

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

setmélano[®] **IMCIVREE 10 mg, solution injectable** Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 8 mars 2023

- ➔ Endocrinologie et métabolisme
- ➔ Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'obésité et le 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.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée, en général, par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence impliqué dans la confirmation diagnostique. En dehors d'IMCIVREE (setmélano[®]), il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique ayant l'AMM dans le syndrome de Bardet-Biedl. La prise en charge comprend une prise en charge diététique avec un régime adapté, de l'activité physique et le traitement symptomatique de chaque manifestation clinique superposable à celle proposée en population générale (en tenant compte du risque rénal et du bilan biologique)³.

Place du médicament

IMCIVREE (setmélano[®]) est un traitement de première intention de l'obésité et du 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.

Le traitement par IMCIVREE (setmélano[®]) doit être instauré uniquement si les patients peuvent bénéficier en parallèle d'une prise en charge globale de leur pathologie, avec notamment une prise en charge diététique avec un régime adapté et la mise en place d'activité physique.

En cas d'hyperphagie et/ou d'obésité du patient, le traitement par IMCIVREE (setmélénatide) peut être instauré sans attendre l'absence ou l'insuffisance de réponse aux mesures hygiéno-diététiques.

La durée optimale de traitement ainsi que les conditions d'arrêt en cas d'absence de réponse ne sont pas connues.

Motif de l'examen	Extension d'indication.
Indication concernée	« IMCIVREE (setmélénatide) est indiqué dans le traitement de l'obésité et le 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 »
SMR	IMPORTANT.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité suggérée de la setmélénatide sur la perte de poids reposant sur la comparaison d'un groupe traité par setmélénatide pendant 52 semaines par rapport à un contrôle historique. Après 52 semaines de traitement par setmélénatide, 32,3 % des 31 patients, âgés de 12 ans et plus, majoritairement atteints du syndrome de Bardet-Biedl (n=28) ou du syndrome d'Alstrom (n=3) ont obtenu une réduction du poids corporel de 10 % ou plus, en comparaison au taux de 10 % d'une cohorte historique (IC 95 % [16,7 ; 51,4], p=0,0006), - de l'amélioration suggérée de la satiété, évaluée en tant que critère de jugement secondaire, dans une étude non comparative, - de l'impact bénéfique attendu de la perte de poids et de l'amélioration de la satiété dans cette maladie de morbidité importante, - du profil de tolérance de la setmélénatide caractérisé par des événements indésirables les plus fréquents du type troubles d'hyperpigmentation et réactions au site d'injection, les patients traités par IMCIVREE (setmélénatide) devant faire l'objet d'un suivi régulier, - du besoin médical non couvert dans cette maladie rare, grave et invalidante, <p>mais malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de données cliniques suggérant une efficacité sur les atteintes d'organes de cette maladie multi-systémique, - l'absence de donnée robuste de qualité de vie, celle-ci étant particulièrement altérée dans cette maladie, <p>la Commission considère qu'IMCIVREE (setmélénatide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'obésité et le 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.</p>
ISP	IMCIVREE (setmélénatide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>IMCIVREE (setmélénatide) est un traitement de première intention de l'obésité et du 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.</p> <p>Le traitement par IMCIVREE (setmélénatide) doit être instauré uniquement si les patients peuvent bénéficier en parallèle d'une prise en charge globale de leur pathologie, avec notamment une prise en charge diététique avec un régime adapté et la mise en place d'activité physique.</p> <p>En cas d'hyperphagie et/ou d'obésité du patient, le traitement par IMCIVREE (setmélénatide) peut être instauré sans attendre l'absence ou l'insuffisance de réponse aux mesures hygiéno-diététiques.</p> <p>La durée optimale de traitement ainsi que les conditions d'arrêt en cas d'absence de réponse ne sont pas connues.</p>
Population cible	Le nombre de patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl est estimé à 280 en France.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie	5
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	7
5.1 Médicaments	7
5.2 Comparateurs non médicamenteux	7
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	8
7. Analyse des données disponibles	8
7.1 Efficacité	9
7.2 Qualité de vie	13
7.3 Tolérance	13
7.4 Résumé & discussion	16
7.5 Programme d'études	18
8. Place dans la stratégie thérapeutique	19
9. Conclusions de la Commission	19
9.1 Service Médical Rendu	19
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	20
9.3 Population cible	21
10. Informations administratives et réglementaires	21

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 – Mars 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de IMCIVREE (setmélénatide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associés au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) génétiquement confirmé, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus ».

IMCIVREE (setmélénatide) a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 2 septembre 2022.

IMCIVREE (setmélénatide) a obtenu une autorisation d'accès précoce pré-AMM le 7 juillet 2022 dans cette indication¹.

La setmélénatide est un agoniste sélectif du récepteur de MC4, qui se trouve dans le cerveau. Elle joue un rôle dans la régulation de la faim et de la satiété ainsi que dans la dépense énergétique.

2. Indications

Indication concernée par la demande d'extension d'indication :

« IMCIVREE est indiqué dans le traitement de l'obésité et le 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 ».

Indication non concernée par la demande d'extension d'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 biallelique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallelique en récepteur de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus »².

3. Posologie

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

Population adulte et enfants de 16 ans et plus

Pour les adultes et les enfants âgés de 16 à 17 ans, les recommandations pour l'augmentation de la dose présentées dans le tableau 1 doivent être suivies.

