

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

setmélanotide

IMCIVREE 10 mg/ml,

solution injectable

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 15 février 2023

→ Endocrinologie et maladies métaboliques

→ Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associés 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.

Quel progrès ?

Un progrès dans la prise en charge, en l'état actuel des données.

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 parfois insuffisants (approche comportementale, traitements chirurgicaux ou médicamenteux, changements environnementaux) et il n'existe pas de traitement de 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 recommandations¹³, 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 glucocorticostéroïdes, traitement d'une éventuelle hypothyroïdie).

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 du médicament

Malgré les données limitées issues de deux études non comparatives réalisées 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 action 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. Toutefois cet EI n'a pas été considéré comme lié au traitement. Selon le RCP, l'état des patients atteints de dépression doit ainsi être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE (setmélanotide) et il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE (setmélanotide) si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.

Les nouvelles données présentées ne modifient pas la place dans la stratégie thérapeutique d'IMCIVREE (setmélanotide).

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 référence. Une attention particulière doit être portée au suivi dermatologique et psychologique des patients sous setmélanotide.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la CT du SMR conditionnel suite à l'avis de la CT en date du 13 octobre 2021
Indication concernée	« 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. »
SMR	IMPORTANT.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> des points relevés lors de l'évaluation par la Commission dans l'avis du 13 octobre 2021, notamment les résultats variables selon le type de mutation, l'absence de données robustes d'efficacité et de qualité de vie compte tenu de la méthodologie non comparative des études cliniques ayant inclus de faibles effectifs de patients, ainsi que le profil de tolérance atypique du setmélanotide nécessitant une surveillance accrue, avec notamment des cas de troubles d'hyperpigmentation, de dépression et de réactions au site d'injection, et du recul limité sur la tolérance au long cours, des données actualisées portant sur un nombre plus élevé de patients mais qui reste modeste, avec de 10 à 14 patients analysés dans l'étude RM-493-012, et de 11 à 15 patients dans l'étude RM-493-015, les résultats semblent confirmer ceux observés lors de la primo-évaluation, avec dans l'étude RM-493-012, 85,7 % des patients de la cohorte totale qui ont obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion, contre 80 % des patients de la cohorte pivot ; et dans l'étude RM-493-015, 53,3 % des patients de la cohorte totale qui ont obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion, contre 45,5 % des patients de la cohorte pivot, de l'amélioration suggérée de la satiété, évaluée en tant que critère de jugement secondaire, dans deux études non comparatives, de l'impact bénéfique attendu de la perte de poids et de l'amélioration de la satiété dans cette maladie caractérisée par une obésité morbide (IMC supérieur à 40) très précoce, souvent dès la petite enfance, du besoin médical partiellement couvert dans cette maladie rare, grave et invalidante, <p>– mais malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> l'absence de donnée robuste de qualité de vie, ce qui est regrettable pour cette maladie à fort impact sur la qualité de vie des patients et de leurs aidants, <p>la Commission de la transparence considère que IMCIVREE (setmélanotide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) 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 intérêt supplémentaire en termes de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Malgré les données limitées issues de deux études non comparatives conduites 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 action 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. Toutefois cet EI n'a pas été considéré comme lié au traitement. Selon le RCP, l'état des patients atteints de dépression doit ainsi être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE (setmélanotide) et il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE (setmélanotide) si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.

Les nouvelles données présentées ne modifient pas la place dans la stratégie thérapeutique d'IMCIVREE (setmélanotide).

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 particulières	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> — 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, <p>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 référence. Une attention particulière doit être portée au suivi dermatologique et psychologique des patients sous setmélanotide.</p>

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	7
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	9
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	9
7. Rappel des précédentes évaluations	10
8. Analyse des données disponibles	11
8.1 Efficacité	12
8.2 Qualité de vie	15
8.3 Tolérance	15
8.4 Données d'utilisation	17
8.5 Résumé & discussion	17
8.6 Programme d'études	19
9. Place dans la stratégie thérapeutique	20
10. Conclusions de la Commission	21
10.1 Service Médical Rendu	21
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	22
10.3 Population cible	23
11. Autres Recommandations de la Commission	23
12. Informations administratives et réglementaires	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2023

1. Contexte

Il s'agit de la demande de réévaluation de la spécialité IMCIVREE (setmélanotide) suite à la demande de la Commission dans son avis du 13 octobre 2021 de réévaluer cette spécialité dans un délai maximal d'un an dans l'indication du 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..

La Commission de la Transparence a rendu en date du 13 octobre 2021, 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, conditionné à l'analyse des résultats des études en cours sur la setmélanotide. La Commission avait estimé que le service médical rendu (SMR) est important avec une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de l'obésité et du contrôle de la faim.

Le médicament IMCIVREE (setmélanotide) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 16 juillet 2021 dans cette indication.

IMCIVREE (setmélanotide) fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce post-AMM délivrée le 19 janvier 2022 dans l'indication objet de la présente réévaluation¹.

