493-015, non randomisée, en ouvert, multicentrique, réalisée chez 15 patients atteints d'obésité associée à un déficit biallélique rare en **LEPR** ou une perte de fonction liée à une mutation ; l'objectif principal était de déterminer la proportion de patients ayant démontré une réduction d'au moins 10 % du poids à un an de traitement
- Une étude, RM-493-022, de suivi des études RM-493-012 et RM-193-015, évaluant la sécurité du setmélanotide

Les études RM-493-012 et RM493-015 ont la même méthodologie d'évaluation, ainsi que les mêmes critères de jugement ; toutefois les populations incluses sont différentes, en fonction du type de mutation présenté par les patients.

Le laboratoire a également déposé l'étude RM-493-011 qui ne sera pas détaillée car de niveau de preuve moindre comparé aux autres études présentées le laboratoire.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude RM-493-012 chez les patients avec un déficit en POMC/PCSK1

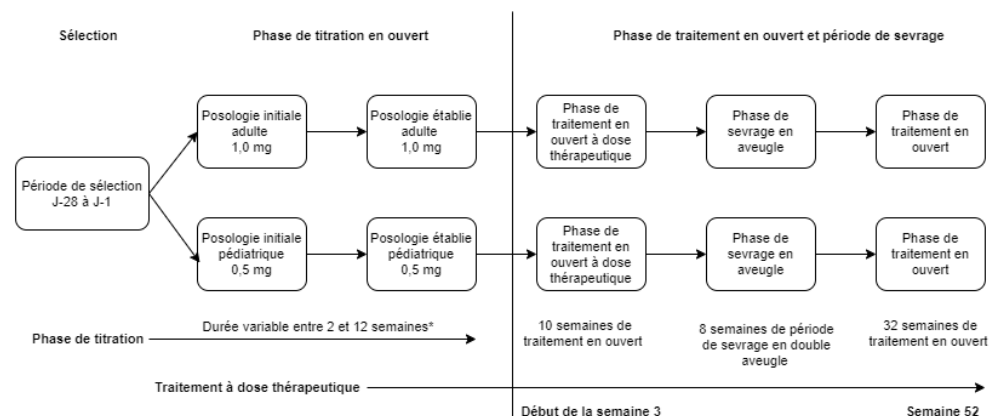
Référence	RM-493-012 ¹⁵
Clinicaltrials.gov	NCT02896192
Objectif principal de l'étude	Evaluer les effets de la setmélanotide sur la variation du poids corporel après 1 an de traitement chez les patients atteints d'obésité associée à un déficit biallélique rare en POMC/PCSK1 ou à une perte de fonction liée à une mutation.
Type de l'étude	Il s'agit d'une étude de phase III, non randomisée, en ouvert, multicentrique (Etats-Unis, Allemagne, Royaume-Uni, France, Canada, Belgique et Espagne) et incluant une période de sevrage de 8 semaines en double aveugle dont 4 semaines de traitement avec placebo.
Date et durée de l'étude	<p>Date de début de l'étude (1^{er} patient avec consentement éclairé) : 14 février 2017 Date du gel de la base (cut-off) des données initiales : 9 juillet 2019 Date du gel de la base (cut-off) des données supplémentaires : 30 avril 2020 Date du rapport initial : 9 mars 2020 Date de l'avenant du rapport initial : 22 mai 2020 Date du rapport final : 9 juin 2021</p> <p>Le centre de la Pitié Salpêtrière à Paris avait permis le recrutement de deux patients au total (un patient dans la cohorte pivot et un patient dans la cohorte supplémentaire).</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Statut génétique bi-allélique, homozygote ou hétérozygote composé (une mutation génétique différente sur chaque allèle) pour les gènes POMC ou PCSK1, avec un variant de perte de fonction pour chaque allèle conférant un phénotype d'obésité sévère ; - Agé(e) d'au moins 6 ans ; - Si âge ≥ 18 ans, obésité avec un IMC ≥ 30 kg/m² ; si enfant ou adolescent, obésité avec une IMC ≥ 95^{ème} percentile pour un âge donné selon l'évaluation de la courbe de croissance ; - Le patient et/ou son parent ou tuteur avait pu communiquer avec l'investigateur, comprendre et se conformer aux exigences de l'étude ainsi qu'être en mesure de comprendre et de signer le formulaire de consentement libre et éclairé, après avoir été informé de l'étude ; - Les patientes aptes à procréer ont accepté d'utiliser la contraception comme indiqué dans le protocole. Les patientes non aptes à procréer, définies comme stériles chirurgicalement (post-hystérectomie, ovariectomie bilatérale ou ligature bilatérale des trompes), post-ménopausées pendant au moins 12 mois (et confirmées par un test de dépistage du taux de FSH dans le laboratoire post-ménopausique), ou ayant eu un retard dans le développement de la puberté et n'ayant pas eu leurs premières menstruations, n'ont pas eu recours à une contraception pendant l'étude. Les patients avec des partenaires féminines aptes à procréer ont accepté une méthode à double barrière s'ils devenaient sexuellement actifs pendant l'étude. Les patients ne devaient pas donner de sperme au cours et dans les 90 jours suivants leur participation à l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Régime intensif récent (dans les 2 mois) et/ou programme d'exercice avec ou sans l'utilisation d'agents de perte de poids, y compris des médicaments à base de plantes, qui avaient entraîné une perte de poids ou une stabilisation du poids. Les patients pouvaient avoir été réexaminés environ 1 mois après l'arrêt de ces régimes intensifs ; - Chirurgie antérieure de pontage gastrique entraînant une perte de poids >10% maintenue durablement par rapport au poids préopératoire à l'inclusion sans preuve de reprise de poids. Plus spécifiquement, les patients pouvaient avoir été réexaminés si la chirurgie échouait, ou avait entraîné une perte de poids <10% par rapport au poids préopératoire à l'inclusion ou des preuves de reprise de poids après une réponse initiale à la chirurgie bariatrique. Une discussion a eu lieu avec l'ensemble des patients ayant eu des antécédents de chirurgie bariatrique et une approbation du laboratoire Rhythm devait avoir eu lieu avant l'inclusion ;

¹⁵ Clément K et al. Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Dec;8(12):960-970. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33137293.

	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de schizophrénie, de troubles bipolaires, de troubles de la personnalité ou d'autres troubles issus du « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-III) » qui, selon l'investigateur, interféreraient considérablement avec l'observance de l'étude ; - Un score ≥ 15 du « Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) » ; - Toute idée suicidaire de type 4 ou 5 sur l'échelle « Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ». Tout antécédent de tentative de suicide au cours de la vie ou tout comportement suicidaire au cours du dernier mois ; - Maladie pulmonaire restrictive ou obstructive, sévère, stable, conséquence d'une obésité extrême, preuve d'une insuffisance cardiaque significative (classe NYHA 3 ou plus) ou d'une maladie oncologique, si celles-ci étaient suffisamment sévères pour interférer avec l'étude et/ou auraient été sources de confusion dans les résultats. - Antécédents de maladie ou d'atteinte hépatique importante, ou examens hépatiques anormaux [comme indiqué par des tests de la fonction hépatique anormaux, l'alanine transaminase (ALT), l'aspartate transaminase (AST), la phosphatase alcaline ou la bilirubine sérique supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) pour l'un de ces tests] pour une étiologie autre que la stéatose hépatique non alcoolique (SHNA). Ainsi, toute étiologie sous-jacente en plus de la SHNA, y compris un diagnostic de stéatohépatite non alcoolique (NASH), d'autres causes d'hépatite ou des antécédents de cirrhose hépatique étaient exclues, mais la présence de SHNA n'était pas exclue ; - Antécédents ou présence d'une fonction rénale altérée comme indiqué par une créatinine anormale cliniquement significative, de l'azote uréique sanguin ou des constituants urinaires (ex : albuminurie) ou une insuffisance rénale modérée à sévère telle que définie par l'équation de Cockcroft Gault < 30 mL/min ; - Antécédents familiaux ou dans l'entourage proche de cancer de la peau ou de mélanome, ou antécédents d'albinisme oculo-cutané ; - Constatations dermatologiques significatives relatives à un mélanome ou à des lésions cutanées pré-mélaniques, déterminées dans le cadre d'une évaluation cutanée complète de dépistage réalisée par un dermatologue qualifié. Toute lésion préoccupante identifiée pendant la période de sélection devait être biopsiée et les résultats de l'aspect bénin devaient être connus avant le recrutement. Si les résultats de la biopsie avant traitement étaient préoccupants, le patient pouvait être exclu de l'étude ; - Participation à toute étude clinique avec un médicament/dispositif médical expérimental dans les 3 mois précédant le premier jour d'administration ;
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait du consentement - Selon l'investigateur : <ul style="list-style-type: none"> - Événements indésirables, qui justifiaient l'arrêt du traitement ; - Non-respect du schéma posologique de l'étude ou des exigences du protocole ; - Non-respect des instructions dans le cadre du suivi ou échec du suivi ; - Absence de démonstration d'une perte de poids équivalente à 5 kg (ou 5% si poids corporel à l'inclusion < 100 kg) à la fin de la phase de traitement en ouvert de 10 semaines.
Schéma de l'étude	<p>Cette étude comprenait deux cohortes de patients : une cohorte pivot et une cohorte supplémentaire (cette dernière ayant été constituée après la cohorte pivot et dont les patients n'avaient pas terminé un an de traitement à la date du gel de la base des données initiales le 9 juillet 2019).</p> <p>L'analyse d'efficacité principale était basée sur les patients de la cohorte pivot.</p> <p>L'étude débutait par une période initiale de titration d'une durée comprise entre 2 à 12 semaines (en fonction du nombre d'augmentation des doses nécessaires pour déterminer la dose thérapeutique d'un individu).</p> <p>Au cours de la phase de titration, des augmentations de dose de 0,5 mg ont été effectuées à intervalles hebdomadaires pour déterminer la dose thérapeutique d'un individu, jusqu'à la dose maximale approuvée dans le pays spécifique du site participant.</p> <p>Les patients ont ensuite poursuivi le traitement actif à leur dose thérapeutique pendant 10 semaines supplémentaires, pour une durée totale d'administration combinée de 12 semaines à la dose thérapeutique individuelle du patient.</p> <p>En cas de perte de poids équivalente à 5 kg (ou 5% si poids corporel à l'inclusion < 100 kg) à la fin de la période de 10 semaines de traitement en ouvert, les patients continuaient l'étude</p>

avec une période de sevrage en double aveugle, à durée variable, contrôlée vs placebo d'une durée de 8 semaines, incluant une période de traitement par placebo de 4 semaines. Le début de la période de traitement par placebo était variable pour chaque patient afin de masquer l'initiation de la période de sevrage pour les patients, les investigateurs et les sites.

À la suite de la période de sevrage, les patients poursuivaient l'étude jusqu'à atteindre 52 semaines de traitement à la dose thérapeutique individuelle optimale.