Tableau 1 : Augmentation de la dose chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de 16 ans ou plus

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaines 1-2	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (si la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée)	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

¹ 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

² La CT a évalué cette indication en date du 13 octobre 2021 (SMR important conditionnel, ASMR V dans la prise en charge de l'obésité et du contrôle de la faim). IMCIVREE (setmélénatide) fait l'objet d'une autorisation d'accès précoce post-AMM délivrée le 19 janvier 2022 dans l'indication objet de la présente réévaluation

Si la dose initiale de 2 mg n'est pas tolérée, réduire à 1 mg (0,1 ml) une fois par jour. Si la dose de 1 mg une fois par jour est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si la dose réduite est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

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

Pour les patients âgés de 6 à < 16 ans, les recommandations pour l'augmentation de la dose présentées dans le tableau 2 doivent être suivies.

Tableau 2 : Augmentation de la dose chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 16 ans

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaines 1	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaines 2 (si la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée)	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Semaines 3 et suivantes (si la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée)	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Si la dose initiale de 1 mg n'est pas tolérée, réduire à 0,5 mg (0,05 ml) une fois par jour. Si la dose de 0,5 mg une fois par jour est tolérée, augmenter à 1 mg une fois par jour et poursuivre l'augmentation de la dose.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si la dose réduite est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Le médecin qui prescrit le traitement doit régulièrement évaluer la réponse au traitement par setmelanotide. 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 la setmelanotide 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 et/ou la faim associés au SBB réapparaîtront.

[...]

Cf RCP pour la posologie dans les populations particulières.

Mode d'administration

Pour administration par voie sous-cutanée.

La setmelanotide doit être injectée une fois par jour, en début de journée (pour maximiser la réduction de la faim pendant la période d'éveil), indépendamment de l'heure des repas.

4. Besoin médical

Le syndrome de Bardet-Biedl (SBB) entre dans le spectre clinique des ciliopathies liées à une dysfonction du cil primaire qui est une organelle cellulaire retrouvée dans quasi toutes les cellules de l'organisme, ce qui explique la multiplicité des manifestations cliniques primaires des diverses ciliopathies (dépendant des gènes ciliaires mutés)³.

³ Protocole national de diagnostic et de soins 2019. Syndrome de Bardet-Biedl.

Le SBB conduit le patient à une situation de multi-handicap associant des anomalies développementales (difficultés intellectuelles, anomalie du développement cardiaque, de l'appareil génital ou autre malformation) à des manifestations primaires chroniques et évolutives (malvoyance/cécité liée à la dégénérescence rétinienne, obésité morbide, atteinte rénale...) pouvant avoir des conséquences secondaires (syndrome métabolique, HTA, dyslipidémie, diabète de type 2). Le diagnostic repose sur la présence d'au moins quatre des critères suivants, dont au moins un des deux premiers :

- dystrophie rétinienne (rétinopathie pigmentaire) > 90 %
- polydactylie > 75 %
- obésité > 80 %
- anomalies rénales, parfois de révélation anténatale 50 %
- déficience intellectuelle et/ou troubles du comportement 60 %
- hypogonadisme (sujets masculins) ou malformation génito-urinaires 60 %.

Ces atteintes ont été corroborées par l'association de patients⁴ qui a souligné la dégradation de la qualité de vie, avec parfois une difficulté à l'autonomie, association de troubles anxieux ou de troubles de l'humeur.

Le diagnostic de syndrome de Bardet-Biedl doit être confirmé par l'identification de mutations dans un des gènes SBB.

La prise en charge repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée, en général, par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence impliqué dans la confirmation diagnostique. En dehors d'IMCIVREE (setmélanoïde) mis à disposition dans le cadre de l'accès précoce¹, il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique ayant l'AMM dans le syndrome de Bardet-Biedl. La prise en charge comprend une prise en charge diététique avec un régime adapté, de l'activité physique et le traitement symptomatique de chaque manifestation clinique, superposable à celle proposée en population générale (en tenant compte du risque rénal et du bilan biologique).

Le besoin médical est actuellement non couvert.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de IMCIVREE (setmélanoïde) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associés au syndrome génétiquement confirmé de Bardet-Biedl (SBB), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

5.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament indiqué ou recommandé dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associés au syndrome génétiquement confirmé de Bardet-Biedl (SBB), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le syndrome génétiquement confirmé de Bardet-Biedl, les soins de support comprennent au cas par cas³ :

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence IMCIVREE (setmélanoïde). Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM. 29 juin 2022.

- dialyse en cas d'insuffisance rénale chronique,
- une prise en charge chirurgicale avec intervention en cas de :
- polydactylie ou la brachydactylie, afin de prévenir les complications fonctionnelles et la difficulté à se chauffer voire à se déplacer,
- cataracte dont le bénéfice sera évalué en relation avec l'atteinte maculaire dans le cadre de la rétinopathie,
- malformations génitales (hydroméetrocolpos en particulier),
- cryptorchidie (un traitement par gonadotrophines chorioniques peut être essayé au préalable),
- malformation cardiaque,
- malocclusion dentaire ou chevauchement dentaire,
- otites moyennes chroniques
- la place de la chirurgie bariatrique pour la prise en charge de l'obésité est très peu rapportée dans la littérature pour le BBS et reste à étudier, des cas de gastrectomie longitudinale (technique dite de sleeve) ont été rapportés et se sont avérées efficaces,
- une transplantation rénale en cas d'insuffisance rénale chronique,
- une aide visuelle, diététique, appareillage auditif, appareillage en cas d'apnée du sommeil, kinésithérapie, psychomotricité, orthophonie.