Par ailleurs, IMCIVREE (setmélanotide) fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM dans l'indication du traitement de l'obésité et le contrôle de la faim dus à des variants génétiquement confirmés associés au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus (cf. la décision de la HAS du 18 juillet 2022²). La réévaluation ne concerne pas cette indication qui a obtenu une AMM en date du 2 septembre 2022 et pour laquelle le laboratoire a déposé une demande d'inscription au remboursement.

Le 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, le 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.

2. Indications

« 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. »

« IMCIVREE (setmélanotide) est indiqué dans le traitement de l'obésité et contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) génétiquement confirmé, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. »

¹ Décision n° 2022.0026/DC/SEM du 19 janvier 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMCIVREE.

² Décision n°2022.0238/DC/SEM du 7 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMCIVREE.

3. Posologie

Cf. RCP.

4. Besoin médical

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 ans³, 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.⁴

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)⁵ et impliquées dans la régulation de l'apport alimentaire et de la dépense énergétique^{6 7 8}.

Le déficit complet en pro-opiomélanocortine (POMC) (mutations bi-alléliques) 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^{9, 10}.

L'obésité par carence en récepteur de la leptine (LEPR) est causée par une perte bi-allélique (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. L'hyperphagie et l'obésité chez les patients déficients en LEPR sont généralement

3 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.

4 EMA – EPAR 20 mai 2021

5 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.

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

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

8 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.

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

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

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 de la mélanocortine (répondant au setmelanotide) et indépendante de la mélanocortine (sans réponse au setmelanotide). L'obésité retrouvée dans cette forme peut également être accompagnée d'hypothyroïdie, d'hypogonadisme hypogonadotrope et de dysfonctionnement immunitaire^{9,10}.

Selon la HAS dans la prise en charge de l'obésité chez les enfants et adolescents¹¹, perdre du poids n'est pas un objectif prioritaire sauf en cas de complications sévères. Il s'agit d'infléchir la courbe de corpulence, de stabiliser le poids en fin de croissance. En cas de complications sévères, une perte de poids, même faible, apporte un bénéfice. Elle doit être très progressive, accompagnée selon une approche diététique, socio-éducative et psychologique.

Pour l'obésité chez les adultes, la HAS précise que l'objectif de la prise en charge de l'obésité ne se résume pas à un objectif pondéral, mais concerne aussi l'amélioration des comorbidités, des facteurs de risque, de la qualité de vie et de la mobilité (AE)¹².

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 de 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 recommandations¹³, 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 glucocorticostéroïdes, traitement d'une éventuelle hypothyroïdie)¹⁴.

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. 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.

Dans son avis initial du 13 octobre 2021, la Commission avait statué que malgré les données limitées issues de deux études non comparatives réalisées en ouvert et portant sur un faible nombre de patients, dans le contexte d'une maladie très rare, IMCIVREE (setmelanotide) 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.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par IMCIVREE (setmelanotide), et il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces sur la morbi-mortalité, la

11 HAS. Guide du parcours de soins : surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent(e). Validé par le Collège le 3 février 2022.

12 HAS. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2e et 3e niveaux. Validé par le Collège le 2 juin 2022.

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

14 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.

qualité de vie, bien toléré, favorisant l'observance dans le traitement de l'obésité et du contrôle de la faim, associés 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.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des CCP a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'IMCIVREE (setmelanotide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'obésité et du contrôle de la faim, associés 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.

5.1 Médicaments

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

5.2 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 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.

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

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

➔ AMM aux Etats-Unis

La spécialité IMCIVREE (setmelanotide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 25 novembre 2020 dans 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
Angleterre	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Espagne	En cours	-
Italie	Oui	AMM

7. Rappel des précédentes évaluations

Seule la précédente évaluation par la Commission dans l'indication objet du présent avis est rappelée ci-après.

Date de l'avis (motif de la demande)	13/10/2021 (Inscription)
Indication	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.
SMR (libellé)	Important, dans l'attente de nouvelles données.
ASMR (libellé)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données issues de deux études non comparatives conduites 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 données robustes 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, 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 âgées de 6 ans et plus.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Malgré les données limitées issues de deux études non comparatives conduites en ouvert et portant sur un très faible nombre de patients, 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 âgées de 6 ans et plus.</p> <p>Le setmélanotide peut entraîner une augmentation généralisée de la pigmentation de la peau et un assombrissement des naevus préexistants en raison de son action 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 le setmélanotide.</p>

	Dans les essais cliniques, une dépression a été rapportée chez les patients traités par le setmelanotide. L'état des patients atteints de dépression doit ainsi être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE (setmelanotide). Il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE (setmelanotide) si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.
Études demandées	La Commission souhaite être destinataire des résultats des études en cours sur ce médicament. Elle réévaluera IMCIVREE (setmelanotide) au regard des résultats de ces études et de toute autre donnée pertinente dans un délai maximum de 1 an.