**Les 2 dernières semaines de la phase titration de la dose en ouvert ont été considérées comme les deux premières semaines de traitement à la dose thérapeutique individuelle optimale. Les patients ont ensuite reçu 10 semaines supplémentaires de traitement actif dans la phase de traitement ouvert, pour une durée totale de 12 semaines, avant de passer à la phase de sevrage en double aveugle.*

Après environ 1 an de traitement par setmélanotide, les patients volontaires pouvaient s'inscrire dans une étude d'extension à long terme distincte et continuer à recevoir setmélanotide (étude RM-493-022). Si les patients ne souhaitaient pas s'inscrire dans cette étude d'extension, ils étaient conviés pour une dernière visite dans le cadre de l'étude RM-493-012, environ 30 jours après leur dernière dose.

Le traitement à l'étude, la setmélanotide, était une solution stérile pour injection sous cutanée à une concentration de 10,0 mg/mL. Le placebo était un excipient. La setmélanotide et le placebo étaient des solutions claires, incolores à légèrement opalescentes, essentiellement exemptes de particules visibles, adaptées à une étude en double aveugle.

Les patients de l'étude ont reçu le traitement à l'étude par injection sous-cutanée (SC) une fois par jour (le matin). La phase de titration pouvait aller jusqu'à 12 semaines. Les patients revenaient à la clinique toutes les 2 semaines pour évaluer l'efficacité et déterminer si la dose devait être augmentée selon le schéma de titration de dose présenté dans le tableau ci-dessous.

Une fois la dose thérapeutique du patient déterminée, elle lui était administrée tout au long du reste de l'étude. Les doses initiales administrées étaient de 1,0 mg (patients adultes) ou 0,5 mg (patients pédiatriques et adolescents), et la dose maximale potentielle après la phase de titration était de 3,0 mg ou 2,5 mg par jour en fonction de l'âge du patient et de la dose maximale approuvée spécifiquement dans le pays participant à l'étude. Comme il s'agissait d'une étude mondiale, la dose maximale autorisée différait d'un pays à l'autre en fonction des retours des autorités compétentes. Les autorités américaines, canadiennes et britanniques ont approuvé une dose quotidienne maximale de 3,0 mg, tandis que les autorités allemandes et françaises ont initialement approuvé une dose quotidienne maximale de 2,5 mg.

Semaines de titration	Dose adulte (mg)	Dose adolescent (mg)	Dose pédiatrique (mg)
1-2	1,0	0,5	0,5
3-4	1,5	1,0	1,0
5-6	2,0	1,5	1,5
7-8	2,5	2,0	2,0
9-10	3,0*	2,5	2,5

Traitements étudiés

	11-12	NA	3,0*	NA
	<p>*La titration à 3,0 mg n'était autorisée que si elle était approuvée par l'autorité compétente du pays participant (cas des Etats-Unis, Canada, Royaume-Uni), sinon la dose quotidienne maximale était de 2,5 mg (cas de la France, Allemagne).</p> <p>Puisqu'il s'agissait d'une étude en ouvert, tous les patients avaient été affectés au traitement actif, à l'exception de la période de sevrage en double aveugle.</p> <p>Les patients qui avaient atteint la dose maximale mais pas l'objectif de perte de poids du protocole avaient la possibilité de suivre la phase de traitement actif en ouvert de 10 semaines (avec l'objectif de répondre ultérieurement au traitement).</p>			
Critère de jugement principal	Proportion de patients dans la population complète d'analyse (FAS, <i>Full Analysis Set</i>) ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert auquel s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion.			
Critères de jugement secondaires	<p>Les critères de jugement secondaires, analysés de façon exploratoire, étaient :</p> <ul style="list-style-type: none">• La variation moyenne du poids corporel à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert auquel s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion des patients de la population d'utilisation désignée (DUS, <i>Designated Use Set</i>)• La variation de la moyenne hebdomadaire du score de la faim la plus élevée à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert auquel s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion des patients âgés d'au moins 12 ans de la population d'utilisation désignée (DUS, <i>Designated Use Set</i>)• La proportion de patients âgés d'au moins 12 ans dans la population complète d'analyse (FAS, <i>Full Analysis Set</i>) ayant montré une amélioration $\geq 25\%$ de la moyenne hebdomadaire du score de la faim le plus élevé à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert auquel s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion <p>Il a été recueilli 3 scores de faim quotidiens distincts au cours de l'étude : la faim au matin, la faim la plus élevée sur 24 heures et la faim moyenne sur 24 heures. Le score de faim spécifique utilisé dans l'évaluation était le score de la faim le plus élevé sur 24 heures. Une moyenne a été calculée à partir des scores de faim quotidiens permettant de déterminer un score de faim moyen hebdomadaire à analyser.</p> <p>Le score moyen hebdomadaire des scores de la faim la plus élevée quotidiens sur 24 heures est le score de faim utilisé pour évaluer le deuxième et troisième critère de jugement secondaires clés.</p> <p>Dans le reste de ce document, le terme « score de la faim » fait référence aux moyennes hebdomadaires des scores de faim quotidiens de la faim la plus élevée sur 24 heures.</p> <p>La faim variait de 0 à 10 sur une échelle de type Likert avec 0 = aucune sensation de faim et 10 = sensation de faim la plus intense possible. Le score de la faim a été inscrit quotidiennement dans un recueil, puis une moyenne a été établie pour calculer un score hebdomadaire nécessaire pour l'analyse. Les questions du questionnaire sur la faim (âges ≥ 12) sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- « Au cours des dernières 24 heures, en moyenne, à quel point avez-vous faim ? »,- « Au cours des dernières 24 heures, à quel point avez-vous eu faim lorsque vous aviez le plus faim ? » (critère de jugement secondaire clé)- « Ce matin, quand vous vous êtes réveillé, à quel point avez-vous eu faim ? » <p>Les pourcentages étaient basés sur le nombre de patients avec des données de la faim disponibles dans le recueil à la fois à l'inclusion et à 52 semaines. La dernière valeur avant administration de la première dose de setmélanotide était considérée comme la valeur à l'inclusion. Si le score de faim moyen hebdomadaire avant la première administration du médicament à l'étude était manquant, le score de faim quotidien recueilli le jour 1 (premier jour avec setmélanotide) était utilisé comme « valeur de référence à l'inclusion ».</p> <p>La faim a été évaluée quotidiennement tout au long de l'étude ; les patients âgés d'au moins 12 ans déclaraient eux-mêmes leur faim en répondant à trois questions et les patients âgés</p>			

	de 6 à 11 ans déclaraient eux-mêmes leur faim chaque matin juste avant l'administration du traitement en répondant à une seule question.
Taille de l'échantillon	<p>Il était prévu de recruter 10 patients dans la cohorte pivot étant entendu qu'en raison de la prévalence incertaine de cette maladie ultra-rare, ce nombre estimé de patients restait dépendant du nombre total de patients finalement identifiés.</p> <p>Il était attendu qu'un traitement par setmélanotide pendant 1 an soit associé à une probabilité sous-jacente VRAI d'au moins 10 % de perte de poids à 1 an d'au moins 50 %. Cette hypothèse est associée à une puissance d'au moins 94% pour produire une différence statistiquement significative ($\alpha = 0,05$ et 0,025 unilatérale, en raison de la discrétion de la distribution binomiale) par rapport à l'hypothèse nulle de 5 % pour $N = 10$ patients de la population FAS. Si la probabilité VRAI d'une perte de poids d'au moins 10 % à 1 an était de 40 %, alors la puissance devait être d'environ 83 %. La proportion minimale OBSERVÉE de $N = 10$ patients avec une perte de poids d'au moins 10 % à 1 an qui aurait permis d'obtenir une significativité statistique ($\alpha = 0,05$ et 0,025 unilatéral, en raison de la discrétion de la distribution binomiale) était de 0,3 (3 sur 10).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population complète d'analyse (FAS, Full Analysis Set) : patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ayant fait l'objet d'une évaluation à l'inclusion. - Population d'utilisation désignée (DUS, Designated Use Set) : patients ayant démontré une perte de poids équivalente à 5 kg (ou 5 % si poids corporel à l'inclusion <100 kg) sur la période de 12 semaines de traitement en ouvert et qui ont ensuite passé la période de sevrage en double aveugle, contrôlée par placebo. - Population safety (SAS, Safety Analysis Set) : patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et au moins une évaluation de l'innocuité post-dose. <p>Pour le critère de jugement principal : L'hypothèse nulle était définie par une réduction de poids inférieure ou égale à 5 % et l'hypothèse alternative que la proportion était supérieure à 5 %. Cette analyse s'est opérée via un test binomial exact, à un niveau de signification unilatéral de 5%, les IC bilatéraux à 90 % ont été calculés en utilisant la méthode exacte de Clopper-Pearson.</p> <p>Pour le premier et deuxième critère de jugement secondaire, un modèle mixte linéaire a répété des mesures de la variance avec un terme fixe pour le temps et l'inclusion et un effet aléatoire pour les patients a été utilisé pour évaluer le premier et le deuxième critère de jugement secondaire. Une matrice de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les différentes variances attendues entre les participants. Dans le cas où le modèle mixte ne convergeait pas avec une matrice de covariance non structurée, une matrice de covariance de Toeplitz à symétrie composée avait été utilisée à la place.</p> <p>Le troisième critère de jugement secondaire a été analysé par comparaison à l'hypothèse nulle selon laquelle 5 % des patients auraient atteint ce seuil à la fin d'environ 1 an de traitement. Cette analyse s'est opérée via un test binomial exact prévu pour tester si le pourcentage de patients qui atteignent au moins 25 % d'amélioration de la faim était supérieur à 5%.</p> <p>Lors de la production du rapport initial, les patients de la cohorte supplémentaire n'avaient pas encore terminé 52 semaines de traitement. Lors de la production de l'avenant au rapport initial, certains patients de cette cohorte supplémentaire avaient complété environ 1 an de traitement.</p>
Principaux amendements au protocole	<p><u>Amendement 2 (01/09/2016) :</u> Cet amendement concernait uniquement l'Allemagne. Révision de la dose la plus élevée autorisée à 2,5 mg au lieu de 3,0 mg.</p> <p><u>Amendement 5 (26/04/2017) :</u> Cet amendement concernait uniquement la France. Révision de la dose la plus élevée autorisée à 2,5 mg au lieu de 3,0 mg.</p> <p><u>Amendement 6 (22/05/2017) :</u> Inclusion des patients pédiatriques dès l'âge de 6 ans ; inclusion de l'évaluation de l'âge osseux ; inclusion des évaluations neurocognitives chez des patients âgés de 6 à 16 ans ; inclusion des recommandations de titration de dose pour les patients âgés de 6 à 11 ans ; et inclusion de questions sur la faim adaptées à l'âge, des évaluations de la qualité de vie et des versions pédiatriques par tranche d'âge des questionnaires C-SSRS et PHQ-9.</p>

Amendement 10 (08/11/2017) :

Cet amendement concernait uniquement la France.