Ces soins de support ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Conclusion

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 (setmélanotide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable: « *IMCIVREE is a melanocortin 4 (MC4) receptor agonist indicated for chronic weight management in adult and pediatric patients 6 years of age and older with monogenic or syndromic obesity due to Bardet-Biedl syndrome (BBS)* » depuis le 16 juin 2022.

➔ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, une demande de prise en charge est en cours d'évaluation en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en Italie, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas.

7. Analyse des données disponibles

La demande d'extension d'indication d'IMCIVREE (setmélanotide) dans le syndrome de Bardet-Biedl (SBB) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus repose sur une étude RM-493-023 pivot de phase III, randomisée, avec une phase en double aveugle et versus placebo de 14 semaines, suivie de 2 périodes d'administration du setmélanotide en ouvert de 38 semaines puis de 14 semaines, qui

incluait des patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl et du syndrome d'Alstrom. Le laboratoire a également fourni une analyse exploratoire post hoc des données de l'étude RM-493-023, portant sur le sous-groupe des patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl.

Le laboratoire a, de plus, soumis les données de l'étude RM-493-022, de suivi à long terme des patients atteints de différentes mutations génétiques, et provenant de plusieurs études, dont les études RM-493-023 et RM-493-014 pour les patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl. Les résultats de l'étude RM-493-014, étude basket, de phase II, en ouvert ne sont pas présentés compte tenu du faible niveau de preuve de cette étude. Ces données de l'étude RM-493-022 sont exploratoires et sont donc présentées à titre indicatif.

7.1 Efficacité

7.1.1 Etude RM-493-023 : résultats portant sur l'ensemble des patients inclus (atteints du syndrome de Bardet-Biedl et du syndrome d'Alstrom)

Références	RM-493-023
Clinical-trials.gov	NCT03746522
Objectif principal de l'étude	Evaluer le pourcentage de patients âgés de 12 ans ou plus perdant 10 % ou plus de leur poids par rapport à l'inclusion après 52 semaines de traitement par setmélanotide
Type d'étude	Etude pivot de phase III, qui comprenait une période randomisée, en double aveugle, versus placebo de 14 semaines, suivie d'une phase d'administration du setmélanotide en ouvert pendant 38 ou 52 semaines selon les groupes de randomisation.
Date et durée de l'étude	Date du début de l'étude : 10 décembre 2018 Date réelle de fin de l'étude : 8 mars 2021
Principaux critères d'inclusion	Diagnostic clinique du syndrome de Bardet-Biedl ou du syndrome d'Alström Patient âgé de plus de 6 ans à l'inclusion Obésité : <ul style="list-style-type: none">- IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ chez les patients de 16 ans ou plus- Poids $> 97^{\text{ème}} \text{ percentile}$ pour l'âge et le sexe, chez les patients âgés de 6 à 15 ans
Principaux critères de non inclusion	Mise en place d'un régime alimentaire et/ou d'exercice physique intensif récent (dans les deux derniers mois) ayant entraîné une perte de poids $> 2 \%$ Utilisation de médicaments approuvés pour l'obésité dans les 3 mois précédant la randomisation Chirurgie bariatrique antérieure entraînant une perte de poids $> 10 \%$ maintenue de manière durable Débit de filtration glomérulaire $< 30 \text{ ml/min}$
Schéma de l'étude	L'étude comprenait : <ul style="list-style-type: none">- une 1^{ère} période comparative setmélanotide versus placebo, randomisée, en double aveugle, sur une durée de 14 semaines,- puis une seconde période de traitement en ouvert de 38 semaines soit 52 semaines de traitement par setmélanotide pour les patients ayant initialement reçu le setmélanotide ou 38 semaines de traitement par setmélanotide pour ceux ayant initialement reçu le placebo,- puis une 3^{ème} période en ouvert d'administration du setmélanotide (soit une durée maximale d'administration du setmélanotide de 66 semaines ou 52 semaines selon les groupes). <p>Groupe setmélanotide : les patients ont été traités pendant 14 semaines pendant la période en double aveugle puis en ouvert pendant 38 semaines, puis 14 semaines soit un total de 66 semaines de traitement.</p> <p>Groupe placebo : les patients qui avaient reçu le placebo les 14 premières semaines ont ensuite été traités en ouvert par la setmélanotide pendant 52 semaines (soit 38 + 14 semaines). L'évaluation du critère de jugement principal se faisait par rapport au poids mesuré à la fin de la période placebo, et non par rapport au poids à l'inclusion dans l'étude.</p>