8. Analyse des données disponibles

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a fourni une actualisation des données cliniques d'efficacité et de tolérance précédemment examinées par la Commission dans son avis en date du 13 octobre 2021, à savoir :

- Les résultats actualisés des études RM-493-012, RM-493-015 et de l'étude de suivi à long terme RM-493-022 ;
- L'actualisation des données à long terme de deux patients inclus initialement dans l'étude RM-493-011 (publication P. Kühnen et K. Clément, 2022), une étude de phase II, non-randomisée, réalisée en ouvert, incluant au total plus de 7 ans de suivi ;
- Les résultats de l'étude RM-493-014, étude basket, de phase II, réalisée en ouvert. L'analyse des données du seul patient traité dans le cadre de l'indication, objet de la réévaluation, est incluse dans celle relative aux données actualisées de l'étude de suivi à long terme, RM-493-022 ;

Les données d'efficacité des études RM-493-011 et RM-493-014 ne sont pas présentées, compte tenu du niveau de preuve moins élevé.

- Les données de l'étude RM-493-023, étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, permettant d'étayer les effets du setmelanotide sur la variation du poids corporel et l'hyperphagie dans le syndrome de Bardet-Biedl, une autre indication d'obésité syndromique, qui ne fait pas l'objet de la présente réévaluation. Les données d'efficacité de cette étude ne sont donc pas présentées.

Les données de tolérance des études RM-493-023, RM-493-011 et RM-493-014 sont cependant présentées dans la partie 8.3.1 de l'avis.

Dans le dossier initial de demande d'inscription, l'analyse de l'efficacité du setmelanotide reposait uniquement sur les patients de la cohorte pivot correspondant aux études RM-493-012, RM-493-015 et RM-493-022. Dans le dossier de demande de réévaluation, les résultats de la cohorte totale pour laquelle tous les patients ont complété un an de traitement à la date de publication du rapport final sont présentés par rapport aux données intégrées dans l'avis du 13 octobre 2021, dans lequel les données des cohortes pivots étaient présentées. Dans l'avis du 13 octobre 2021, les patients des études prises en compte avaient complété un an de traitement.

8.1 Efficacité

Un récapitulatif des études disponibles avec les effectifs de patients inclus est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 - Récapitulatif des données disponibles pour la spécialité IMCIVREE (setmélanotide)

Etudes	Données prises en compte dans l'avis CT du 13 octobre 2021	Nouvelles données présentées par le laboratoire
Etudes RM-493-012 et RM-493-015 (Études de phase III)	Données d'efficacité et de tolérance issues des cohortes pivots des études RM-493-012 et RM-493-015 incluant : <ul style="list-style-type: none"> – 10 patients avec une mutation POMC/PCSK1 – 11 patients avec une mutation LEPR 	Données d'efficacité et de tolérance issues des cohortes totales des études RM-493-012 et RM-493-015 incluant : <ul style="list-style-type: none"> – 15 patients avec une mutation POMC/PCSK1 – 15 patients avec une mutation LEPR
Etude RM-493-022 (Etude de suivi à long terme)	Données d'efficacité et de tolérance issues de l'étude de suivi à long terme RM-493-022 incluant : <ul style="list-style-type: none"> – 7 patients avec une mutation POMC/PCSK1, issus de l'étude RM-493-012. 	Données d'efficacité et de tolérance issues de l'étude de suivi à long terme RM-493-022 incluant : <ul style="list-style-type: none"> – 15 patients avec une mutation POMC/PCSK1 : <ul style="list-style-type: none"> • 12 issus de l'étude RM-493-012 (phase III) ; • 2 patients issus de l'étude RM-493-011 (phase II) ; • 1 patient issu de l'étude basket RM-493-014 (étude basket). – 9 patients atteints d'une mutation LEPR : <ul style="list-style-type: none"> • 8 patients issus de l'étude RM-493-015 (phase III) ; • 1 patients issus de l'étude RM-493-011 (phase II).

Compte tenu de la méthodologie non comparative de ces études et de l'inclusion des patients supplémentaires de nature exploratoire, leurs résultats sont exploratoires et sont présentés à titre indicatif.

Les études cliniques RM-493-012 et RM-493-015 étaient des études, non comparatives, multicentriques, réalisées chez les patients atteints d'obésité associée à un déficit biallélique rare en POMC (ou PCSK1) ou à une perte de fonction liée à une mutation et chez les patients atteints d'obésité associée à un déficit biallélique rare en LEPR ou à une perte de fonction liée à une mutation. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant une réduction d'au moins 10 % du poids après 52 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

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

Dans la cohorte totale (n=14), 85,7 % des patients avaient obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion (IC à 90 % [61,46 ; 97,40]).

Concernant les critères de jugement secondaires :

- La variation de poids moyenne à 52 semaines a été de -25,83 % (IC 90 % [-28,49 ; -22,98])
- La variation moyenne du score de la faim à 52 semaines a été de -27,1 % (IC 90 % [-40,58, -14,96]).
- Après 52 semaines de traitement, 50 % des patients avaient une amélioration $\geq 25\%$ du score de la faim le plus élevé par rapport à l'inclusion (IC 90 % [19,29 ; 80,71]).

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

Dans la cohorte totale de l'étude RM-493-015 (n=15), 53,3 % des patients avaient obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion (IC 90 % [30,00 ; 75,63]).