La France a fixé un seuil d'âge à 9 ans (à la suite d'un entretien mené entre l'ANSM et le laboratoire) ; la dose initiale pour les patients pédiatriques en France a été révisée à 0,25 mg ; révision des recommandations de la phase de titration pour les patients âgés de 9 à 11 ans ; révision des critères d'inclusion pour les patients pédiatriques et adolescents devant être liés à l'IMC ; autorisation de réductions de dose chez les patients atteignant les objectifs de perte de poids à long terme ; révision de l'approche des questionnaires et des outils pour être adaptés aux patients pédiatriques ; trois mesures de la taille ; mesures de poids plus fréquentes pour les patients pédiatriques ; le test de tolérance oral au glucose (OGTT) n'était pas nécessaire pour les patients diabétiques.

Amendement 13.1 (24/07/2018) :

A clarifié que plus de 10 patients pouvaient être inclus dans l'étude ; ajout d'objectifs exploratoires liés aux patients de 12 à 16 ans ; critère de jugement principal établi comme une proportion de patients présentant une perte de poids $\geq 10\%$ plutôt que par un pourcentage moyen de changement par rapport à la valeur à l'inclusion ; clarification du fait que l'OGTT ne serait pas effectuée pour les patients atteints de diabète de type 1 ou 2 ; a ajouté le fait que le questionnaire SF-10 était administré ; clarification de la dose maximale autorisée par pays ; clarification du fait que pour les patients <100 kg au départ, un changement de 5% de la perte de poids est nécessaire pour continuer le traitement ; ajout d'une référence à l'étude d'extension à long terme ; a précisé que les réductions de dose étaient autorisées pendant la période ouverte de 32 semaines, car la perte de poids normalise l'IMC.

Résultats :

Effectifs

Au total, 15 patients ont été randomisés et 10 ont été inclus dans l'étude dans la cohorte pivot. Les différentes populations d'analyse sont présentées dans la figure 1.

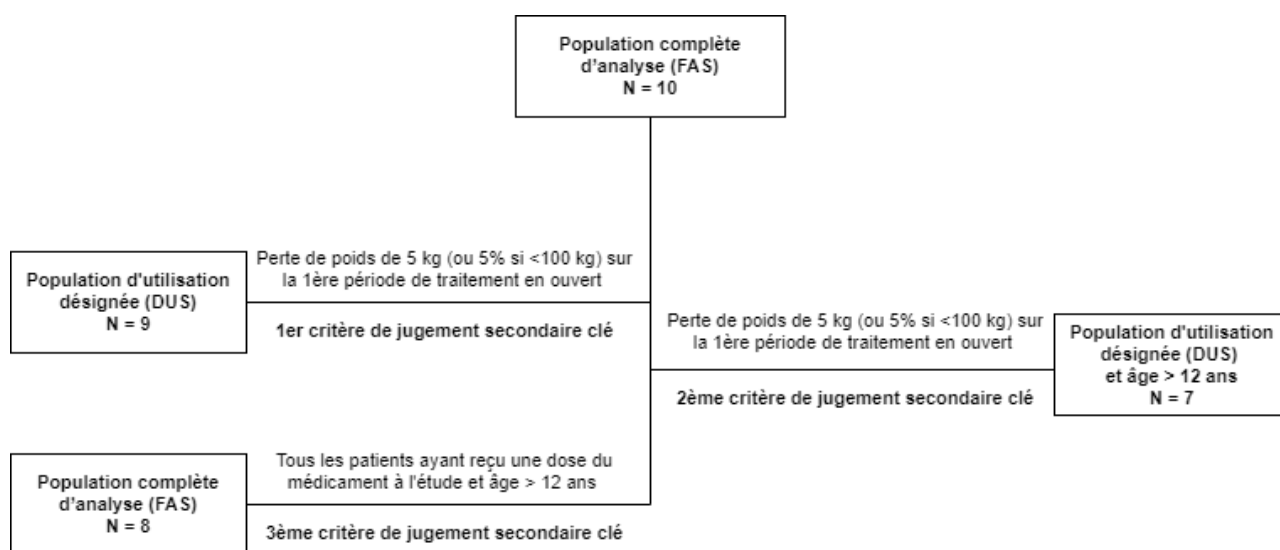


Figure 1 – Populations d'analyse de l'étude RM-493-012

Les différentes populations d'analyse sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

:

Tableau 1 Populations d'analyse de l'étude RM-493-012

Populations d'analyse	Effectifs
Population complète d'analyse (FAS)	10
Population d'utilisation désignée (DUS)	9
Population d'analyse de la tolérance	10

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans la cohorte pivot, cinq (50 %) des 10 patients étaient des hommes. L'âge médian des patients inclus dans l'étude était de 16,5 ans ; 2 patients étaient âgés de moins de 12 ans. L'IMC médian était de 40,99 kg/m². Les patients inclus dans cette étude avaient majoritairement le génotype POMC (90 %), et le génotype PCSK1 (10 %). La France a inclus 2 patients (14,3 %) dans cette étude. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude RM-493-012

	Cohorte pivot (N=10)	Cohorte supplémentaire (N=5)	Total (N=15)
Age à l'inclusion (ans)			
n	10	5	15
Moyenne (écart-type)	18,4 (6,17)	14,80 (8,73)	17,20 (7,02)
Médiane	16,5	11,00	16,00
Groupe d'âge (n ; %)			
< 12 ans	2 (20,0)	3 (60,0)	5 (33,3)
≥ 12 ans	8 (80,0)	2 (40,0)	10 (66,7)
Sexe (n ; %)			
Homme	5 (50,0)	4 (80,0)	9 (60,0)
Femme	5 (50,0)	1 (20,0)	6 (40,0)
Pays			
Etats-Unis	1 (10,0)	0	1 (6,7)
France	1 (10,0)	1 (20,0)	2 (13,3)
Allemagne	7 (70,0)	0	7 (46,7)
Canada	1 (10,0)	0	1 (6,7)
Espagne	0	2 (40,0)	2 (13,3)
Belgique	0	2 (40,0)	2 (13,3)
Génotype, n (%)			
POMC	9 (90,0)	4 (80,0)	13 (86,7)
PCSK1	1 (10,0)	1 (20,0)	2 (13,3)
Poids			
n	10	5	15
Moyenne (écart-type)	118,7 (37,5)	96,37 (30,10)	111,26 (35,81)
Médiane	114,950	100,50	114,40
Taille (cm)			
n	10	5	15
Moyenne (écart-type)	169,6 (13,96)	160,20 (14,02)	166,47 (14,23)
Médiane	170,0	156,00	167,00
IMC (kg/m²)			
n	10	5	15
Moyenne (écart-type)	40,41 (9,048)	36,68 (6,34)	39,17 (8,21)
Médiane	40,99	36,91	39,40
Tour de taille (cm)			
n	10	5	15
Moyenne (écart-type)	121,80 (18,955)	110,66 (17,35)	118,09 (18,62)
Médiane	122,50	109,30	121,00

► Critère de jugement principal, dans la population complète d'analyse (FAS, Full Analysis Set) de la cohorte pivot

Proportion de patients ayant montré une réduction d'au moins 10 % du poids à environ 1 an de traitement par rapport à l'inclusion.

Après 52 semaines de traitement, 8 patients, soit 80 % des patients de la cohorte pivot avaient perdu au moins 10 % de leur poids à l'inclusion (IC90 % [49,31 ; 96,32] p<0,0001).

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Variation moyenne du poids corporel à 52 semaines, analysée dans la population DUS (n=9)

A l'inclusion, le poids moyen des patients était de 114,97 (37,77) kg. Après 52 semaines de traitement, le poids moyen est passé à 83,01 (21,42), soit une diminution de -25,55 (9,87) % (IC90 % [-28,80 ; -21,98]) après 1 an de traitement.

Variation du score de la faim, analysée dans la population DUS

A l'inclusion, le score de la faim le plus élevé chez les patients âgés d'au moins 12 ans était de 8,1 (0,78). Après 52 semaines de traitement, il est passé à 5,8 (2,02), soit une diminution de -27,1 (28,11) % (IC90 % [-40,58 ; -14,96]).

Proportion de patients ayant montré une amélioration ≥ 25 % du score de la faim, analysée dans la population FAS

Après 52 semaines de traitement, chez les patients âgés d'au moins 12 ans, 4 patients sur 8 ont présenté une amélioration d'au moins 25 % du score de la faim, soit 50 % des patients inclus (IC 90 % [19,29 ; 80,71]).

7.1.2 Etude RM-493-015 chez les patients avec une mutation LEPR

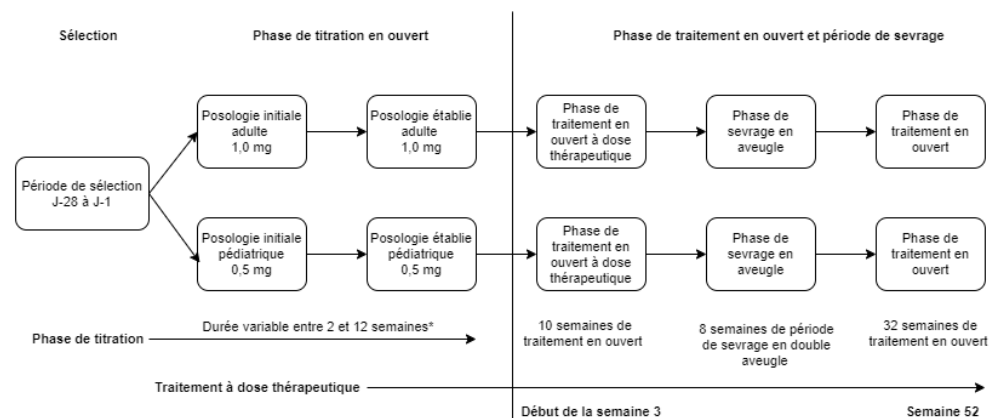
Référence	Etude RM-493-015 ¹⁵
Clinicaltrials.gov	NCT03287960
Objectif principal de l'étude	Evaluer les effets du setmélanotide sur la variation du poids corporel après 1 an de traitement chez les patients atteints d'obésité associée à un déficit biallélique rare en LEPR ou à une perte de fonction liée à une mutation.
Type de l'étude	Il s'agit d'une étude de phase III, non randomisée, en ouvert, multicentrique (Allemagne, Royaume-Uni, France, Pays-Bas) et incluant une période de sevrage de 8 semaines en double aveugle dont 4 semaines de traitement avec placebo.
Date et durée de l'étude	Date de début de l'étude (1 ^{er} patient avec consentement éclairé) : 08 janvier 2018 Date du gel de la base (cut-off) des données initiales : 15 juillet 2019 Date du gel de la base (cut-off) des données supplémentaires : 30 avril 2020 Date du rapport initial : 10 mars 2020 Date de l'avenant du rapport initial : 18 juin 2020 Date de rapport final : 9 juin 2021. Les deux centres français (La Pitié Salpêtrière à Paris et l'hôpital Felix Guyon à la Réunion) avaient permis le recrutement de six patients au total (4 dans la cohorte pivot et 2 dans la cohorte supplémentaire).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Statut génétique biallélique, homozygote ou hétérozygote composé (une mutation génétique différente sur chaque allèle) pour les gènes LEPR, avec un variant de perte de fonction pour chaque allèle conférant un phénotype d'obésité sévère ;- Agé(e) d'au moins 6 ans ;- Si âge ≥ 18 ans, obésité avec un IMC ≥ 30 kg/m² ; si enfant ou adolescent, obésité avec une IMC $\geq 95^{\text{ème}}$ percentile pour un âge donné selon l'évaluation de la courbe de croissance ;- Le patient et/ou son parent ou tuteur avait été en capacité de bien communiquer avec l'investigateur, comprendre et se conformer aux exigences de l'étude ainsi qu'être en mesure de comprendre et de signer le formulaire de consentement libre et éclairé, après avoir été informé de l'étude ;- Les patientes aptes à procréer ont accepté d'utiliser la contraception comme indiqué dans le protocole. Les patientes non aptes à procréer, définies comme stériles chirurgicalement (post-hystérectomie, ovariectomie bilatérale ou ligature bilatérale des trompes), post-ménopausées pendant au moins 12 mois (et confirmées par un test de dépistage du taux de FSH dans le laboratoire post-ménopausique), ou ayant eu un retard dans le développement de la puberté et n'ayant pas eu leurs premières menstruations, n'ont pas eu recours à une contraception pendant l'étude.- Les patients avec des partenaires féminines aptes à procréer ont accepté une méthode à double barrière s'ils devenaient sexuellement actifs pendant l'étude. Les patients ne devaient pas donner de sperme au cours et dans les 90 jours suivants leur participation à l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Régime intensif récent (dans les 2 mois) et/ou programme d'exercice avec ou sans l'utilisation d'agents de perte de poids, y compris des médicaments à base de plantes, qui avaient entraîné une perte de poids ou une stabilisation du