	Treatment Schedule and Dosage																	
	2-3 Weeks		14-Week Double-Blind Treatment (Period 1)							38-Week Open-Label Treatment (Period 2)						14-Week Open-Label Treatment (Period 3)		
	Week	Screening	1	2	3	7	11	15	16	17	23	29	35	41	47	53	59	66
			Dose Escalate					Dose Escalate										
	Visit	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	EOS		
	Patients ≥16	2mg / Pbo		3mg/Pbo			2mg		3mg						3mg			
	Patients <16	1mg /Pbo	2mg /Pbo		3mg/Pbo		1mg	2mg										
Critère de jugement principal	Proportion de patients de la cohorte pivot, âgés de 12 ans ou plus à l'inclusion ayant obtenu une réduction du poids corporel de 10 % ou plus après 52 semaines de traitement par setmélanoïde.																	
	Variation de poids chez les patients âgés de 12 ans et plus à 52 semaines																	
Critères de jugement secondaires	Variation du score de la faim chez les patients âgés de 12 ans et plus à 52 semaines																	
	Proportion de patients qui obtiennent une amélioration ≥ 25 % de la moyenne hebdomadaire du score de faim quotidienne																	
Taille de l'échantillon	L'étude a inclus 36 patients.																	
Méthode d'analyse des résultats	Critère de jugement principal :																	
	L'analyse du critère de jugement principal a été conduite chez des patients âgés de 12 ans et plus dans la population FAS (Full Analysis Set).																	
	Le poids des patients a été mesuré en triplicata. Les proportions binomiales ont été calculées pour chacune des 100 données imputées. L'ensemble des données a été combiné en utilisant la règle de Rubin pour fournir une estimation globale par rapport à H0 avec les intervalles de confiance (IC) et la valeur p correspondants (Little RJA et al, 2002). Le niveau de significativité unilatéral de 0,025 a été choisi en raison de la petite taille de l'échantillon due à la rareté de la maladie. Le critère de réussite de l'hypothèse primaire exigeait le rejet de l'hypothèse H0 au niveau de significativité unilatéral de 0,025. Le critère statistique correspondait à l'IC bilatéral à 95 % pour setmélanoïde du taux de réponse excluant 10 % (c'est-à-dire la limite inférieure de l'IC > 0,10).																	
	L'analyse a été répétée sur les analyses suivantes : DUS (Designated Use Set), PP at EOP2 (Per Protocol set at End of Period 2), SH (Stable Height Analysis Set), AG (Active Growth Analysis Set), selon les cas.																	
	Populations d'analyse :																	
	<ul style="list-style-type: none"> - Screening Analysis Set : tous les patients ayant signé le formulaire de consentement. - Safety Analysis Set : tous les patients ayant reçu au moins une dose (de placebo ou de setmélanoïde). Il s'agit de la population primaire pour l'analyse des critères de sécurité. - Population FAS (Full Analysis Set) : tous les patients (quel que soit leur âge) ayant reçu au moins une dose de setmélanoïde et qui ont une donnée de base. Cette population était la population primaire pour l'analyse des critères d'efficacité. - Population DUS (Designated Used Set) : tous les patients de la population FAS ayant eu une perte de poids d'au moins 5 kg (ou au moins 5 % par rapport à leur poids de base, si le poids de référence était <100 kg) au cours des 14 premières semaines de traitement par setmélanoïde, indépendamment de leur disposition ultérieure. Cette population a été utilisée pour les analyses de sensibilité des critères d'efficacité. - PCS (Placebo Controlled analysis Set) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de placebo ou de setmélanoïde et ayant une donnée de base. Cette population a été spécifiquement définie pour la période de 14 semaines en double aveugle contrôlée par placebo (période 1). - PP at EOP1 (Per Protocol Set at End of Period 1) : tous les patients PCS sans violation majeure du protocole qui entraînerait une exclusion de l'analyse. - PP at EOP2 (Per Protocol Set at End of Period 2) : tous les patients de la population FAS, sans violation mineure du protocole qui entraînerait une exclusion de l'analyse. 																	

Résultats

Effectifs

L'étude a inclus 2 cohortes : une cohorte pivot et une cohorte supplémentaire, cette dernière cohorte correspond à des patients ayant intégré l'étude en cours. Les analyses d'efficacité n'ont porté que sur la cohorte pivot. Les analyses de la tolérance ont porté sur les 2 cohortes.

La cohorte pivot a inclus 28 patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl (90,3 %) et 3 patients atteints du syndrome d'Alstrom (9,7 %) (Population FAS). La cohorte supplémentaire a inclus 7 patients atteints du SBB et un patient atteint du syndrome d'Alstrom (Population FAS).

Tous les patients de la cohorte pivot (n=31) étaient âgés de plus de 12 ans, dont 14 (45,2 %) étaient âgés de moins de 17 ans. L'âge moyen des patients était de 21,6 ans.

Les patients inclus étaient majoritairement de sexe féminin (54,8 %). A l'inclusion, le poids moyen des patients était de 117,3 kg.

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

Tableau 3 : Populations d'analyse dans l'étude RM-493-023

Population à l'étude	Groupe setmélanoïde		Groupe placebo	
	Cohorte pivot n (%)	Cohorte supplémentaire n (%)	Cohorte pivot n (%)	Cohorte supplémentaire n (%)
Full Analysis Set (FAS)	19 (100)	8 (100)	17 (89,5)	6 (100)
Safety Analysis Set (SAS)	19 (100)	8 (100)	19 (100)	6 (100)
Designated Use Set (DUS)	4	3	7	1

Critère de jugement principal (population FAS)

Après un an de traitement par setmélanoïde, 32,3 % des 31 patients âgés de 12 ans et plus et atteints du syndrome de Bardet-Biedl (n=28) ou du syndrome d'Alstrom (n=3) ont obtenu une réduction du poids corporel de 10 % ou plus, en comparaison au taux de 10 % d'une cohorte historique⁵ (IC 95 % [16,7 ; 51,4], p=0,0006).

L'analyse de sensibilité conduite dans la population DUS a confirmé ces résultats.

Critères de jugement secondaires (population FAS)

- Perte de poids chez les patients âgés de plus de 12 ans après 52 semaines de traitement

Après 52 semaines de traitement, la perte de poids chez les 31 patients était en moyenne de 5,9 kg (DS 9,3), ce qui représente une diminution de poids de 5,21 % (IC 95 % [-8,10 ;-2,31] p=0,0005). La variation de poids allait de -27 kg (minimum) à +13,8 kg (maximum).