Concernant les critères de jugement secondaires :

- La variation de poids moyenne à 52 semaines a été de -12,34 % (IC 90% [-15,08 ; -9,66]).
- La variation du score de la faim à 52 semaines a été de -42,7 % (IC 90 % [-56,35 ; -29,02]).
- Après 52 semaines de traitement, 71,4 % des patients avaient une amélioration $\geq 25\%$ du score de faim le plus élevé par rapport à l'inclusion (IC 90 % [46,00 ; 89,60]).

Les résultats de l'analyse du critère de jugement principal des cohortes pivots et des cohortes totales des études RM-493-012 et RM-493-015 sont présentés dans les tableaux 2 à 5 ci-dessous.

Tableau 2 - Résultats sur le critère de jugement principal des études RM-493-012 et RM-493-015

Paramètre	Statistique	RM-493-012		RM-493-015	
		Cohorte pivot (N=10) Données considérées dans l'avis du 13/10/2021	Cohorte totale (N=14)	Cohorte pivot (N=11) Données considérées dans l'avis du 13/10/2021	Cohorte totale (N=15)
Patients ayant obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion	n (%)	8 (80,0%)	12 (85,7%)	5 (45,5%)	8 (53,3%)
	IC à 90%	(49,31 ; 96,32)	(61,46 ; 97,40)	(19,96 ; 72,88)	(30,00 ; 75,63)

Tableau 3 - Variation du poids corporel dans les études RM-493-012 et RM-493-015

Paramètre	Statistique	RM-493-012		RM-493-015	
		Cohorte pivot (N=9) Données considérées dans l'avis du 13/10/2021	Cohorte totale (N=13)	Cohorte pivot (N=7) Données considérées dans l'avis du 13/10/2021	Cohorte totale (N=10)
Variation à 52 semaines par rapport à l'inclusion (%)	n	9	13	7	10
	Moyenne (écart-type)	-25,555 (9,8794)	-25,83 (9,721)	-12,467 (8,9185)	-12,34 (7,534)
	Médiane	-27,314	-27,31	-15,281	-13,47
	IC à 90%	(-28,80 ; -21,98)	(-28,49 ; -22,98)	(-16,10 ; -8,83)	(-15,08 ; -9,66)

Tableau 4 - Variation du score de la faim pour les études RM-493-012 et RM-493-015

Paramètre	Statistique	RM-493-012		RM-493-015	
		Score de faim le plus élevé Cohorte Pivot Total (N=7) Données considérées dans l'avis du 13/10/2021	Score de faim le plus élevé Total (N=8)	Score de faim le plus élevé Cohorte Pivot Total (N=7) Données considérées dans l'avis du 13/10/2021	Score de faim le plus élevé Total (N=10)
Variation à 52 semaines par rapport à	n	7	7	7	10
	Moyenne (écart-type)	-27,1 (28,11)	-27,1 (28,11)	-43,7 (23,69)	-42,7 (27,49)
	Médiane	-14,3	-14,3	-52,7	-54,4

l'inclusion (%)	IC à 90%	(-40,58 ; -14,96)	(-40,58, 14,96)	-	(-54,76 ; -29,09)	(-56,35 ; -29,02)
-----------------	----------	-------------------	-----------------	---	-------------------	-------------------

Tableau 5 - Proportion de patients ayant obtenu une amélioration > 25 % du score de la faim

Paramètre	Statistique	RM-493-012		RM-493-015	
		Score de faim le plus élevé	Score de faim le plus élevé	Score de faim le plus élevé	Score de faim le plus élevé
		Cohorte Pivot (N=8) Données considérées dans l'avis du 13/10/2021	Total (N=9)	Cohorte Pivot (N=8) Données considérées dans l'avis du 13/10/2021	Total (N=9)
Patients ayant montré une amélioration ≥25% du score de faim le plus élevé à 52 semaines par rapport à l'inclusion	n	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8 (72,7%)	10 (71,4%)
	IC à 90%	(19,29 ; 80,71)	(19,29 ; 80,71)	(43,56 ; 92,12)	(46,00 ; 89,60)

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.

Au total, 15 patients avec des mutations génétiques POMC/PCSK1 issus de l'étude de phase III RM-493-012 (n=12), de l'étude de phase II RM-493-011 (n=2) et de l'étude RM-493-014 (n=1) ; 9 patients ayant des mutations génétiques LEPR issus de l'étude de phase III RM-493-015 (n=8) et de l'étude de phase II RM-493-011 (n=1) ont été inclus dans cette étude de suivi. Le nombre total de patients suivis dans cette étude était donc de 24 patients.

Lors de la première évaluation d'IMCIVREE (setmélanotide), le suivi moyen des patients était de 37 semaines.

Les données précédemment évaluées étaient le poids moyen, le tour de taille moyen, l'IMC et le score de la faim au pire moment de la journée. Dans le cadre de cette actualisation, les données disponibles sont la variation du poids corporel, la réduction du poids ≥ 10% par rapport à l'inclusion dans les études index et la réduction du z-score de l'IMC ≥ 0,3 points par rapport à l'inclusion dans les études index chez les enfants de moins de 18 ans.