	<p>poids. Les patients pouvaient avoir été réexaminés environ 1 mois après l'arrêt de ces régimes intensifs ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie antérieure de pontage gastrique entraînant une perte de poids >10% maintenue durablement par rapport au poids préopératoire à l'inclusion sans preuve de reprise de poids. Plus spécifiquement, les patients pouvaient avoir été réexaminés si la chirurgie échouait, ou avait entraîné une perte de poids <10% par rapport au poids préopératoire à l'inclusion ou des preuves de reprise de poids après une réponse initiale à la chirurgie bariatrique. Une discussion a eu lieu avec l'ensemble des patients ayant eu des antécédents de chirurgie bariatrique et une approbation du laboratoire Rhythm devait avoir eu lieu avant l'inclusion ; - Diagnostic de schizophrénie, de troubles bipolaires, de troubles de la personnalité ou d'autres troubles issus du « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-III) » qui, selon l'investigateur, interféreraient considérablement avec l'observance de l'étude ; - Un score ≥ 15 du « Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) » ; - Toute idée suicidaire de type 4 ou 5 sur l'échelle « Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) ». Tout antécédent de tentative de suicide au cours de la vie ou tout comportement suicidaire au cours du dernier mois ; - Maladie pulmonaire restrictive ou obstructive, sévère, stable, conséquence d'une obésité extrême, preuve d'une insuffisance cardiaque significative (classe NYHA 3 ou plus) ou d'une maladie oncologique, si celles-ci étaient suffisamment sévères pour interférer avec l'étude et/ou auraient été sources de confusion dans les résultats. - Antécédents de maladie ou d'atteinte hépatique importante, ou examens hépatiques anormaux [comme indiqué par des tests de la fonction hépatique anormaux, l'alanine transaminase (ALT), l'aspartate transaminase (AST), la phosphatase alcaline ou la bilirubine sérique supérieure à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) pour l'un de ces tests] pour une étiologie autre que la stéatose hépatique non alcoolique (SHNA). Ainsi, toute étiologie sous-jacente en plus de la SHNA, y compris un diagnostic de stéatohépatite non alcoolique (NASH), d'autres causes d'hépatite ou des antécédents de cirrhose hépatique étaient exclues, mais la présence de SHNA n'était pas exclue ; - Antécédents ou présence d'une fonction rénale altérée comme indiqué par une créatinine anormale cliniquement significative, de l'azote uréique sanguin ou des constituants urinaires (ex : albuminurie) ou une insuffisance rénale modérée à sévère telle que définie par l'équation de Cockcroft Gault < 30 mL/min ; - Antécédents familiaux ou dans l'entourage proche de cancer de la peau ou de mélanome, ou antécédents d'albinisme oculo-cutané ; - Constatations dermatologiques significatives relatives à un mélanome ou à des lésions cutanées pré-mélaniques, déterminées dans le cadre d'une évaluation cutanée complète de dépistage réalisée par un dermatologue qualifié. Toute lésion préoccupante identifiée pendant la période de sélection devait être biopsiée et les résultats de l'aspect bénin devaient être connus avant le recrutement. Si les résultats de la biopsie avant traitement étaient préoccupants, le patient pouvait être exclu de l'étude ; - Participation à toute étude clinique avec un médicament/dispositif médical expérimental dans les 3 mois précédant le premier jour d'administration ;
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> - Retrait du consentement - Selon l'investigateur : <ul style="list-style-type: none"> - Événements indésirables, qui justifiaient l'arrêt du traitement ; - Non-respect du schéma posologique de l'étude ou des exigences du protocole ; - Non-respect des instructions dans le cadre du suivi ou échec du suivi ; - Absence de démonstration d'une perte de poids équivalente à 5 kg (ou 5% si poids corporel à l'inclusion < 100 kg) à la fin de la phase de traitement en ouvert de 10 semaines.
Schéma de l'étude	<p>Cette étude comprenait deux cohortes de patients : une cohorte pivot et une cohorte supplémentaire (cette dernière ayant été constituée après la cohorte pivot et dont les patients n'avaient pas complété un an de traitement à la date du gel de la base (cut-off) des données initiales : 15 juillet 2019).</p> <p>L'analyse d'efficacité principale était basée sur les patients de la cohorte pivot.</p>

Au cours de la phase de titration, des augmentations de dose de 0,5 mg ont été effectuées à intervalles hebdomadaires pour déterminer la dose thérapeutique d'un individu, jusqu'à la dose maximale approuvée dans le pays spécifique du site participant.

En cas de perte de poids équivalente à 5 kg (ou 5% si poids corporel à l'inclusion <100 kg) à la fin de la période de 10 semaines de traitement en ouvert, les patients continuaient l'étude avec une période de sevrage en double aveugle, à durée variable, contrôlée vs placebo d'une durée de 8 semaines, incluant une période de traitement par placebo de 4 semaines.

A la suite de la période de sevrage, les patients poursuivaient l'étude jusqu'à atteindre 52 semaines de traitement à la dose thérapeutique individuelle optimale.



Après environ 1 an de traitement par setmélanotide, les patients volontaires pouvaient être inclus dans une étude de suivi à long terme distincte et continuer à recevoir setmélanotide (étude RM-493-022). Si les patients ne souhaitaient pas être inclus dans cette étude d'extension, ils étaient conviés pour une dernière visite dans le cadre de l'étude RM-493-015, environ 30 jours après leur dernière dose.

Le traitement à l'étude, setmélanotide, était une solution stérile pour injection sous cutanée à une concentration de 10,0 mg/mL. Le placebo était un excipient. La setmélanotide et le placebo étaient des solutions claires, incolores à légèrement opalescentes, essentiellement exemptes de particules visibles, adaptées à une étude en double aveugle.

Une fois la dose thérapeutique du patient déterminée, elle lui était administrée tout au long du reste de l'étude. Les doses initiales administrées étaient de 1.0 mg

	<p>(patients adultes) ou 0,5 mg (patients pédiatriques et adolescents), et la dose maximale potentielle après la phase de titration était de 3,0 mg ou 2,5 mg par jour en fonction de l'âge du patient et de la dose maximale approuvée spécifiquement dans le pays participant à l'étude.</p> <p>Comme il s'agissait d'une étude mondiale, la dose maximale autorisée différait d'un pays à l'autre en fonction des retours des autorités compétentes. Les autorités britanniques et néerlandaises ont approuvé une dose quotidienne maximale de 3,0 mg, tandis que les autorités allemandes et françaises ont initialement approuvé une dose quotidienne maximale de 2,5 mg.</p> <table><tr><th>Semaines de titration</th><th>Dose adulte (mg)</th><th>Dose adolescent (mg)</th><th>Dose pédiatrique (mg)</th></tr><tr><td>1-2</td><td>1,0</td><td>0,5</td><td>0,5¹</td></tr><tr><td>3-4</td><td>1,5</td><td>1,0</td><td>1,0</td></tr><tr><td>5-6</td><td>2,0</td><td>1,5</td><td>1,5</td></tr><tr><td>7-8</td><td>2,5</td><td>2,0</td><td>2,0</td></tr><tr><td>9-10</td><td>3,0</td><td>2,5</td><td>2,5</td></tr><tr><td>11-12</td><td>NA</td><td>3,0²</td><td>NA</td></tr></table> <p>¹Dans le centre Allemand, la dose initiale administrée était de 0,25mg dans la population pédiatrique.</p> <p>²La titration à 3,0 mg n'était autorisée que si elle était approuvée par l'autorité compétente du pays participant (cas du Royaume-Uni, Pays-Bas), sinon la dose quotidienne maximale était de 2,5 mg (cas de l'Allemagne, France).</p> <p>Puisqu'il s'agissait d'une étude en ouvert, tous les patients avaient été affectés au traitement actif, à l'exception de la période de sevrage en double aveugle.</p> <p>Les patients qui avaient atteint la dose maximale mais pas l'objectif de perte de poids du protocole avaient la possibilité de suivre la phase de traitement actif en ouvert de 10 semaines (avec l'objectif de répondre ultérieurement au traitement).</p>	Semaines de titration	Dose adulte (mg)	Dose adolescent (mg)	Dose pédiatrique (mg)	1-2	1,0	0,5	0,5 ¹	3-4	1,5	1,0	1,0	5-6	2,0	1,5	1,5	7-8	2,5	2,0	2,0	9-10	3,0	2,5	2,5	11-12	NA	3,0 ²	NA
Semaines de titration	Dose adulte (mg)	Dose adolescent (mg)	Dose pédiatrique (mg)																										
1-2	1,0	0,5	0,5 ¹																										
3-4	1,5	1,0	1,0																										
5-6	2,0	1,5	1,5																										
7-8	2,5	2,0	2,0																										
9-10	3,0	2,5	2,5																										
11-12	NA	3,0 ²	NA																										
Critère de jugement principal	Proportion de patients dans la population complète d'analyse (FAS, <i>Full Analysis Set</i>) ayant montré une réduction d'au moins 10 % du poids à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert auquel s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion.																												
Critères de jugement secondaires	<p>Les critères de jugement secondaires analysés de façon exploratoires étaient :</p> <ul style="list-style-type: none">La variation moyenne du poids corporel par rapport à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert auquel s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion des patients de la population d'utilisation désignée (DUS, <i>Designated Use Set</i>)La variation de la moyenne hebdomadaire du score de la faim la plus élevé à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert auquel s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion des patients âgés d'au moins 12 ans de la population d'utilisation désignée (DUS, <i>Designated Use Set</i>)La proportion de patients âgés d'au moins 12 ans dans la population complète d'analyse (FAS, <i>Full Analysis Set</i>) ayant montré une amélioration ≥25% de la moyenne hebdomadaire du score de la faim le plus élevé à environ 1 an (50 semaines après initiation de la première phase en ouvert auquel s'ajoute entre 2 et 12 semaines de titration) de traitement par rapport à l'inclusion <p>Le recueil des scores de faim quotidiens et hebdomadaires a été fait de la même manière que pour l'étude RM-493-012.</p>																												
Taille de l'échantillon	<p>Il était prévu de recruter 10 patients dans la cohorte pivot étant entendu qu'en raison de la prévalence incertaine de cette maladie ultra-rare, ce nombre estimé de patients restait dépendant du nombre total de patients finalement identifiés.</p> <p>Il était attendu qu'un traitement par setmélanotide pendant 1 an soit associé à une probabilité sous-jacente VRAI d'au moins 10% de perte de poids à 1 an d'au moins 50%. Cette hypothèse est associée à une puissance d'au moins 94% pour produire une différence statistiquement significative (alpha = 0,05 et 0,025 unilatérale, en raison de la discrétion de la distribution binomiale) par rapport à l'hypothèse nulle de</p>																												