- Diminution du score moyen de la faim sur 24 heures chez les patients âgés de 12 ans et plus après 52 semaines de traitement

Le score de la faim mesuré dans cette étude correspondait à une variation à 52 semaines du score moyen de faim sur 24 heures. Sur les 16 patients pour lesquels ce critère a été analysé, le score de la faim a diminué de 33,9 % (IC 95 % [-47,26 ;-17,91], p<0,0001). La variation du pourcentage du score de la faim allait de -77 à 0.

- Proportion de patients de la phase pivot âgés de 12 ans et plus obtenant une amélioration de ≥ 25 % du score de faim quotidien après 52 semaines de traitement

Après 52 semaines de traitement, 62,5 % des 16 patients sur lesquels ce critère a été analysé ont obtenu une amélioration d'au moins 25 % du score de la faim quotidien en comparaison à un taux initial de 10 % (IC 95 % [35,4 ; 84,8], p<0,0001).

⁵ Le taux de réponse du contrôle historique de 10% (valeur fixe dans l'hypothèse nulle) a été sélectionné sur la base d'une analyse de la base de données CRIBBS (Clinical Registry Investigating Bardet Biedl Syndrome Database). Le laboratoire a choisi après discussion avec la FDA un taux de réponse de 10 % comme contrôle historique pour servir d'approche conservatrice plutôt que le seuil de 6,4% suggéré par l'analyse du CRIBBS.

Analyse exploratoire versus placebo à 14 semaines

Les résultats exploratoires de la perte de poids pendant la phase comparative versus placebo, randomisation, en double aveugle, d'une durée de 14 semaines, sont présentés ci-après à titre indicatif.

Après 14 semaines de traitement, la perte de poids a été en moyenne de 3,06 kg (DS 5,61) dans le groupe setmélanotide (n=16) et de 0,29 kg (DS 2,77) dans le groupe placebo (n=17), ce qui représente une perte de poids de 2,41 % (DS 4,72) dans le groupe setmélanotide et de 0,32 % (DS 2,25) dans le groupe placebo, soit une différence intergroupe de 2,10 % (NS).

7.1.2 Résultats portant sur le sous-groupe de patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl de l'étude RM-493-023

Dans une analyse post hoc du 16 juin 2022, le laboratoire a fourni les données de l'étude RM-493-023 portant uniquement sur le sous-groupe de patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl, et excluant les patients atteints du syndrome d'Alstrom. Ce sont des résultats exploratoires présentés à titre indicatif.

Les patients inclus dans cette analyse provenaient des cohortes pivot (32 patients) et supplémentaire (12 patients), soit un total de 44 patients. L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 20 ans (11,2), avec 50 % des patients âgés de plus de 18 ans (soit 22 patients). Le poids moyen à l'inclusion était de 108,5 kg (33,5). Le score maximal de faim à l'inclusion était de 6,8 (1,8).

Les résultats sont présentés selon l'âge des patients, dans la population adulte (n=22) et dans la population pédiatrique (n=22).

Résultats

Dans le sous-groupe de patients adultes répondreurs, 46,7% (n=7/15) des patients ont eu une réduction statistiquement significative d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion. Le poids corporel des patients avait diminué en moyenne de 9,42 kg, ce qui représente une perte moyenne de poids de 7,57 % par rapport à l'inclusion.

Dans le sous-groupe de patients pédiatriques répondreurs, 71,4 % (n= 10/14) des patients ont eu une réduction d'au moins 0,3 point du score IMC-z après 52 semaines de traitement, ce qui représente une diminution de 0,75 points.

Les variations de score de la faim ont été analysés uniquement dans la population âgée de plus de 12 ans (n=14 patients). Le score de faim moyen hebdomadaire le plus élevé a diminué de 2,12 points soit une réduction de 30,45 %.

7.1.3 Etude RM-493-022 de suivi à long terme

Cette étude de suivi a évalué la sécurité et la tolérance du setmélanotide à long terme chez les patients ayant terminé l'étude RM-493-023 et l'étude RM-493-014 basket, de phase II, en ouvert. Un total de 7 patients de l'étude RM-493-014 ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme. Le nombre total de patients atteints du syndrome de Bardet Biedl inclus dans l'étude de suivi à long terme est de 30. Cette étude étant exploratoire, les résultats sont présentés à titre indicatif dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Résultats de l'étude de suivi à long terme 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 (en %)	-14,3 (11/11)	-12,4 (11/11)	-11,7 (10/11)	-24,8 (3/11)

Variation du poids moyen chez les adultes (en kg)	-18,9 (11/11)	-16,7 (11/11)	-15,1 (10/11)	-32,2 (3/11)
Réduction du poids ≥ 10% par rapport à l'inclusion dans les études index (% (effectif))	100 (11/11)	63,6 (7/11)	60 (6/10)	100 (3/3)
Réduction du score IMC-z ≥ 0,3 points par rapport à l'inclusion dans les études index chez les enfants (% (effectif))	100 (19/19)	100 (17/17)	92,3 (12/13)	71,4 (5/7)

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée pendant toute la durée de l'étude RM-493-023 de manière exploratoire à l'aide de plusieurs questionnaires, le Peds-QL chez les enfants, l'IWQOL-Lite chez les adultes, ainsi que par deux questionnaires génériques, l'EQ-5D et le SH-36. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère et aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Données groupées sur tous les patients ayant reçu du setmélanoïde

L'analyse de la tolérance repose sur les données transmises à l'EMA, incluant les données de 673 patients ayant participé à une étude du programme de développement clinique de la setmélanoïde (jusqu'au 8 mars 2021), dont 561 ayant reçu de la setmélanoïde et 112 un placebo.