Les données sont présentées dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 - Résultats de l'étude RM-493-022

Paramètre	Données à 12 mois	Données à 18 mois	Données à 24 mois	Données à 36 mois
Variation du poids moyen chez les adultes	-25,1	-23,5	-22,9	-24,4
Réduction du poids ≥ 10% par rapport à l'inclusion dans les études index (en %)	100 (11/11)	90,9 (10/11)	81,8 (9/11)	87,5 (7/8)
Réduction du z-score IMC ≥ 0,3 points par rapport à l'inclusion dans les études index chez les enfants (n %)	100 (13/13)	91,7 (11/12)	90,9 (10/11)	75,0 (3/4)

8.2 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 plusieurs questionnaires : les questionnaires PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), le questionnaire SF-10 chez les enfants et les questionnaires IWQOL-Lite (Impact of Weight on Quality of Life-Lite) et SF-36 chez les adultes ainsi que le score PHQ9.

Des données de qualité de vie ont également été fournies dans des publications, dont la méthodologie ne permet cependant pas de retenir de résultats.

De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 13 octobre 2021)

Concernant l'étude RM-493-012, les principaux événements indésirables signalés ont été des érythèmes au point d'injection rapportés chez tous les patients (10/10), des œdèmes au point d'injection (9/10), ainsi qu'un prurit au site d'injection (7/10). Une hyperpigmentation cutanée a également été signalée chez tous les patients. Des EI digestifs tels que des nausées (8/10), des vomissements (5/10) et la diarrhée (5/10) ont été signalés. La moitié des patients ont également eu des infections du tractus respiratoire supérieur.

Les principaux événements indésirables signalés dans l'étude RM-493-015 ont été des érythèmes au point d'injection (8/11) et un prurit au site d'injection (7/11), des douleurs au point d'injection (5/11) et une hyperpigmentation cutanée (7/11). Des EI digestifs tels que des nausées (6/11) et la diarrhée (4/11) ont été signalés ainsi que les idées suicidaires (1/11) et la dépression (2/11).

Dans l'étude RM-493-022, les principaux événements indésirables ont été des infections des voies respiratoires supérieures (6/15), des rhinopharyngites (4/15), de la fatigue (4/15), des érythèmes au point d'injection (3/15), des maux de tête (5/15) et des vertiges (3/15) et une hyperpigmentation cutanée (10/15).

8.3.1.2 Nouvelles données issues des études cliniques

Entre le 19 janvier 2022, date de la mise à disposition de la spécialité IMCIVREE (setmélanotide) dans le cadre d'un accès précoce post-AMM, et le 19 août 2022, 3 cas de pharmacovigilance et des événements indésirables ont été rapportés dans le rapport de synthèse du PUT-RD (cf. paragraphe 4).

L'analyse de la tolérance repose également sur les données transmises à l'EMA pour étayer la demande d'extension d'AMM dans le syndrome de Bardet-Biedl, actuellement en cours d'évaluation et incluant les données de 673 patients ayant participé à une étude du programme clinique setmélanotide (jusqu'au 8 mars 2021), dont 561 ayant reçu du setmélanotide et 112 un placebo.

Parmi ces patients, 311 d'entre eux étaient atteints d'une obésité génétique rare (incluant 308 patients ayant reçu setmélanotide et 3 un placebo) et 362 étaient atteints d'une obésité « commune » (non-génétique).

La durée moyenne d'exposition au traitement était de 183,8 jours chez les 561 patients traités par setmélanotide et de 67,4 jours chez les 112 patients sous placebo. Au total, 132 (24 %) patients ont été exposés au setmélanotide pendant au moins 6 mois, et 94 (17 %) pendant au moins 1 an. L'ensemble des patients traités par placebo l'ont été pendant moins de 6 mois.

→ Evènements indésirables

Les EI les plus fréquemment signalés chez les patients traités par setmélanotide versus placebo étaient les suivants :

- Hyperpigmentation cutanée : 49 % (277/561) vs 4 % (4/112) ;
- Nausées : 35 % (198/561) vs 8 % (9/112) ;
- Érythème au site d'injection : 29 % (161/561) vs 10 % (11/112) ;
- Maux de tête : 28 % (154/561) vs 14 % (16/112) ;
- Prurit au site d'injection : 21 % (120/561) vs 1 % (1/112).

→ Evènements indésirables liés au traitement

Les EI liés au traitement les plus fréquemment signalés chez les patients traités par setmélanotide versus placebo étaient les suivants :

- Hyperpigmentation cutanée : 49 % (274/561) vs 4 % (4/112) ;
- Nausées : 31 % (171/561) vs 2 % (2/112).
- Érythème au site d'injection : 27 % (152/561) vs 10 % (11/112).
- Prurit au site d'injection : 21 % (117/561) vs 1 % (1/112).
- Maux de tête : 20 % (112/561) vs 5 % (6/112).
- Induration et douleur au site d'injection : 13 % (70/561) vs 4 % (4/112).
- Ecchymose au site d'injection : 11 % (61/561) vs 1 % (1/112).