	<p>5% pour N = 10 patients de la population FAS. Si la probabilité VRAI d'une perte de poids d'au moins 10% à 1 an était de 40%, alors la puissance devait être d'environ 83%. La proportion minimale OBSERVÉE de N = 10 patients avec une perte de poids d'au moins 10% à 1 an qui aurait permis d'obtenir une significativité statistique ($\alpha = 0,05$ et $0,025$ unilatéral, en raison de la discrétion de la distribution binomiale) était de 0,3 (3 sur 10).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Populations d'analyse d'intérêt :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population complète d'analyse (FAS, Full Analysis Set) : patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et ayant fait l'objet d'une évaluation à l'inclusion. - Population d'utilisation désignée (DUS, Designated Use Set) : patients ayant démontré une perte de poids équivalente à 5 kg (ou 5% si poids corporel à l'inclusion <100 kg) sur la période de 12 semaines de traitement en ouvert et qui ont ensuite passé la période de sevrage en double aveugle, contrôlée par placebo. - Population safety (SAS, <i>Safety Analysis Set</i>) : patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et au moins une évaluation de l'innocuité post-dose. <p>Pour le critère de jugement principal : L'hypothèse nulle était définie par une réduction de poids inférieure ou égale à 5 % et l'hypothèse alternative que la proportion était supérieure à 5 %. Cette analyse s'est opérée via un test binomial exact, à un niveau de signification unilatéral de 5 %, les IC bilatéraux à 90 % ont été calculés en utilisant la méthode exacte de Clopper-Pearson.</p> <p>Pour le premier et deuxième critère de jugement secondaire, un modèle mixte linéaire a répété des mesures de la variance avec un terme fixe pour le temps et l'inclusion et un effet aléatoire pour les patients a été utilisé pour évaluer le premier et le deuxième critère de jugement secondaire. Une matrice de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les différentes variances attendues entre les participants. Dans le cas où le modèle mixte ne convergeait pas avec une matrice de covariance non structurée, une matrice de covariance de Toeplitz à symétrie composée avait été utilisée à la place.</p> <p>Le troisième critère de jugement secondaire a été analysé par comparaison à l'hypothèse nulle selon laquelle 5 % des patients auraient atteint ce seuil à la fin d'environ 1 an de traitement. Cette analyse s'est opérée via un test binomial exact prévu pour tester si le pourcentage de patients qui atteignent au moins 25 % d'amélioration de la faim était supérieur à 5 %.</p> <p>Lors de la production du rapport initial, les patients de la cohorte supplémentaire n'avaient pas encore complété 52 semaines de traitement. Lors de la production de l'avenant au rapport initial, certains patients de cette cohorte supplémentaire avaient complété environ 1 an de traitement.</p>
Principaux amendements au protocole	<p><u>Amendement 1 (11/09/2017) :</u> Cet amendement concernait uniquement la France. Révision de la dose la plus élevée autorisée à 2,5 mg au lieu de 3,0 mg ce qui a eu un impact sur le nombre potentiel d'étapes de titration de la dose (5 contre 6) et a entraîné une mise à jour de la durée (10 semaines contre 12 semaines) de la phase de titration de dose de l'étude.</p> <p><u>Amendement 2 (27/09/2017) :</u> Cet amendement concernait uniquement l'Allemagne et reprenait les dispositions introduites dans l'amendement 1 concernant la France. Révision de la dose la plus élevée autorisée à 2,5 mg au lieu de 3,0 mg ce qui a eu un impact sur le nombre potentiel d'étapes de titration de la dose (5 contre 6) et a entraîné une mise à jour de la durée (10 semaines contre 12 semaines) de la phase de titration de dose de l'étude.</p> <p><u>Amendement 3 (10/04/2018) :</u> Inclusion des patients pédiatriques dès l'âge de 6 ans, inclusion des recommandations de titration de dose pour ces patients ; critère de jugement</p>

principal établi comme une proportion de patients présentant une perte de poids $\geq 10\%$ plutôt que par un pourcentage moyen de changement par rapport à la valeur à l'inclusion ; confirmation que plus de 10 patients pouvaient être inclus dans l'étude ; clarification du fait que l'OGTT ne serait pas effectuée pour les patients atteints de diabète de type 1 ou 2 ; clarification que le calendrier d'obtention des échantillons pour les anticorps anti-drogue devait se faire au 15^e et au 29^e jour après le début du dosage plutôt qu'au 15^e et au 29^e jour après l'établissement de la dose thérapeutique ; inclusion de questions sur la qualité de vie SF-10, le *questionnaire PedsQL* et le questionnaire C-SSRS (spécifique aux patients âgés d'au moins 6 ans) ; inclusion des évaluations neurocognitives ; inclusion de radiographies osseuses ; clarification du fait que pour les patients <100 kg au départ, un changement de 5% de la perte de poids est nécessaire pour continuer le traitement au lieu d'un changement de 5 kg de poids pour les plus de 100kg à l'inclusion ; inclusion d'une annexe qui résume les volumes de sang nécessaires pour les évaluations ; inclusion de conseils nutritionnels pour la population pédiatrique.

Amendement 5 (06/09/2018) :

Cet amendement concernait uniquement la France.

Révision de la dose la plus élevée autorisée à 3,0 mg au lieu de 2,5 mg ; flexibilité permise pour prolonger la phase active de traitement ; clarification du fait que d'autres paramètres d'efficacité, par exemple la diminution des scores de faim, peuvent être utilisés pour évaluer l'efficacité avant d'entrer dans la période en double aveugle contrôlée par placebo (au lieu d'un seul paramètre de 5 kg de perte de poids) ; mise à jour des marges de sécurité pour être plus spécifique en fonction de l'achèvement des études toxicologiques.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 11 patients ont été randomisés et inclus dans l'étude. Les patients inclus dans les différentes populations sont présentés dans la figure 2.

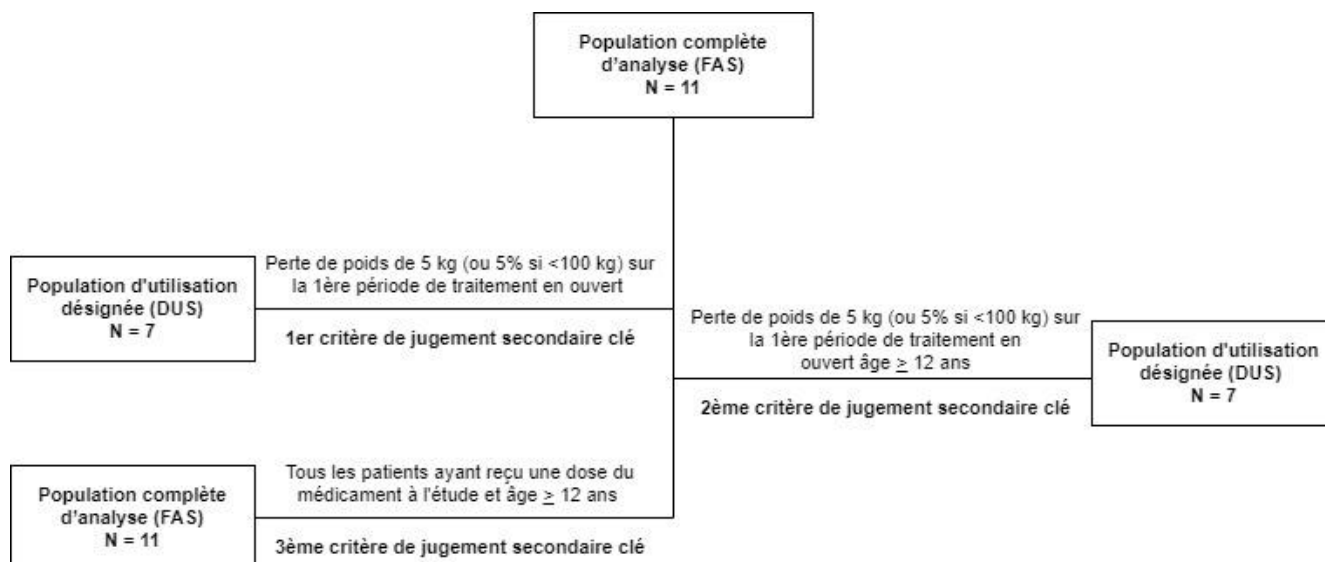


Figure 2 – Répartition des patients dans l'étude RM-493-015

Les différentes populations d'analyse de cette étude sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Populations d'analyse dans l'étude RM-493-015

Populations d'analyse	Effectifs
Population complète d'analyse (FAS)	11
Population d'utilisation désignée (DUS)	7
Population d'analyse de la tolérance	11

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus dans la cohorte pivot de l'étude RM-493-015 avaient un âge médian de 23 ans, avec une majorité de femmes (72,7 %). L'IMC médian à l'inclusion était de 46,63 kg/m². La France a été le pays qui a inclus le plus de patients dans cette étude (36,4 %). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude RM-493-015