Parmi ces patients, 311 d'entre eux étaient atteints d'une obésité génétique rare, dont le SBB 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 setmélanoïde et de 67,4 jours chez les 112 patients sous placebo. Au total, 132 (24%) patients ont été exposés au setmélanoïde 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.

➔ Evénements indésirables

Les EI les plus fréquemment signalés chez les patients traités par setmélanoïde 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).

➔ Evénements indésirables liés au traitement

Les EI liés au traitement les plus fréquemment signalés chez les patients traités par setmélanoïde 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 setmélanoïde et 4 (3,6 %) patients traités par placebo ont signalé au moins 1 EI grave (EIG). La majorité des EIG non reliés au traitement a été signalée chez 1 patient seulement et les EIG ayant été signalés chez plus d'un patient traité par setmélanoïde 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 ; chez moins de 1 %).

Au total, 2 (0,4%) des 561 patients traités avec setmélanoïde et 2 (1,8%) des 112 patients traités avec le placebo ont présenté un EIG lié au traitement à l'étude. Les principaux EI graves considérés comme lié au traitement ont été signalé chez un seul patient à pour chacun.

➔ Evénements indésirables d'intérêt particulier

Troubles d'hyperpigmentation :

Plus de la moitié (57% [322/561]) des patients traités par setmélanoïde 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 setmélanoïde. 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 setmélanoïde.

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 (chez moins de 1 %) et grave pour 1 patient (chez moins de 1 %). Le cas d'EIG n'a pas été considéré comme lié au setmélanoïde.

Idées suicidaires :

Un total de 5 (0,9 %) patients traités par setmélanoïde 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. Les 2 cas d'EIG n'ont pas été considérés comme liés au setmélanoïde.

7.3.1.2 Données sur le sous-groupe de patients atteints du syndrome de Bardet Biedl de l'étude RM-493-023

Les données de tolérance pour les patients atteints du syndrome de Bardet Biedl uniquement portent sur les patients des cohortes pivot et supplémentaire, et concernent donc 44 patients.

Tous les patients ont rapporté au moins un EI pendant l'étude RM-493-023. Trois patients (6,8 %) ont rapporté un EI grave, dont un (2,3 %) considérés comme étant lié au traitement. Trois patients (6,8 %) ont rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement. Aucun décès n'est survenu pendant l'étude.

Les principaux EI ont été une hyperpigmentation cutanée chez 13 patients (59,1 %) du groupe setmélanotide versus aucun chez les patients du groupe placebo, un érythème au site d'injection, chez 45,5 % (n=10/22) du groupe setmélanotide versus 50 % (n=11/22) des patients du groupe placebo. Un prurit au site d'injection a également été rapporté chez 31,8 % (n=7/22) patients du groupe setmélanotide contre 40,9 % (n=9/22) du groupe placebo.

Tableau 5 : Principaux événements indésirables dans l'étude RM-493-023

	Période contrôlée vs placebo		Période complète de traitement par setmélanotide
	Setmélanotide (N=22)	Placebo (N=22)	Total (N=44)
EI, n (%)	21 (95,5)	21 (95,5)	44 (100,0)
Hyperpigmentation cutanée	13 (59,1)	0	26 (59,1)
Érythème au site d'injection	10 (45,5)	11 (50,0)	23 (52,3)
Prurit au site d'injection	7 (31,8)	9 (40,9)	18 (40,9)
Ecchymoses au site d'injection	6 (27,3)	9 (40,9)	18 (40,9)
Nausée	5 (22,7)	6 (27,3)	16 (36,4)
Douleur au site d'injection	3 (13,6)	7 (31,8)	13 (29,5)
Vomissement	6 (27,3)	0	13 (29,5)
Induration au site d'injection	5 (22,7)	4 (18,2)	13 (29,5)
Diarrhée	2 (9,1)	1 (4,5)	10 (22,7)
Mal de tête	5 (22,7)	7 (31,8)	11 (25,0)
Œdème au site d'injection	2 (9,1)	1 (4,5)	6 (13,6)
Naevus mélanocytaire	1 (4,5)	0	6 (13,6)
Hémorragie au site d'injection	3 (13,6)	2 (9,1)	6 (13,6)
Érection pénienne spontanée	1 (4,5)	0	5 (11,4)
Fatigue	0	2 (9,1)	5 (11,4)

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	<ul style="list-style-type: none"> - Mélanome - Érections péniennes 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 du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles d'hyperpigmentation (56 %), les réactions au site d'injection (45 %), les nausées (31 %) et les céphalées (20 %). »

7.4 Résumé & discussion

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les données d'efficacité à l'appui de cette demande d'extension d'indication sont les résultats de l'étude RM-493-023 portant sur des patients atteints du syndrome de Bardet Biedl et du syndrome d'Alstrom, ainsi que sur le sous-groupe de patients atteints du syndrome de Bardet Biedl de l'étude de suivi RM-493-022. Les résultats de ces 2 études sont exploratoires.

Après un an de traitement par setmélanoïde, 32,3 % des 31 patients âgés de 12 ans et plus, majoritairement atteints du syndrome de Bardet-Biedl (n=28) ou du syndrome d'Alstrom (n=3) ont obtenu une réduction du poids corporel de 10 % ou plus, en comparaison au taux de 10 % d'une cohorte historique⁶ (IC 95 % [16,7 ; 51,4], p=0,0006) (critère de jugement principal de l'étude RM-493-023).