→ Evénements indésirables graves et décès

Au total, 30 (5,3 %) patients traités par setmélanotide et 4 (3,6 %) patients traités par placebo ont signalé au moins 1 EI grave (EIG). La majorité des EIG a été signalée chez 1 patient seulement et les EIG ayant été signalés chez plus d'un patient traité par setmélanotide incluaient des idées suicidaires, une pancréatite, une hypoglycémie, une inversion de l'anneau gastrique, et un infarctus aigu du myocarde (signalés pour chacun chez 2 patients ; moins de 1 %).

→ Evénements indésirables d'intérêt particulier

Troubles de l'hyperpigmentation :

Plus de la moitié (57 % [322/561]) des patients traités par setmélanotide ont rapporté un trouble d'hyperpigmentation, le plus souvent une hyperpigmentation cutanée (49 % [277/561]). Les autres événements liés à une hyperpigmentation étaient moins fréquemment signalés et incluaient des naevus mélanocytaires (9 % [52/561]) et des décolorations cutanées (6 % [35/561]). Les autres troubles d'hyperpigmentation ont été signalés chez < 1 % des patients traités avec setmélanotide. Ces événements étaient attendus en raison d'un effet des agonistes MC4R sur le récepteur 1 de la mélanocortine (MC1R) stimulant les mélanocytes. La majorité de ces EI étaient d'intensité légère à modérée et 5 (1 %) patients ont rapporté une hyperpigmentation cutanée sévère.

Alors qu'un EIG de naevus mélanocytaire a été signalé, aucun EIG d'hyperpigmentation n'a été considéré comme lié au setmélanotide.

Episodes dépressifs :

Dans l'ensemble, 4 % (22/561) des patients ont rapporté un événement dépressif, incluant une dépression (3 % [15/561]) et une humeur dépressive (2 % [9/561]). L'événement dépressif a été considéré comme sévère pour 4 patients (moins de 1 %) et grave pour 1 patient (moins de 1 %). Le cas d'EIG n'a pas été considéré comme lié au setmélanotide.

Idées suicidaires :

Un total de 5 (0,9 %) patients traités par setmélanotide ont rapporté des idées suicidaires pendant le traitement, et pour 4 d'entre eux, les idées suicidaires sont survenues en même temps que l'épisode dépressif, et pour 2 patients, l'événement a été évalué comme étant grave mais n'a pas été considéré comme lié au setmélanotide.

8.3.2 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 – Érections 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

8.3.3 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 %). »

8.4 Données d'utilisation

Compte tenu de la mise à disposition de la spécialité IMCIVREE (setmélanotide) dans le cadre d'un accès précoce post-AMM depuis le 19 janvier 2022, des données de tolérance, issues du rapport de synthèse sont disponibles.

Entre le 19 janvier et le 19 août 2022, 3 cas de pharmacovigilance et des événements indésirables ont été rapportés. Parmi ces effets indésirables, 6 étaient inattendus (définis comme « non décrits dans le RCP ») : troubles de l'alimentation, anxiété, peur de la maladie, estime de soi diminuée, lésion cutanée et inflammation au site d'administration. Un patient a eu des effets indésirables ayant entraîné une réduction de dose, et 2 patients ont eu des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement. Aucun décès n'a été rapporté pendant cette période.

8.5 Résumé & discussion

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les données d'efficacité fournies par le laboratoire sont les résultats actualisés des études RM-493-012, RM-493-015 et RM-493-022 qui avaient été examinés dans l'avis de la Commission du 13 octobre 2022. Il s'agissait de données exploratoires. Les données actualisées, qui portent sur un plus grand nombre de patients (RM-493-012 : de 10 à 15 patients, RM-493-015 : de 11 à 15 patients et RM-493-022 : de 7 à 15 patients), toujours exploratoires, semblent confirmer les résultats observés lors de la primo-évaluation. Les résultats montrent :

- Dans l'étude RM-493-012, 85,7 % des patients de la cohorte totale avaient obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion, contre 80 % des patients de la cohorte pivot,
- Dans l'étude RM-493-015, 53,3 % des patients de la cohorte totale avaient obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion, contre 45,5 % des patients de la cohorte pivot.

→ Tolérance

Les données de tolérance proviennent du rapport de synthèse de l'accès précoce et des données fournies à l'EMA pour étayer la demande d'extension d'AMM dans le syndrome de Bardet-Biedl.

Entre le 19 janvier et le 19 août 2022, 3 cas de pharmacovigilance et des événements indésirables ont été rapportés. Parmi ces effets indésirables, 6 étaient inattendus : troubles de l'alimentation, anxiété, peur de la maladie, estime de soi diminuée, lésion cutanée et inflammation au site d'administration. Un patient a rapporté des effets indésirables ayant entraîné une réduction de dose, et 2 patients ont rapporté des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement. Aucun décès n'a été rapporté pendant cette période.