	Cohorte pivot (N=11)	Cohorte supplémentaire (N=4)	Total (N=15)
Age à l'inclusion (ans)			
n	11	4	15
Moyenne (écart-type)	23,7 (8,39)	16,00 (6,78)	21,67 (8,52)
Médiane	23,0	16,50	23,00
Groupe d'âge (n ; %)			
< 12 ans	0	1 (25,0)	1 (6,7)
≥ 12 ans	11 (100,0)	3 (75,0)	14 (93,3)
Sexe (n ; %)			
Homme	3 (27,3)	3 (75,0)	6 (40,0)
Femme	8 (72,7)	1 (25,0)	9 (60,0)
Pays			
Royaume-Uni	1 (9,1)	0	1 (6,7)
France	4 (36,4)	2 (50,0)	6 (40,0)
Allemagne	3 (27,3)	1 (25,0)	4 (26,7)
Pays-Bas	3 (27,3)	0	3 (20,0)
Canada	0	1 (25,0)	1 (6,7)
Poids			
n	11	4	15
Moyenne (écart-type)	133,265 (26,0200)	130,26 (70,25)	132,46 (39,28)
Médiane	132,300	133,92	132,30
Taille (cm)			
n	11	4	15
Moyenne (écart-type)	166,7 (7,42)	153,00 (19,82)	163,07 (12,76)
Médiane	166,0	156,50	166,00
IMC (kg/m²)			
n	11	4	15
Moyenne (écart-type)	48,17 (10,447)	52,06 (20,30)	49,21 (13,02)
Médiane	46,63	55,22	46,63
Tour de taille (cm)			
n	11	4	15
Moyenne (écart-type)	129,45 (18,414)	125,83 (39,73)	128,49 (24,15)
Médiane	133,00	124,75	129,50

► Critères de jugement principal la population complète d'analyse (FAS, Full Analysis Set) de la cohorte pivot

Proportion de patients ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an

Après 52 semaines de traitement, 5 patients de la cohorte pivot sur 11 (45,5 %) ont atteint l'objectif de réduction d'au moins 10 % du poids (IC 90 % [19,96 ; 72,88], p<0 0001).

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Variation moyenne de poids corporel à 52 semaines, analysée dans la population DUS (n=7)

A l'inclusion, le poids moyen des patients était de 131,74 (32,613) kg. Après 52 semaines de traitement, le poids moyen est passé à 115 (29,6) kg, soit une diminution de -12,47 (8,919) % (IC90 % [-16,1 ; -8,83]).

Variation moyenne du score de faim, analysée dans la population DUS

A l'inclusion, le score moyen de la faim chez les patients âgés d'au moins 12 ans était de 7 (0,77). Après 52 semaines de traitement, le score de faim est passé à 4,1 (2,09), soit une différence de -43,7 (23,69) % (IC90 % [-54,76 ; -29,09]).

Proportion de patients ayant montré une amélioration ≥ 25 % du score de la faim, analysée dans la population FAS

Après 52 semaines de traitement, chez les patients âgés d'au moins 12 ans, 8 patients sur 11 ont obtenu une amélioration du score de la faim d'au moins 25 %, soit 72,7 % des patients inclus (IC90 % [43,56 ; 92,12]).

7.1.3 Etude RM-493-022

Le laboratoire a également soumis une étude de suivi évaluant la sécurité et la tolérance du setmélanotide à long terme chez les patients ayant terminé les études RM-493-012 et RM-493-015. Etant donné le caractère exploratoire de cette étude, les résultats sont présentés uniquement à titre informatif. Au total, 9 patients de l'étude RM-493-012 et 6 patients issus de l'étude RM-493-015 ont été inclus dans cette étude. Seules les données de 7 patients avec la mutation POMC/PCSK1 ont été analysées.

Après 37 semaines dans l'étude de suivi, les principaux résultats ont suggéré que :

- le poids moyen des patients avait augmenté de 2,3 %,
- le tour de taille moyen avait diminué de -1,2 %,
- l'IMC avait diminué de 2,8 % et
- le score de la faim au pire moment de la journée avait diminué de -0,2 %.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études RM-493-012 et RM-493-015 dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), l'IWQOL-Lite (Impact of Weight on Quality of Life-Lite) ainsi que le SF-36 (Short Form 36) ; la qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. De plus, les données de qualité de vie ont pu être recueillies pour seulement 3 et 4 patients respectivement. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère. Aucune conclusion ne peut être retenue sur ces critères.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude RM-493-012

Les 10 patients de la cohorte pivot de l'étude ont reçu au moins une dose du traitement. Les doses reçues ont été de 1,5 mg/jour pour 6 des patients inclus, de 2 mg/jour pour un patient et de 2,5 mg/jour pour 3 patients.

► Principaux événements indésirables

Tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable mais aucun n'a conduit à un arrêt de l'étude (Tableau 5).

Les principaux événements indésirables signalés ont été des érythèmes au point d'injection, chez les 10 patients de l'étude soit 100% des patients, des œdèmes au point d'injection chez 9 patients, soit 90 % des patients, ainsi qu'un prurit au site d'injection, chez 7 patients, soit 70 % des patients. Une hyperpigmentation cutanée a également été signalée, chez tous les patients, soit 100 %. Des EI digestifs tels que des nausées, chez 8 patients, soit 80 % des patients, des vomissements chez 5 patients, soit 50 % et des diarrhées chez 5 patients, soit 50 % des patients ont été signalés. La moitié des patients ont également présenté des infections du tractus respiratoire supérieur.

Tableau 1 Principaux événements indésirables dans l'étude RM-493-012

EI par système organique ou terme préférentiel	Cohorte pivot (N=10)
	n (%)
Patient avec au moins un EI lié au traitement	10 (100,0)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	10 (100,0)
Hyperpigmentation cutanée	10 (100,0)
Alopécie	2 (20,0)
Hypopigmentation cutanée	1 (10,0)
Troubles généraux et réactions au point d'injection	10 (100,0)
Erythème au site d'injection	10 (100,0)
Oedème au site d'injection	9 (90,0)
Prurit au site d'injection	7 (70,0)
Douleur au site d'injection	3 (30,0)
Fatigue	3 (30,0)
Ecchymose au site d'injection	2 (20,0)
Frissons	2 (20,0)
Induration au site d'injection	1 (10,0)
Décoloration au site d'injection	1 (10,0)
Nodule au site d'injection	1 (10,0)
Intolérance à la température	1 (10,0)
Troubles du système nerveux	6 (60,0)
Maux de tête	5 (50,0)
Vertige	1 (10,0)
Parosmie	1 (10,0)
Syncope	1 (10,0)
Troubles gastrointestinaux	7 (70,0)
Nausée	5 (50,0)
Sécheresse buccale	3 (30,0)
Vomissement	3 (30,0)
Douleur abdominale	2 (20,0)
Diarrhée	1 (10,0)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	4 (40,0)
Douleur au dos	4 (40,0)
Contracture musculaire	1 (10,0)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)	2 (20,0)
Naevus mélanocytaire	2 (20,0)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	1 (10,0)
Dysménorrhée	1 (10,0)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	1 (10,0)
Vertige	1 (10,0)
Troubles hépatobiliaires	1 (10,0)
Cholélithiase	1 (10,0)
Investigations	1 (10,0)
Augmentation de la bilirubine sanguine	1 (10,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (10,0)
Carence en vitamine A	1 (10,0)
Carence en vitamine D	1 (10,0)

Troubles psychiatriques	1 (10,0)
Agitation	1 (10,0)

► Evénements indésirables graves

Plusieurs EI graves ont été rapportés dans cette étude, et sont survenus chez 4 patients, soit 40 % des patients ; un cas de dépression, une dépression majeure, un cas d'insuffisance corticosurrénale aiguë, un cas de pneumonie, ainsi qu'un cas de pleurésie. Ces EI ont été considérés comme non liés au traitement.

► Evénements indésirables d'intérêt particulier, retrouvés dans toutes les études

Les principaux EI d'intérêt particulier retrouvés avec ce médicament ont été :

- assombrissement de la peau ou des cheveux chez les 10 patients inclus dans l'étude soit 100 %
- dépression chez 1 patient, soit 10 %,

Excepté pour l'assombrissement de la peau et des cheveux, qui était un événement attendu vu le mécanisme d'action du médicament, ces événements ont été considérés comme non liés au traitement.

7.3.1.2 Etude RM-493-015

Les 11 patients de l'étude ont reçu au moins une dose de traitement. La dose reçue de setmélanotide a été de 1,5 mg/jour chez un patient, de 2 mg/jour chez 2 patients, de 2,5 mg/jour chez 6 patients et de 3 mg/jour chez 2 patients.

► Principaux événements indésirables

Tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable. Un événement indésirable a conduit à un arrêt d'étude chez un patient (9,1 %).

Les principaux événements indésirables signalés ont été des érythèmes au point d'injection, chez 8 patients soit 72,7 % des patients, et un prurit au site d'injection, chez 7 patients soit 63,6 % des patients ainsi que des douleurs au point d'injection chez 5 patients soit 45,5 % des patients. Une hyperpigmentation cutanée a également été signalée chez 7 patients, soit 63,6 % des patients. Des EI digestifs tels que des nausées, chez 6 patients soit 54,5 % des patients, et des diarrhées chez 4 patients (36,4 % des patients) ont été signalés. Les idées suicidaires ont été retrouvées chez 1 patient (9,1 % des patients) et 2 cas de dépression ont été retrouvés (18,2 %).