Les critères de jugement secondaires ont été statistiquement significatifs : après 52 semaines de traitement, la perte de poids a été en moyenne de 5,9 kg (DS 9,3), ce qui représente une perte de 5,21 % (IC 95 % [-8,10 ; -2,31] p=0,0005). La variation de poids allait de -27 kg (minimum) à +13,8 kg (maximum). Le score de la faim mesuré dans cette étude correspondait à une variation à 52 semaines du score moyen de faim sur 24 heures. Sur les 16 patients pour lesquels ce critère a été analysé, le score de la faim a diminué de 33,9 % (IC 95 % [-47,26 ; -17,91], p<0,0001). La variation du pourcentage du score de la faim allait de -77 à 0. Après 52 semaines de traitement, 62,5 % des patients ont obtenu une amélioration d'au moins 25 % du score de la faim quotidien en comparaison à un taux à l'inclusion de 10 % (IC 95 % [35,4 ; 84,8], p<0,0001).

L'analyse des résultats de cette étude RM-493-023 sur le sous-groupe de patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl suggère un effet d'IMCIVREE (setmélanoïde) sur la perte de poids. Dans le sous-groupe de patients adultes répondants, 46,7% (n=7/15) des patients ont eu une réduction statistiquement significative d'au moins 10% du poids à 52 semaines par rapport à l'inclusion. Dans le sous-groupe de patients pédiatriques répondants, 71,4 % (n= 10/14) des patients ont eu une réduction d'au moins 0,3 point du score IMC-z après 52 semaines de traitement, ce qui représente une diminution de 0,75 points.

Les variations de score de la faim ont été analysés uniquement dans la population âgée de plus de 12 ans (n=14 patients). Le score de faim moyen hebdomadaire le plus élevé a diminué de 2,12 points soit une réduction de 30,45 %.

⁶ Le taux de réponse du contrôle historique de 10% (valeur fixe dans l'hypothèse nulle) a été sélectionné sur la base d'une analyse de la base de données CRIBBS (Clinical Registry Investigating Bardet Biedl Syndrome Database). Le laboratoire a choisi après discussion avec la FDA un taux de réponse de 10 % comme contrôle historique pour servir d'approche conservatrice plutôt que le seuil de 6,4% suggéré par l'analyse du CRIBBS.

➔ Tolérance

Les données groupées provenant de l'ensemble des études cliniques réalisées avec le setmélanoïde ont mis en évidence des événements indésirables considérés comme reliés au traitement dans le groupe setmélanoïde 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 %), des induration et douleur au site d'injection (13 % vs 4 % chacun) et des ecchymoses au site d'injection (11 % vs 1 %).

Les données de l'étude RM-493-023 portant uniquement sur le sous-groupe de patients atteints du syndrome de Bardet Biedl ont mis en évidence comme principaux événements indésirables : une hyperpigmentation cutanée chez 13 patients (59,1 %) du groupe setmélanoïde versus aucun cas chez les patients du groupe placebo, un érythème au site d'injection chez 45,5 % (n=10/22) du groupe setmélanoïde versus 50 % (n=11/22) des patients du groupe placebo. Un prurit au site d'injection a également été rapporté chez 31,8 % (n=7/22) patients du groupe setmélanoïde contre 40,9 % (n=9/22) du groupe placebo.

➔ Discussion

Dans l'étude RM-493-023 qui incluait une majorité de patients atteints du SBB et quelques patients atteints du SA, seules les 14 premières semaines étaient comparatives versus placebo, le reste de l'étude était une période de traitement en ouvert par setmélanoïde avec une durée maximale d'administration de 66 semaines ou 52 semaines selon les groupes. La démonstration d'efficacité repose sur la comparaison de la réduction du poids corporel de 10 % ou plus après 52 semaines de traitement d'un groupe traité par setmélanoïde par rapport à un taux issu d'un groupe contrôle historique de 10 % (critère de jugement principal). On ne dispose pas de démonstration convaincante de supériorité par rapport au groupe placebo pendant la période randomisée, en double aveugle sur les premières 14 semaines de l'étude (critère de jugement secondaire, NS).

Les résultats exploratoires de l'analyse post hoc portant uniquement sur le sous-groupe de patients atteints de SBB sont cohérents avec ceux de l'analyse globale.

Les données cliniques disponibles, de caractère exploratoire, suggèrent un effet d'IMCIVREE (setmélanoïde) sur la perte de poids et sur l'amélioration de la satiété. Le SBB est une maladie multi systémique associant des anomalies développementales (intellectuelles, cardiaque, de l'appareil génital ou autre malformation) à des manifestations primaires chroniques et évolutives (malvoyance/cécité liée à la dégénérescence rétinienne, obésité morbide, atteinte rénale...) pouvant avoir des conséquences secondaires (syndrome métabolique, HTA, dyslipidémie, diabète de type 2).

Ainsi, bien que les données cliniques disponibles ne permettent pas d'affirmer une efficacité d'IMCIVREE (setmélanoïde) sur d'autres atteintes d'organes. Le bénéfice en termes de perte de poids apporté par IMCIVREE (setmélanoïde) représente une avancée dans cette maladie de morbidité élevée.

On ne dispose pas de données de qualité de vie pertinente, ce qui est regrettable dans cette maladie à fort impact sur ce critère. Par ailleurs, la durée optimale de traitement ainsi que les conditions d'arrêt en cas d'absence de réponse ne sont pas connues.