Dans les études cliniques, les événements indésirables considérés comme reliés au traitement ont été, dans le groupe setmélanotide par rapport au groupe placebo : une hyperpigmentation cutanée (49 % vs 4 %), des nausées (31 % vs 2 %), un érythème au site d'injection (27 % vs 10 %), un prurit au site d'injection (21 % vs 1 %), des maux de tête (20 % vs 5 %), une induration et douleur au site d'injection (13 % vs 4 % chacun) et des ecchymoses au site d'injection (11 % vs 1 %).

Ces données semblent cohérentes avec le profil de tolérance évalué lors de la primo-évaluation le 13 octobre 2021, et montrent que la tolérance du setmélanotide doit continuer à être suivie compte tenu des EI observés et du profil de tolérance particulier avec une hyperpigmentation cutanée, des nausées, et des EI de diverses natures au site d'injection. La majorité des EIG n'a pas été considérée comme liée au traitement.

→ Discussion

Dans son avis du 13 octobre 2021, la Commission avait mentionné que des données supplémentaires étaient 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. Elle avait notamment relevé les limites liées aux deux études non comparatives, ayant montré une perte de poids d'au moins 10% à un an de traitement, avec des résultats variables selon le type de mutation (l'effet semble de moindre ampleur dans la mutation LEPR versus POM) mais sans possibilité de conclure en l'absence de données comparatives, de données cliniques à plus long terme montrant notamment une réduction de la survenue des complications de l'obésité, de données robustes de qualité de vie ; et la survenue d'événements indésirables nécessitant une surveillance particulière (notamment des cas de dépression, y compris de dépression sévère, et la survenue de naevus).

Les données actualisées d'efficacité et de tolérance fournies par le laboratoire, malgré leur nature exploratoire compte tenu de la méthodologie non comparative des études présentées, ont permis de lever les incertitudes de la Commission de la Transparence mentionnées lors de la première évaluation du 13 octobre 2021, avec cependant un profil de tolérance particulier du setmélanotide qui semble confirmé et qui nécessite toujours une surveillance particulière.

On ne dispose toujours pas de données robustes de qualité de vie dans cette maladie à impact notable sur la qualité de vie.

Concernant les données de tolérance, il faut souligner qu'environ la moitié des patients inclus dans les données fournies à l'EMA pour étayer la demande d'extension d'AMM dans le syndrome de Bardet-Biedl avaient une obésité non génétique.

Le profil de tolérance semble similaire à celui observé lors de l'évaluation du 13 octobre 2021, avec des cas d'hyperpigmentation dont un cas de naevus mélanocytaire, des EI digestifs tels que des nausées et des réactions au site d'injection. Les cas de dépression ont représenté 4 % des EI, dont des EI graves.

Compte tenu de la nature exploratoire des données actualisées d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire d'IMCIVREE (setmelanotide) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, IMCIVREE (setmelanotide) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

8.6 Programme d'études

8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

→ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RM-493-011	Etude de phase II non comparatif Essai de traitement par setmelanotide chez des patients avec des troubles génétiques rares de l'obésité dont l'objectif est d'évaluer les effets d'une injection quotidienne sous cutanée de setmelanotide chez les patients porteurs de POMC ou avec une mutation génétique rare, sur le poids corporel, la fonction métabolique, ou la pression artérielle	En cours
RM-493-014	Etude basket de phase II non comparative, dont l'objectif est de démontrer les effets cliniquement significatifs de setmelanotide sur la variation du poids corporel, le score de faim et sur d'autres facteurs. 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 biallélique, homozygote ou hétérozygote composé (une mutation génétique différente sur chaque allèle) pour les gènes POMC ou PCSK1, correspondant aux critères d'inclusion des études de phase III et d'extension décrits dans le dossier de demande d'inscription. Pour rappel, les résultats du patient qui entrait dans les critères d'inclusion du libellé d'AMM revendiqué ont été présentés dans la partie relative à l'actualisation des données de l'étude d'extension à long terme (RM-493-022) de ce présent dossier.	En cours
RM-493-022	Etude de phase III d'extension sur 2 ans, non comparative, pour les patients ayant terminé une précédente étude de phase III du setmelanotide pour les troubles génétiques de l'obésité liés à la voie MC4R (RM-493-012 pour les anomalies POMC (ou PCSK1) et RM-493-015 pour les anomalies LEPR)	En cours
RM-493-033	Etude de phase III, non comparative, multicentrique, de 1 an, visant à évaluer la tolérance et l'efficacité de setmelanotide sur la variation du poids corporel chez des patients pédiatriques âgés de 2 à 5 ans et présentant un syndrome de Bardet Biedl ou un déficit génétique en POMC/PCSK1 ou LEPR	Date estimée de fin d'étude : 01/06/2023