Les principaux événements indésirables sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 2 Principaux événements indésirables dans l'étude RM-493-015

EI par système organique ou terme préférentiel	Cohorte pivot (N=11)
	n (%)
Patient avec au moins un EI lié au traitement	11 (100)
Troubles généraux et réactions au point d'injection	11 (100,0)
Erythème au site d'injection	8 (72,7)
Prurit au site d'injection	7 (63,6)
Induration au site d'injection	6 (54,5)
Douleur au site d'injection Erythème au site d'injection	5 (45,5)
Oedème au site d'injection	5 (45,5)
Ecchymose au site d'injection	5 (45,5)
Asthénie	3 (27,3)
Hypersensibilité au site d'injection	3 (27,3)
Fatigue	2 (18,2)
Hématome au site d'injection	1 (9,1)
Malaise	1 (9,1)
Xérose	1 (9,1)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	9 (81,8)
Hyperpigmentation cutanée	7 (63,6)
Hyperhidrose	2 (18,2)

Lipodystrophie acquise	1 (9,1)
Trouble de la pigmentation	1 (9,1)
Éruption cutanée	1 (9,1)
Stries cutanées	1 (9,1)
Troubles gastrointestinaux	5 (45,5)
Nausée	4 (36,4)
Douleur abdominale haute	1 (9,1)
Douleur abdominale	1 (9,1)
Diarrhée	1 (9,1)
Décoloration gingivale	1 (9,1)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	4 (36,4)
Erection pénienne spontanée	2 (18,2)
Trouble de l'éjaculation	1 (9,1)
Métrorragie	1 (9,1)
Hémorragie vaginale	1 (9,1)
Troubles du système nerveux	4 (36,4)
Maux de tête	2 (18,2)
Vertige	1 (9,1)
Sciatique	1 (9,1)
Paralysie du sommeil	1 (9,1)
Troubles psychiatriques	4 (36,4)
Anxiété	2 (18,2)
Modification de la labilité	1 (9,1)
Humeur dépressive	1 (9,1)
Dépression	1 (9,1)
Peur de l'injection	1 (9,1)
Insomnie	1 (9,1)
Idées suicidaires	1 (9,1)
Investigations	2 (18,2)
Augmentation de l'hormone lutéinisante sanguine	1 (9,1)
Test de tolérance à l'insuline anormal	1 (9,1)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)	1 (9,1)
Naevus mélanocytaire	1 (9,1)
Troubles rénaux et urinaires	2 (18,2)
Hématurie	1 (9,1)
Colique rénale	1 (9,1)
Insuffisance rénale	1 (9,1)
Troubles du système sanguin et lymphatique	1 (9,1)
Éosinophilie	1 (9,1)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	1 (9,1)
Vertige	1 (9,1)
Troubles hépatobiliaires	1 (9,1)
Cholestase	1 (9,1)
Lésion hépatocellulaire	1 (9,1)
Infections et infestations	1 (9,1)
Abcès au site d'injection	1 (9,1)
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	1 (9,1)
Entorse ligamentaire	1 (9,1)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1 (9,1)
Douleur thoracique musculosquelettique	1 (9,1)
Douleur musculosquelettique	1 (9,1)
Douleur du cou	1 (9,1)
Troubles vasculaires	1 (9,1)
Bouffées vasomotrices	1 (9,1)

► Evénements indésirables graves

Des EI graves ont été recensés chez 3 patients (27,3 % des patients) de cette étude, avec notamment un cas de cholécystite, des idées suicidaires chez un patient. Ces événements n'ont pas été considérés comme reliés au traitement.

7.3.1.3 Etude de suivi RM-493-022

Dans cette étude, tous les patients ont reçu au moins une dose de traitement.

Au total, 14 patients sur les 15 inclus (93,3 % des patients) ont présenté au moins un EI.

Les principaux événements indésirables ont été des infections des voies respiratoires supérieures, présenté par 6 patients (40 % des patients), des nasopharyngites chez 26,7 % des patients, de la fatigue chez 4 patients (26,7 % des patients), des érythèmes au point d'injection pour 3 patients (20 % des patients), des maux de tête chez 5 patients (33,3 %) et des vertiges chez 3 patients (20 % des patients). 10 patients de cette étude ont présenté une hyperpigmentation cutanée (66,7 %). Les principaux événements indésirables sont listés dans le tableau 7.

Tableau 3 Principaux événements indésirables chez les patients dans l'étude RM-493-022

EI par système organique ou terme préférentiel	POMC/PCSK1 (N=9)	LEPR (N=6)	Total (N=15)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patient avec au moins un EI	9(100)	5 (83,3)	14 (93,3)
Infections et infestations	8 (88,9)	4 (66,7)	12 (80,0)
Infections des voies respiratoires supérieures	6 (66,7)	0	6 (40,0)
Nasopharyngite	0	4 (66,7)	4 (26,7)
Gastroentérite	2 (22,2)	0	2 (13,3)
Grippe	2 (22,2)	0	2 (13,3)
Pneumonie	1 (11,1)	1 (16,7)	2 (13,3)
Troubles généraux et réactions au point d'injection	5 (55,6)	4 (66,7)	9 (60,0)
Fatigue	2 (22,2)	2 (33,3)	4 (26,7)
Erythème au site d'injection	1 (11,1)	2 (33,3)	3 (20,0)
Œdème au site d'injection	1 (11,1)	1 (16,7)	2 (13,3)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	5 (55,6)	3 (50,0)	8 (53,3)
Alopécie	3 (33,3)	0	3 (20,0)
Vergetures	0	2 (33,3)	2 (13,3)
Troubles du système nerveux	5 (55,6)	2 (33,3)	7 (46,7)
Maux de tête	4 (44,4)	1 (16,7)	5 (33,3)
Troubles gastrointestinaux	3 (33,3)	2 (33,3)	5 (33,3)
Douleur abdominale	2 (22,2)	0	2 (13,3)
Douleur abdominale haute	0	2 (33,3)	2 (13,3)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	4 (44,4)	0	4 (26,7)
Vertige	3 (33,3)	0	3 (20,0)
Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux	2 (22,2)	1 (16,7)	3 (20,0)
Douleur oropharyngée	1 (11,1)	1 (16,7)	2 (13,3)
Troubles métaboliques et nutritionnels	2 (22,2)	0	2 (13,3)
Hypoglycémie	2 (22,2)	0	2 (13,3)

► Evénements indésirables graves

Un patient a rapporté un événement indésirable grave d'hypoglycémie nécessitant une hospitalisation, considéré non lié au setmélanotide par l'investigateur.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de IMCIVREE (setmélanotide) (version 0.6) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-	Aucun
--------------------------------------	---	-------

Risques importants potentiels	- Mélanome
	- Erections pénienes prolongées
	- Dépression (y compris des idées suicidaires)
Informations manquantes	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante
	- Utilisation en cas d'insuffisance hépatique
	- Utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère
	- Données sur le long terme

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hyperpigmentation (51 %), les réactions au site d'injection (39 %), les nausées (33 %) et les céphalées (26 %). »

07.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité IMCIVREE (setmélanotide) 10 mg/ml, solution injectable, dans le 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), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

L'évaluation de ce dossier repose essentiellement sur 2 études de phase III, RM-493-012 et RM-493-015, non randomisées, en ouvert, multicentriques et internationales, de méthodologie similaire et dont l'objectif principal était d'évaluer les effets du setmélanotide sur la variation du poids corporel après 1 an de traitement chez les patients atteints d'obésité associée à un déficit biallélique rare en POMC/PCSK1/LEPR ou à une perte de fonction liée à une mutation.

► Efficacité (dont qualité de vie)

La cohorte pivot de l'étude RM-493-012 a inclus 10 patients, dont 9 patients ayant une mutation sur le gène POMC et 1 patient avec une mutation sur le gène PCSK1. L'âge médian des patients inclus était de 16,5 ans, avec 80 % des patients ayant plus de 12 ans. L'IMC médian à l'inclusion était de 40,99 kg/m².

La proportion de patients ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an de traitement par rapport à l'inclusion, critère de jugement principal de cette étude, a été de 80 % (IC90 % [49,31 ; 96,32] p<0,0001).

Concernant les critères de jugement secondaires, exploratoires, la variation moyenne de poids après 1 an de traitement a été de -25,55 (IC90 % [-28,80 ; -21,98]), le score de la faim avait diminué de -27,1 % (IC90 % [-40,58 ; -14,96]). Le dernier critère de jugement secondaire était l'amélioration ≥ 25 % du score de la faim, et 50 % des patients ont obtenu cette amélioration (IC 90 % [19,29 ; 80,71]).

La cohorte pivot de l'étude RM-493-015 a inclus 11 patients, et tous les patients avaient une mutation sur le gène LEPR. L'âge médian des patients inclus était de 23 ans, avec 100 % des patients ayant plus de 12 ans. L'IMC médian à l'inclusion était de 46,63 kg/m².

La proportion de patients ayant montré une réduction d'au moins 10% du poids à environ 1 an de traitement par rapport à l'inclusion, critère de jugement principal de cette étude, a été de 45,5 % (IC90 % [19,96 ; 72,88], p<0,0001).

Concernant les critères de jugement secondaires exploratoires, la variation moyenne de poids après 1 an de traitement par rapport à l'inclusion a été de -12,47 % (IC90 % [-16,1 ; -8,83]), le score de la faim avait diminué de -43,7 % (IC90 % [-54,76 ; -29,09]). Le dernier critère de jugement secondaire était l'amélioration ≥ 25 % du score de la faim, et 72,7 % des patients ont obtenu cette amélioration (IC90 % [43,56 ; 92,12]).

Les critères de qualité de vie étant exploratoires dans ces études, et les données ayant pu être recueillies pour seulement 3 et 4 patients par étude ; aucun résultat ne peut être retenu sur ces critères.

► Tolérance

Concernant l'étude RM-493-012, les principaux événements indésirables signalés ont été des érythèmes au point d'injection, chez les 10 patients de l'étude soit 100% des patients, des œdèmes au point d'injection chez 9 patients, soit 90 % des patients, ainsi qu'un prurit au site d'injection, chez 7 patients, soit 70 % des patients. Une hyperpigmentation cutanée a également été signalée, chez tous les patients, soit 100 %. Des EI digestifs tels que des nausées, chez 8 patients, soit 80 % des patients, des vomissements chez 5 patients, soit 50 % et des diarrhées chez 5 patients, soit 50 % des patients ont été signalés. La moitié des patients ont également présenté des infections du tractus respiratoire supérieur

Concernant l'étude RM-493-015, les principaux événements indésirables signalés ont été des érythèmes au point d'injection, chez 8 patients soit 72,7 % des patients, et un prurit au site d'injection, chez 7 patients soit 63,6 % des patients ainsi que des douleurs au point d'injection chez 5 patients soit 45,5 % des patients. Une hyperpigmentation cutanée a également été signalée chez 7 patients, soit 63,6 % des patients. Des EI digestifs tels que des nausées, chez 6 patients soit 54,5 % des patients, et des diarrhées chez 4 patients (36,4 % des patients) ont été signalés. Des idées suicidaires ont été retrouvées chez 1 patient (9,1 % des patients) ainsi que 2 cas de dépression ont été retrouvés (18,2 %).

Concernant l'étude RM-493-022, les principaux événements indésirables ont été des infections des voies respiratoires supérieures, présenté par 6 patients (40 % des patients), des nasopharyngites chez 26,7 % des patients, de la fatigue chez 4 patients (26,7 % des patients), des érythèmes au point d'injection pour 3 patients (20 % des patients), des maux de tête chez 5 patients (33,3 %) et des vertiges chez 3 patients (20 % des patients). 10 patients de cette étude ont présenté une hyperpigmentation cutanée (66,7 %).

► Discussion

Au total, les données d'efficacité disponibles concernant IMCIVREE (setmélanotide) sont limitées. Elles proviennent d'étude en ouvert, non comparatives ayant inclus un faible nombre de patients, dans le contexte d'une maladie très rare, et avec une quantité d'effet variable selon les mutations génétiques concernées par cette pathologie sur des critères de réduction de poids ou du score de faim. La Commission s'interroge sur l'impact sur la morbidité et la mortalité, faute de donnée sur ces critères et à long terme.

Le profil des événements indésirables, avec notamment des cas de dépression y compris sévères ainsi que la survenue de nævi nécessitent d'être surveillés. Un suivi de ces patients, par leur médecin traitant ainsi que par un dermatologue est recommandé. L'état des patients atteints de dépression doit être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE (setmélanotide). Il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE (setmélanotide) si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.