Concernant les données de tolérance, il est à noter 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 de la setmélanoïde comporte des événements indésirables, les plus fréquents étant une hyperpigmentation et des réactions au site d'injection. Les patients traités par IMCIVREE (setmélanoïde) doivent faire l'objet d'un suivi régulier.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact supplémentaire d'IMCIVREE (setmelanotide) sur la morbidité, son impact sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est, à ce jour, pas démontré.

En conséquence, IMCIVREE (setmélanotide) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert.

7.5 Programme d'études

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

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 de démontrer les effets cliniquement significatifs de setmélanotide sur la variation du poids corporel, le score de faim et sur d'autres facteurs.</p> <p>Cette étude inclut des patients présentant des déficits génétiques diverses (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.</p>	En cours
RM-493-033	Etude de phase III, ouverte, multicentrique, de 1 an, visant à évaluer la tolérance et l'efficacité de setmélanotide 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 : 20/09/2023
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-493-038	Etude de phase III, multicentrique, 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

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RM-493-035	Etude de phase III, multicentrique, 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 de phase III, multicentrique, 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-493-030	Étude de phase 2, 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

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée, en général, par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence impliqué dans la confirmation diagnostique. En dehors d'IMCIVREE (setmélanoïde), il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique ayant l'AMM dans le syndrome de Bardet-Biedl. La prise en charge comprend une prise en charge diététique avec un régime adapté, de l'activité physique et le traitement symptomatique de chaque manifestation clinique superposable à celle proposée en population générale (en tenant compte du risque rénal et du bilan biologique)³.

Place d'IMCIVREE (setmélanoïde) dans la stratégie thérapeutique :

IMCIVREE (setmélanoïde) est un traitement de première intention de l'obésité et du 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.

Le traitement par IMCIVREE (setmélanoïde) doit être instauré uniquement si les patients peuvent bénéficier en parallèle d'une prise en charge globale de leur pathologie, avec notamment une prise en charge diététique avec un régime adapté et la mise en place d'activité physique.

En cas d'hyperphagie et/ou d'obésité du patient, le traitement par IMCIVREE (setmélanoïde) peut être instauré sans attendre l'absence ou l'insuffisance de réponse aux mesures hygiéno-diététiques.

La durée optimale de traitement ainsi que les conditions d'arrêt en cas d'absence de réponse ne sont pas connues.

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/>).

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- ➔ La spécialité IMCIVREE (setmélanoïde) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où cette maladie conduit le patient à une situation de multi-handicap associant des anomalies développementales à des manifestations primaires chroniques et évolutives pouvant avoir des conséquences secondaires.
- ➔ La spécialité IMCIVREE (setmélanoïde) est un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique dans le syndrome de Bardet Biedl.
- ➔ IMCIVREE (setmélanoïde) est un traitement de première intention de l'obésité et du 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.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical non 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, mais sans impact démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie,

IMCIVREE (setmélanolide) 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 (setmélanolide) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'IMCIVREE (setmélanolide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité suggérée de la setmélanolide sur la perte de poids reposant sur la comparaison d'un groupe traité par setmélanolide pendant 52 semaines par rapport à un contrôle historique. Après 52 semaines de traitement par setmélanolide, 32,3 % des 31 patients, âgés de 12 ans et plus, majoritairement atteints du syndrome de Bardet-Biedl (n=28) ou du syndrome d'Alstrom (n=3) ont obtenu une réduction du poids corporel de 10 % ou plus, en comparaison au taux de 10 % d'une cohorte historique (IC 95 % [16,7 ; 51,4], p=0,0006),
- de l'amélioration suggérée de la satiété, évaluée en tant que critère de jugement secondaire, dans une étude non comparative,
- de l'impact bénéfique attendu de la perte de poids et de l'amélioration de la satiété dans cette maladie de morbidité importante,
- du profil de tolérance de la setmélanolide caractérisé par des événements indésirables les plus fréquents du type troubles d'hyperpigmentation et réactions au site d'injection, les patients traités par IMCIVREE (setmélanolide) devant faire l'objet d'un suivi régulier,
- du besoin médical non couvert dans cette maladie rare, grave et invalidante,

mais malgré :

- l'absence de données cliniques suggérant une efficacité sur les atteintes d'organes de cette maladie multi-systémique,
- l'absence de donnée robuste de qualité de vie, celle-ci étant particulièrement altérée dans cette maladie,

la Commission considère qu'IMCIVREE (setmélanolide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de l'obésité et le 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.

9.3 Population cible

Selon le PNDS, l'incidence du syndrome de Bardet-Biedl est d'environ 1/150 000 naissances dans les populations européennes ou d'Amérique du Nord³.

Sur la base du nombre estimé de patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl en France (environ 500), les experts estiment que 80 % d'entre eux ont un diagnostic génétiquement confirmé dont 70 % sont atteints d'hyperphagie/obésité, soit 280 patients au total.

Le nombre de patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl est estimé à 280 en France.

10. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 6 octobre 2022. Date d'examen : 1er février 2023. Date d'adoption : 15 février 2023. Date d'audition du laboratoire : 8 mars 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable – flacon multidose en verre de 1 ml (CIP : 34009 302 365 6 7)
Demandeur	RHYTHM PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 16/07/2021 Date d'extension d'indication : 02/09/2022 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<ul style="list-style-type: none">– Liste I– Autorisation d'accès précoce (depuis le 07/07/2022) dans l'indication : « Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim dus à des variants génétiquement confirmés associés au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. »– Médicament soumis à prescription hospitalière.– Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en endocrinologie – diabétologie – nutrition, en génétique médicale ou en pédiatrie. <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p>
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