RM-493-034	Etude de phase II dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de setmélanotide sur la variation du poids corporel chez des patients présentant des variants dans 31 gènes ciblés de la voie MC4R	Date estimée de fin d'étude : Octobre 2024
RM-493-035	Etude multicentrique de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée vs placebo, dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de setmélanotide sur la variation du poids corporel chez des patients de plus de 6 ans et présentant des variants dans 5 gènes ciblés de la voie MC4R : déficit hétérozygote en POMC/PCSK1 ou LEPR, ou homozygote/ hétérozygote composite en SH2B1 ou SRC1	Date estimée de fin d'étude : Décembre 2024
RM-493-037	Etude multicentrique de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité des formulations en une prise quotidienne ou en une prise hebdomadaire de setmélanotide sur 13 semaines dans différents groupes d'âge de patients	Etude programmée
RM-493-038	Etude multicentrique de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée vs placebo, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité d'une dose hebdomadaire de setmélanotide sur le poids corporel pendant 18 semaines d'administration par rapport au placebo chez les patients naïfs de setmélanotide présentant une obésité et un syndrome de Bardet-Biedl	Etude programmée

8.6.2 Autre type d'obésité

→ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RM-493-030	Étude de phase II, ouverte, d'une durée de 20 semaines, visant à évaluer la tolérance et l'efficacité de setmélanotide chez les sujets atteints d'obésité liée à des lésions hypothalamiques	En cours

9. 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 parfois insuffisants (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 recommandations¹³, 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 glucocorticostéroïdes, traitement d'une éventuelle hypothyroïdie).¹⁴

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 :

Pour rappel, la place dans la stratégie thérapeutique d'IMCIVREE (setmélanotide) définie dans l'avis de la CT du 13 octobre 2021 était la suivante.

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. Toutefois cet EI n'a pas été considéré comme lié au traitement. Selon le RCP, l'état des patients atteints de dépression doit ainsi être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE (setmélanotide) et il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE (setmélanotide) si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.

Les nouvelles données présentées ne modifient pas la place dans la stratégie thérapeutique d'IMCIVREE (setmélanotide).

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/>).

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- ➔ L'obésité et l'absence du contrôle de la faim dus 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 important.
- ➔ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour le traitement de l'obésité et du contrôle de la faim dus à ces mutations génétiques spécifiques.
- ➔ Malgré l'actualisation des données issues de deux études non comparatives réalisées en ouvert qui portent toujours sur un très faible nombre de patients, 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 (setmelanotide). Il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE (setmelanotide) 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 partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié, avec un impact supplémentaire attendu d'IMCIVREE (setmelanotide) sur la morbidité en raison de la perte de poids et la diminution de la satiété, mais sans impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie,

IMCIVREE (setmélanotide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire 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 l'indication 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 l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des points relevés lors de l'évaluation par la Commission dans l'avis du 13 octobre 2021, notamment les résultats variables selon le type de mutation, l'absence de données robustes d'efficacité et de qualité de vie compte tenu de la méthodologie non comparative des études cliniques ayant inclus de faibles effectifs de patients, ainsi que le profil de tolérance atypique du setmélanotide nécessitant une surveillance accrue, avec notamment des cas de troubles d'hyperpigmentation, de dépression et de réactions au site d'injection, et du recul limité sur la tolérance au long cours,
- des données actualisées portant sur un nombre plus élevé de patients mais qui reste modeste, avec de 10 à 14 patients analysés dans l'étude RM-493-012, et de 11 à 15 patients dans l'étude RM-493-015,
- les résultats semblent confirmer ceux observés lors de la primo-évaluation, avec dans l'étude RM-493-012, 85,7 % des patients de la cohorte totale qui ont obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion, contre 80 % des patients de la cohorte pivot ; et dans l'étude RM-493-015, 53,3 % des patients de la cohorte totale qui ont obtenu une réduction d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion, contre 45,5 % des patients de la cohorte pivot,
- de l'amélioration suggérée de la satiété, évaluée en tant que critère de jugement secondaire, dans deux études non comparatives,

- de l'impact bénéfique attendu de la perte de poids et de l'amélioration de la satiété dans cette maladie caractérisée par une obésité morbide (IMC supérieur à 40) très précoce, souvent dès la petite enfance,
- du besoin médical partiellement couvert dans cette maladie rare, grave et invalidante, mais malgré :
 - l'absence de donnée robuste de qualité de vie, ce qui est regrettable pour cette maladie à fort impact sur la qualité de vie des patients et de leurs aidants,

la Commission de la transparence considère que **IMCIVREE (setmelanotide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) 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.**

10.3 Population cible

La population cible de IMCIVREE (setmelanotide) 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^{15, 16} et moins de 90 personnes atteintes d'un déficit en LEPR¹⁷ ont été recensées⁴.

La population cible de IMCIVREE (setmelanotide) est estimée à environ 20 à 45 patients atteints d'un déficit en POMC/PCSK1¹⁷ et à environ 90 patients atteints d'un déficit en LEPR.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

→ 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 setmelanotide soit décidée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et dans les centres de référence. Une attention particulière doit être portée au suivi dermatologique et psychologique des patients sous setmelanotide.

15 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

16 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.

17 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.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 23 août 2022. Date d'examen : 14 décembre 2022. Date d'adoption : 4 janvier 2023. Date d'audition du laboratoire : 15 février 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable – flacon multidose en verre de 1 ml (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 hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en endocrinologie – diabétologie – nutrition, en génétique médicale ou en pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
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