Enfin la Commission regrette l'absence de données de qualité de vie dans cette maladie pour laquelle elle est fortement impactée.

Les limites de ces données sont cependant à mettre en balance avec le besoin médical identifié et non couvert, l'absence d'alternatives pour prendre en charge ces patients atteints d'obésité génétique rare.

Aussi, dans l'objectif de lever les incertitudes du présent dossier, la Commission sera attentive aux résultats des études en cours (voir rubrique 7.5 Programme d'études) qu'elle analysera dans un délai maximal d'un an.

Compte tenu des incertitudes relatives aux données d'efficacité et de tolérance l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, IMCIVREE (setmélanotide) n'apporte pas de réponse au besoin médical non couvert identifié.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Obésité liée à un déficit génétique lié à la voie MC4R

▸ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RM-493-014	<p>Etude basket de phase II, en ouvert, non randomisée, dont l'objectif est d'évaluer les effets du setmélanotide sur la variation du poids corporel, le score de la faim et sur d'autres facteurs.</p> <p>Cette étude inclut des patients présentant des déficits génétiques divers (POMC, PCSK1, LEPR, syndrome de Bardet-Biedl, syndrome d'Alström, syndrome de Smith-Magenis, syndrome Carboxypeptidase E, haploinsuffisance en SH2B1, obésité liée à un déficit en leptine) dont certains patients présentant un statut génétique bi-allélique, homozygote ou hétérozygote composé (une mutation génétique différente sur chaque allèle) pour les gènes POMC ou PCSK1, correspondant aux critères d'inclusions des études de phase III et d'extension décrites dans ce dossier.</p>	Date estimée de fin d'étude : Novembre 2021

7.5.2 Syndrome de Bardet-Biedl et syndrome d'Alström.

▸ Etudes cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RM-493-023	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, constituée d'une phase de 14 semaines contrôlée vs placebo suivie d'une phase de 52 semaines de traitement en ouvert dont l'objectif est d'évaluer les effets du setmélanotide sur la variation du poids corporel et l'hyperphagie dans le syndrome de Bardet-Biedl et le syndrome d'Alström.	Date estimée de fin d'étude : 30 avril 2021

La Commission souligne également, qu'elle suit avec attention les résultats d'études en cours chez les patients âgés de moins de 6 ans compte tenu des bénéfices anticipés d'une prise en charge précoce dans cette pathologie. La Commission se tient prête à les évaluer, dès que les AMM seront obtenues.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'obésité est complexe et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, associant des mesures diététiques, une activité physique à un éventuel suivi psychologique.

Au-delà des mesures diététiques standards et des modifications du mode de vie, l'obésité précoce est difficile à traiter. En effet, les traitements classiques de l'obésité sont peu efficaces (approche comportementale, traitements chirurgicaux ou médicamenteux, changements environnementaux) et il n'existe pas traitement pour prendre en charge l'hyperphagie.

Ainsi, la chirurgie bariatrique ne résout pas le problème de l'absence de signal de satiété chez les patients et ne permet donc pas de contrôler la faim ressentie par le patient, ni son obésité. Les autres approches chirurgicales potentielles, telles que les pontages gastriques ou intestinaux, sont considérées comme contre-indiquées car ces patients conservent un appétit extrême et mangent trop, même après de telles interventions chirurgicales, ce qui entraîne souvent des complications anatomiques.

Dans ses recommandations¹¹, la HAS rappelle que la chirurgie bariatrique n'est pas indiquée chez les adolescents présentant des troubles sévères et non stabilisés du comportement alimentaire, des conduites addictives ou chez les patients atteints d'obésité syndromique (par exemple : syndrome de Prader-Willi), monogénique connue, ou lésionnelle (sauf exception).

Des traitements endocriniens, notamment chez les patients souffrant d'un déficit en POMC/PCSK1 sont souvent nécessaires (traitement substitutif à vie en glucocorticostéroïde, traitement d'une éventuelle hypothyroïdie).¹²

Il n'existe actuellement aucune recommandation clinique pour le traitement ou la gestion de l'obésité liée à un déficit en POMC ou en LEPR.

Place de IMCIVREE (setmélanotide) dans la stratégie thérapeutique :

Malgré les données limitées issues de deux études non comparatives en ouvert et portant sur un faible nombre de patients, dans le contexte d'une maladie très rare, la Commission considère qu'IMCIVREE (setmélanotide) est un traitement de première intention de l'obésité et du contrôle de la faim lorsqu'ils sont associés à un déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC), y compris en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 (PCSK1) et en récepteurs de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

La setmélanotide peut entraîner une augmentation généralisée de la pigmentation de la peau et un assombrissement des nævus préexistants en raison de son effet pharmacologique. Des examens de la peau du corps entier doivent être réalisés chaque année pour surveiller les lésions pigmentaires cutanées préexistantes et nouvelles avant et pendant le traitement par la setmélanotide.

Dans les essais cliniques, une dépression a été rapportée chez les patients traités par la setmélanotide. L'état des patients atteints de dépression doit ainsi être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE (setmélanotide). Il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE (setmélanotide) si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► L'obésité et l'absence du contrôle de la faim dû à un déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC) et en récepteurs de la leptine (LEPR) est une maladie dont les conséquences secondaires peuvent être graves.

► La spécialité IMCIVREE (setmélanotide) est un médicament à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du setmélanotide par rapport au placebo est à ce jour mal établi. Des données supplémentaires sont nécessaires et attendues pour statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'efficacité, les effets et les risques liés à son utilisation aux posologies et dans l'indication de l'AMM.

► Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques pour le traitement de l'obésité et du contrôle de la faim dus à ces mutations génétiques spécifiques.

► Malgré les données limitées issues de deux études non comparatives en ouvert et portant sur un faible nombre de patients, dans le contexte d'une maladie très rare, la Commission considère qu'IMCIVREE (setmélanotide) est un traitement de première intention de l'obésité et du contrôle de la faim lorsqu'ils sont associés à un déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC), y compris en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 (PCSK1) et en récepteurs de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

L'état des patients atteints de dépression doit être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE (setmélanotide). Il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE (setmélanotide) si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie à long terme et de sa très faible prévalence,
- du besoin médical non couvert,

mais au regard :

- de l'absence de réponse au besoin identifié avec un impact non démontré en l'état actuel des données sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie faute de données sur ces critères au regard des données disponibles uniquement sur la réduction du poids et le contrôle de la satiété, mais également considérant le profil de tolérance (survenue de naevi et de dépression, nécessitant une surveillance appropriée),
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins faute de données

IMCIVREE (setmélanotide) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMCIVREE (setmélanotide) est important dans les indications de l'AMM, dans l'attente de nouvelles données.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et à la posologie de l'AMM.

Le maintien de cet avis est conditionné à l'analyse des résultats des études en cours sur la setmélanotide. La Commission réévaluera ce médicament à la lumière de ces données et de toute autre donnée pertinente dans un délai maximal d'un an.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données issues des cohortes pivots de deux études non comparatives en ouvert ayant montré une perte de poids d'au moins 10 % à un an de traitement, chez 8 sur 10 patients souffrant d'obésité et d'absence de contrôle de la faim, atteints d'un déficit biallélique en POMC, y compris en PCSK1 et chez 5 patients sur 11 avec un déficit en LEPR,
- des résultats variables selon les mutations mais sans possibilité de conclure en l'absence de comparaison robuste,
- de l'absence de données cliniques à plus long terme montrant notamment une réduction de la survenue des complications de l'obésité,
- de l'absence de donnée robuste de qualité de vie, celle-ci étant particulièrement altérée,
- de la survenue d'événements indésirables qui nécessitent une surveillance particulière (notamment des cas de dépression, y compris de dépression sévère, et la survenue de naevus),

la Commission de la transparence considère que **IMCIVREE (setmélanotide) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du traitement de l'obésité et du contrôle de la faim, associé à un déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC), y compris en proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 1 (PCSK1) et en récepteurs de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.**

09.3 Population cible

La population cible de IMCIVREE (setmélanotide) correspond aux patients adultes et aux enfants à partir de 6 ans, atteints d'obésité et avec un déficit du contrôle de la faim associé à un déficit biallélique en pro-opiomélanocortine (POMC), y compris PCSK1 et en récepteurs de la leptine (LEPR). Les patients doivent avoir été diagnostiqués par des tests génétiques confirmant un variant de perte de fonction biallélique pour les gènes POMC, PCSK1 ou LEPR.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'incidence des déficits en POMC/PCSK1 ou en LEPR. Cependant, sur la base du très petit nombre de cas recensés dans la littérature mondiale, on estime que moins de 50 personnes atteintes d'un déficit en POMC, moins de 50 patients atteints d'un déficit en PCSK1^{16,17} et moins de 90 personnes atteintes d'un déficit en LEPR¹⁸ ont été recensés².

La population cible de IMCIVREE (setmélanotide) est estimée entre 20 et 45 patients atteints d'un déficit en POMC/PCSK1 et à environ 90 patients atteints d'un déficit en LEPR.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Recommandations inhérentes à la prise en charge

Considérant :

- que les obésités, même génétiques, nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire,

¹⁶ Stijnen P, Ramos-Molina B, O'Rahilly S, Creemers JW. PCSK1 mutations and human endocrinopathies: from obesity to gastrointestinal disorders. *Endocr Rev.* 2016;37(4):347-371

¹⁷ Argente J, Rosenberg A, Rodeberg D, Stumpf J, Baver S. Clinical Characteristics of Human POMC, PCSK1, and LEPR Deficiencies. Presented at: the 21st European Congress of Endocrinology; May 18-21, 2019; Lyon, France.

¹⁸ Kleinendorst L, Abawi O, van der Kamp HJ, Alders M, Meijers-Heijboer HEJ, van Rossum EFC, van den Akker ELT, van Haelst MM. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. *Eur J Endocrinol.* 2020 Jan;182(1):47-56.

- les incertitudes actuelles sur la tolérance du produit à long terme, notamment compte tenu des événements indésirables dermatologiques et psychiatriques,

la Commission recommande que l'instauration d'un traitement par setmélanotide soit décidée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et dans les centres de références. Une attention particulière doit être portée au suivi dermatologique et psychologique des patients sous setmélanotide.

► Demandes de données

Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours sur ce médicament. Elle réévaluera IMCIVREE (setmélanotide) au regard des résultats de ces études et de toute autre donnée pertinente dans un délai maximum d'un an.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 19/04/2021 Date d'examen : 22/09/2021 Date d'adoption : 13/10/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable Boîte d'un flacon en verre (code CIP : 34009 302 365 6 7)
Demandeur	RHYTHM PHARMACEUTICALS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16/07/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription médicale restreinte. La prise d'IMCIVREE doit être prescrite et surveillée par un médecin spécialiste de l'obésité à étiologie génétique sous-jacente.
Code ATC	A08AA12

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire