

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

setmélanotide

IMCIVREE 10 mg/ml,**solution injectable****Inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 28 mai 2025**

- ➔ Obésité
- ➔ Enfant de 2 ans à 6 ans.
- ➔ Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) ou à la perte de la fonction biallélisque de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélisque en récepteur de la leptine (LEPR), génétiquement confirmés, chez les enfants âgés entre 2 ans et < 6 ans. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Malgré les données limitées issues d'une étude non comparative portant sur un faible nombre de patients, dans le contexte d'une maladie très rare, la Commission considère qu'IMCIVREE (setmélanotide), comme chez les patients âgés de 6 ans et plus, est un traitement de première intention de l'obésité et du contrôle de la faim lorsqu'ils sont associés au syndrome de Bardet Biedl ou à la perte de la fonction biallélisque de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélisque en récepteur de la leptine (LEPR), génétiquement confirmés, chez les enfants âgés entre 2 ans et < 6 ans.</p> <p>La durée optimale de traitement ainsi que les conditions d'arrêt en cas d'absence de réponse ne sont pas connues.</p> <p>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.</p> <p>Dans les études cliniques chez des patients plus âgés, des cas de dépression ont été signalés parmi les patients traités par setmélanotide. L'état des patients atteints de dépression doit être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE. Il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT

Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'efficacité suggérée de la setmélénatide sur la proportion de patients répondeurs (diminution de $\geq 0,2$ du Z-score de l'IMC) et sur la variation moyenne de l'IMC, reposant sur les résultats de l'étude RM-493-033 non comparative qui portait chez 12 patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans. Après 52 semaines de traitement, 83,3 % (n=10/12) des patients ont obtenu une réduction $\geq 0,2$ du Z-score de l'IMC par rapport à l'inclusion, et la variation moyenne d'IMC a été de -18,4 %, – de l'impact bénéfique attendu lié à la réduction du Z-score de l'IMC dans ces maladies de morbidité importante, – de l'absence de donnée robuste sur le score de la faim et sur la modification du comportement alimentaire des enfants, – de l'absence de donnée robuste de qualité de vie, celle-ci étant particulièrement altérée dans ces maladies, tant pour les patients que pour les aidants, – du profil de tolérance de la setmélénatide cohérent avec celui déjà connu chez les patients âgés de 6 ans et plus, 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 ces pathologies, tant pour les déficits en POMC, dont les déficits en PCSK1, en LEPR que le syndrome de Bardet Biedl, <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) ou à la perte de la fonction biallélisque de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélisque en récepteur de la leptine (LEPR) génétiquement confirmé, chez les enfants âgés entre 2 ans et < 6 ans.</p>
Population cible	<p>La population cible est estimée à 16 patients.</p>
Demande de données	<p>Sans objet.</p>
Recommandations particulières	<p>Considérant que :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 setmélénatide 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 setmélénatide.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.1.1 Perte de la fonction biallélétique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallétique en récepteur de la leptine (LEPR)	5
2.1.2 Le syndrome de Bardet-Biedl	7
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques chez les patients âgés de plus de 6 ans	10
3.2.2 Etude non comparative (RM-493-033) chez les patients âgés de 2 ans à 6 ans	11
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Modification du parcours de soins	15
3.5 Programme d'études	15
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	20

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 – Mai 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication concernée par l'extension d'indication :</p> <p>« IMCIVREE est indiqué dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) ou à la perte de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), génétiquement confirmés, chez les enfants âgés entre 2 ans et < 6 ans »</p> <p>Indication de l'AMM :</p> <p>IMCIVREE est indiqué dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) ou à la perte de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), génétiquement confirmés, chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus.</p>
DCI (code ATC)	setmélanotide (A08AA12)
Présentations concernées	<p>IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable</p> <p>– flacon multidose en verre de 1 ml (code CIP : 34009 302 365 6 7)</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 16/07/2021</p> <p>Date d'extension d'indication pour la population pédiatrique entre 2 et 6 ans : 26/07/2024.</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en endocrinologie – diabétologie – nutrition, en génétique médicale ou en pédatrie. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« Pour les patients âgés de 2 à < 6 ans, la dose initiale est de 0,5 mg une fois par jour par injection sous-cutanée pendant 2 semaines. Si la dose initiale de 0,5 mg n'est pas bien tolérée, réduire à 0,25 mg (0,025 ml) une fois par jour. Si la dose de 0,25 mg une fois par jour est tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un produit anti-obésité d'action centrale.
Mécanisme d'action	Agoniste sélectif du récepteur de MC4.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune prise en charge n'est pour l'instant disponible dans cette extension d'indication en Europe. Aux Etats-Unis, IMCIVREE (setmélanotide) n'a pas l'AMM dans l'extension d'indication.

Rappel des évaluations précédentes	<p>La Commission a évalué IMCIVREE (setmélénatide) dans l'indication suivante « le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte de la fonction biallélisque de la pro opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélisque en récepteur de la leptine (LEPR) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus » et lui a octroyé un SMR important conditionnel et une ASMR V (Avis du 13/10/2021). La Commission a réévalué ce produit dans cette même indication et a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR IV (Avis du 15/02/2023).</p> <p>Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 19/01/2022¹ dans l'indication suivante : « le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte de la fonction biallélisque de la pro opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélisque en récepteur de la leptine (LEPR) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. »</p> <p>Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 07/07/2022² dans l'indication suivante : « le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome génétiquement confirmé de Bardet-Biedl (SBB), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus. »</p> <p>La CT a déjà évalué IMCIVREE (setmélénatide) dans cette indication et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR IV (Avis du 08/03/2023).</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> — Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 26 mars 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 28 mai 2025. — Contribution de parties prenantes : Non — Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

2.1.1 Perte de la fonction biallélisque de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélisque en récepteur de la leptine (LEPR)

Description de la maladie

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.

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

¹ Avis du collège de la HAS – IMCIVREE (setmélénatide) – 19 janvier 2022

² Avis du collège de la HAS – IMCIVREE (setmélénatide) – 7 juillet 2022

types au-dessus des poids normaux pour l'âge, conduisant généralement à des valeurs d'indice de masse corporelle (IMC) adulte $> 40 \text{ kg/m}^2$. Les patients obèses par carence en POMC présentent souvent plus de 100 kg à l'âge de 6 à 8 ans³, en particulier lorsqu'il existe des défauts du gène POMC bialléliques. 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 bialléliques) entraîne la perte de l'agoniste du récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R) endogène. Comme l'antagoniste endogène AgRP n'est pas affecté, cela entraîne une diminution marquée du tonus de la mélanocortine, qui se manifeste par une hyperphagie (comportements de recherche de nourriture), entraînant une obésité sévère. Une insuffisance surrénale due à un déficit en hormone adrénocorticotrope (ACTH) peut être retrouvée^{9,10}.

L'obésité par carence en récepteur de la leptine (LEPR) est causée par une perte biallélique (homozygote ou hétérozygote composite) du LEPR. Dans le déficit en LEPR, les patients perdent la capacité de réguler à la fois les neurones POMC et AGRP, ce qui entraîne de faibles niveaux basaux de tonus de la mélanocortine. L'hyperphagie et l'obésité chez les patients déficients en LEPR sont généralement plus graves que celles observées dans le déficit en POMC (de nombreux patients ne survivent pas) et sont médiées à la fois par les voies 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}.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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.

Épidémiologie

Il n'y a pas de données disponibles sur l'incidence des déficits en POMC/PCSK1 ou en LEPR.

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.

Cependant, sur la base du très petit nombre de cas retrouvé 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 PCKS1^{11,12} et moins de 90 personnes atteintes d'un déficit en LEPR¹³ ont été recensées.

2.1.2 Le syndrome de Bardet-Biedl

Description de la maladie

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)¹⁴.

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

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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 entraîner 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 %.

Épidémiologie

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 Nord¹⁴.

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 avec hyperphagie/obésité est estimé à 280 en France.

¹¹ 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

¹² Argente J, Rosenberg A, Rodeberg D, Stumpf J, Bauer S. Clinical Characteristics of Human POMC, PCSK1, and LEPR Deficiencies. Presented at: the 21st European Congress of Endocrinology; May 18-21, 2019; Lyon, France.

¹³ 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.

¹⁴ Protocole national de diagnostic et de soins 2019. Syndrome de Bardet-Biedl.

2.2 Prise en charge actuelle

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 (approche comportementale, traitements chirurgicaux ou médicamenteux, changements environnementaux) sont peu efficaces et il n'existe pas de traitement de l'hyperphagie.

Perte de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR)

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 recommandations¹⁵, 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). Il est également précisé que cette chirurgie n'est pas envisageable chez les enfants préadolescents, c'est-à-dire avant l'âge de 13 ans.

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)¹⁶.

Selon la HAS dans la prise en charge de l'obésité chez les enfants et adolescents¹⁷, 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.

En dehors d'IMCIVREE (setmélanoïde), il n'existe pas de traitement spécifique ayant l'AMM dans la perte de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR).

Dans le syndrome de Bardet Biedl

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)¹⁸, il n'existe pas 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)¹⁹.

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

16 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.

17 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.

18 Avis de la Commission de la Transparence – IMCIVREE (setmélanoïde) – 8 mars 2023.

19 Protocole national de diagnostic et de soins 2019. Syndrome de Bardet Biedl.

Dans l'indication perte de la fonction biallélétique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélétique en récepteur de la leptine (LEPR)

→ Traitements médicamenteux

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 chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

→ Traitements 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 biallélétique 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 est également précisé que cette chirurgie n'est pas envisageable chez les enfants préadolescents, c'est-à-dire avant l'âge de 13 ans.

Dans le syndrome de Bardet Biedl

→ Traitements médicamenteux

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 enfants âgés de 2 à 6 ans.

→ Traitements non-médicamenteux

Dans le syndrome génétiquement confirmé de Bardet-Biedl, les soins de support comprennent au cas par cas¹⁴ :

- 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 avérés efficaces. Il est également précisé que cette chirurgie n'est pas envisageable chez les enfants préadolescents, c'est-à-dire avant l'âge de 13 ans,
- 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.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) ou à la perte de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), génétiquement confirmés chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'IMCIVREE (setmélanoïde) repose sur l'étude clinique RM-493-033, de phase III, non comparative, multicentrique, ayant évalué les effets de la setmélanoïde sur la réduction du Z-score de l'IMC ainsi que la variation de l'IMC à 52 semaines par rapport à l'inclusion, dans une population pédiatrique âgée de 2 ans à moins de 6 ans et atteinte d'un syndrome de Bardet-Biedl (SBB) ou une mutation biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), un déficit en PCSK1 ou un déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR).

Le laboratoire a également fourni une mise en perspective des résultats avec la setmélanoïde observés chez les patients pédiatriques âgés entre 2 ans et moins de 6 ans avec ceux d'études antérieures réalisées chez des patients âgés entre 6 ans et < 18 ans (RM-493-012, RM-493-015 et RM-493-023), qui ne sera pas décrite.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques chez les patients âgés de plus de 6 ans

Chez les patients atteints d'obésité liée à une mutation biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), un déficit en PCSK1 ou un déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR) (avis de réévaluation du 15 février 2023)

La Commission avait examiné les résultats actualisés des études RM-493-012, RM-493-015 et RM-493-022 dont les résultats initiaux exploratoires figurent dans l'avis de la Commission du 13 octobre 2022. 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.

Chez les patients atteints du syndrome de Bardet Biedl (avis du 8 mars 2023)

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 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 %.

3.2.2 Etude non comparative (RM-493-033) chez les patients âgés de 2 ans à 6 ans

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III non comparative, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'effet de la setmélanoïde sur les paramètres liés au poids chez 12 enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, atteints d'obésité liée soit à une mutation biallelique de la pro-opiomélanocortine (POMC), un déficit en PCSK1 ou un déficit biallelique en récepteur de la leptine (LEPR), ou à un syndrome de Bardet-Biedl (SBB), après 52 semaines de traitement.

L'étude a débuté le 8 mars 2022 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 4 mars 2024.

L'étude comprenait :

- Une période d'inclusion de 8 semaines pour évaluer l'éligibilité des patients ; cette période s'étendait à partir de l'octroi du consentement éclairé jusqu'à l'inclusion du patient dans l'étude.
- Une période de traitement, en ouvert, de 52 semaines pendant laquelle les patients ont reçu la setmélanoïde à une dose initiale de 0,5 mg par jour. La dose de setmélanoïde pouvait être augmentée par paliers de 0,5 mg toutes les 2 semaines, si elle était tolérée, lors des visites d'escalade de dose (semaines 2, 4 et 6).

Traitements reçus

Tous les patients de l'étude ont reçu de la setmélanoïde.

Population de l'étude

Au total, 12 patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu le traitement. Parmi ces patients, 5 avaient un syndrome de Bardet-Biedl, 3 patients un déficit en POMC, 4 patients un génotype LEPR, aucun patient n'avait de génotype PCSK1. Seuls 11 patients ont terminé l'étude, un patient du groupe PPL (POMC, PCSK1 ou LEPR) a arrêté le traitement.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 3,6 ans, et la majorité des enfants étaient des garçons (n=7/12). A l'inclusion, le poids moyen était de 38 kg, avec une différence entre le groupe PPL pour lequel il était de 45 kg, et de 28,3 kg pour le groupe SBB. L'IMC moyen à l'inclusion était de 34,4 kg/m² dans le groupe PPL, et de 23,7 kg/m² dans le groupe SBB.

L'ensemble des patients inclus avaient au moins un antécédent médical et la majorité, incluant notamment des troubles d'ordre congénital, familial ou génétique (91,7% des patients), des troubles du métabolisme et de la nutrition (41,7%), des troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (41,7%) et des affections de la peau et du tissu sous-cutané (41,7%).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était un co-critère qui comprenait :

- La proportion de patients « répondeurs » définie comme ayant une diminution de $\geq 0,2$ du Z-score de l'IMC à 52 semaines par rapport à l'inclusion ;
- La variation moyenne du score d'IMC à 52 semaines par rapport à l'inclusion.

Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires figuraient notamment :

- La variation moyenne du Z-score de l'IMC à 52 semaines par rapport à l'inclusion,
- La variation moyenne du 95ème percentile de l'IMC à 52 semaines par rapport à l'inclusion,
- L'évolution de la faim, évalué via l'outil Caregiver Reported Global Hunger Questions

Compte tenu de la nature de l'étude, tous les critères sont considérés comme exploratoires et ceux présentés le sont à titre indicatif, au vu de leur intérêt clinique.

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

Après 52 semaines de traitement, 83,3 % (n=10/12) des patients ont obtenu une réduction $\geq 0,2$ du Z-score de l'IMC par rapport à l'inclusion, parmi lesquels 85,7 % (n=6/7) des patients PPL et 80 % des patients (n=4/5) SBB.

Après 52 semaines de traitement, la variation moyenne d'IMC a été de -18,4 % (min : -39,3 % ; max : 2,54) dans la population totale, et la variation moyenne a été de -28,6 % (min : -39,3 ; max : -8,24) chez les patients PPL et de -9,7 % (min : -21,6 % max : 2,5 %) chez les patients SBB.

Résultats sur les critères de jugement exploratoires

Tableau 1 : Résultats sur la variation du Z score de l'IMC et de l'IMC à S52

Paramètres	Statistiques	Obésité due à		Total (N =12)
		POMC, PCSK1 ou LEPR (N = 7)	SBB (N =5)	
Variation moyenne du Z-score d'IMC à 52 semaines				
A l'inclusion	Moyenne (écart-type)	10,749 (3,84)	4,233 (1,07)	8,034 (4,44)

Paramètres	Statistiques	Obésité due à		Total (N = 12)
		POMC, PCSK1 ou LEPR (N = 7)	SBB (N = 5)	
Variation moyenne du Z-score de l'IMC à 52 semaines par rapport à l'inclusion (en point)	Médiane	9,314	4,361	7,092
	Min ; max	6,87 ; 17,21	2,64 ; 5,44	2,64 ; 17,21
Variation moyenne du Z-score de l'IMC à 52 semaines par rapport à l'inclusion (en point)	Moyenne (écart-type)	-5,185 (1,86)	-1,331 (1,23)	-3,433 (2,53)
	Médiane	-5,518	-1,066	-3,081
	Min ; max	-6,97 ; -2,07	-3,08 ; 0,22	-6,97 ; 0,22

Variation moyenne du 95^{ème} percentile de l'IMC à 52 semaines

A l'inclusion	Moyenne (écart-type)	191,1 (38,6)	128,8 (16,7)	165,1 (44,1)
	Médiane	179,9	127,2	156,6
	Min ; max	145,48 ; 237,20	108,32 ; 154,64	108,32 ; 237,20
Variation moyenne en pourcentage du 95 ^{ème} percentile de l'IMC à 52 semaines par rapport à l'inclusion	Moyenne (écart-type)	-47,595 (17,3)	-14,462 (13,8)	-32,534 (22,9)
	Médiane	-53,012	-16,627	-26,754
	Min ; max	-63,30 ; -18,63	-26,75 ; 6,64	-63,30 ; 6,64

Tableau 2 : Résultats sur le questionnaire Caregiver Reported Global Hunger Questions

Question 1 : "A quel point votre enfant a eu faim au cours des 7 derniers jours ?"				
	Pas du tout faim	Un peu faim	Modérément faim	Extrêmement faim
PPL (n = 7)				
- Baseline	2 (28,6)	0	2 (28,6)	3 (42,9)
- Semaine 52	0	4 (66,7)	2 (33,3)	0
SBB (n = 5)				
- Baseline	1 (20,0)	0	3 (60,0)	1 (20,0)
- Semaine 52	0	3 (60,0)	2 (40,0)	0
Total (n = 12)				
- Baseline	3 (25,0)	0	5 (41,7)	4 (33,3)
- Semaine 52	0	7 (63,6)	4 (36,4)	0

Question 2 : "A quel point votre enfant a eu faim au cours des 7 derniers jours en comparaison à son état avant de commencer l'étude ?"

	Beaucoup moins	Un peu moins	Aucun évolution	Un peu plus	Beaucoup plus
PPL (n = 7)	5 (88,3)	1 (16,7)	0	0	0
Semaine 52					
SBB (n = 5)	2 (40,0)	2 (40,0)	0	0	1 (20,0)
Semaine 52					
Total (n = 12)	7 (63,6)	3 (27,3)	0	0	1 (9,1)
Semaine 52					

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude RM-493-033 dans des analyses exploratoires à l'aide de 3 questionnaires : le ZBI (Zarit Burden Interview)²⁰, le WPAI (Work Productivity and Activity Impairment)²¹ et PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)²². Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude RM-493-033

Les données de tolérance ont été analysées dans la population totale, chez les 12 patients ayant reçu le traitement, ceux avec des mutations POMC, PCSK1, LEPR (n=7) ainsi que ceux ayant le syndrome de Bardet Biedl (n=5).

Les patients de l'étude ont en moyenne été exposés durant 52 semaines. L'ensemble des patients ont eu au moins un évènement indésirable (EI) et au moins un EI lié au traitement. Aucun EI n'a conduit à l'arrêt de l'étude.

Les principaux EI ont été des infections, chez tous les patients, avec majoritairement une rhinopharyngite, chez 5 patients (2 PPL et 3 SBB), des infections du tractus respiratoire supérieur chez 4 patients issus du sous-groupe PPL ; la grippe chez 2 patients issus du sous-groupe BBS. La totalité des patients ont eu des troubles cutanés et sous-cutanés, avec de l'hyperpigmentation chez 9 patients (5 PPL et 4 SBB), une dermatite chez 2 patients issus du sous-groupe PPL. Des réactions générales et des réactions au site d'administration ont été rapportées chez 11 patients (6 PPL et tous les patients SBB), avec notamment des ecchymoses au site d'injection et un prurit au site d'injection chez 4 patients (1 PPL et 3 SBB), de la fièvre chez 4 patients (2 PPL et 2 SBB), et des érythèmes au site d'injection chez 2 patients, tous issus du sous-groupe BBS. Des EI gastrointestinaux ont également été rapportés chez 8 patients (5 PPL et 3 BBS), avec majoritairement des vomissements, chez 7 patients (4 PPL et 3 BBS), et des douleurs abdominales chez 2 patients (1 PPL et 1 BBS). Les complications liées à la procédure ont concerné 8 patients (6 PPL et 2 SBB). Aucun événement indésirable grave n'a été signalé et aucun EI n'a entraîné une interruption du traitement. Aucun décès n'a été signalé pendant l'étude.

Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles d'hyperpigmentation (58 %), les réactions au site d'injection (44 %), les nausées (36 %) et les céphalées (20 %).

²⁰ Elle évalue différentes dimensions dont la souffrance psychologique et physique, les difficultés financières, relationnelles et sociales. Sur l'échelle ZBI, le score maximum est de 88 et une diminution du score indique une diminution du fardeau de l'aide.

²¹ ce questionnaire auto-administré de 6 questions mesure l'impact d'une maladie spécifique dans quatre domaines : l'absentéisme (absence au travail), le présentéisme (diminution de la productivité au travail), la performance globale au travail (combinaison de l'absentéisme et du présentéisme) et les activités non professionnelles (diminution de l'activité). Les scores des quatre domaines sont exprimés en pourcentage de la déficience (0 % à 100 %) : plus les scores sont élevés plus la limitation est importante

²² Un score est calculé pour chaque dimension (score de santé physique et score de santé mentale), à partir des quatre questions le constituant, et correspond à la somme des cotations des questions, divisé par le nombre de questions pour cette dimension. Il varie entre 0 (score le plus bas) et 100 (score maximum). Pour une dimension concernée, un score élevé indique une meilleure qualité de vie et un score faible indique une détérioration de la qualité de vie.

Ce questionnaire concerne les patients âgés de plus de 18 ans et, dans le cadre de cette étude, sera ainsi rempli par les aidants.

Population pédiatrique

Le médecin qui prescrit le traitement doit régulièrement évaluer la réponse au traitement par setmélanoïde. Chez les enfants en pleine croissance, il convient d'évaluer les répercussions de la perte de poids sur la croissance et la maturation. Le médecin prescripteur doit également contrôler leur croissance (taille et poids) par rapport aux courbes de croissance qui correspondent à leur âge et leur sexe.

Le résumé des risques du PGR de IMCIVREE (setmélanoïde) (version 2.3 – 12 juin 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Aucun
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Mélanome– Érections péninnes prolongées– Dépression (y compris des idées suicidaires)– Accumulation d'alcool benzylique chez les jeunes enfants
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">– 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

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Statut de l'étude / Disponibilité des données
RM-493-022	Etude de phase III d'extension sur 5 ans, en ouvert, pour les patients ayant terminé une précédente étude de phase III de setmélanoïde pour les troubles génétiques de l'obésité liés à la voie MC4R	Etude terminée.
RM-493-034	Etude de phase II dont l'objectif est d'évaluer la tolérance et l'efficacité de setmélanoïde sur la variation du poids corporel chez des patients âgés de 6 ans et plus, présentant des variants dans 31 gènes ciblés de la voie MC4R	Etude terminée.
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 setmélanoïde 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 : Septembre 2025

➔ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Statut de l'étude / Disponibilité des données
RM-493-040	Etude de phase III, multicentrique, en double aveugle, contrôlé versus placebo, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une dose quotidienne de setmélanoïde ou du placebo chez les patients atteints d'obésité liée à des lésions hypothalamiques (HO).	En cours Date estimée de fin d'étude : Avril 2025

4. Discussion

Les données d'efficacité à l'appui de cette demande d'extension d'indication pédiatrique sont les résultats de l'étude RM-493-033 non comparative dans une population de patients pédiatriques âgés entre 2 ans et < 6 ans atteints d'obésité liée soit 1) à une mutation biallelique de la pro-opiomélanocortine (POMC), un déficit en PCSK1 ou un déficit biallelique en récepteur de la leptine (LEPR), soit 2) à un syndrome de Bardet-Biedl (SBB).

Cette étude portait sur un petit effectif de 12 patients ; parmi ces patients, 5 avaient un syndrome de Bardet-Biedl et 7 un déficit en POMC (n=3) ou LEPR (n=4). Aucun patient de cette étude n'avait de déficit PCSK1.

Les données cliniques disponibles, de caractère exploratoire, suggèrent un effet d'IMCIVREE (setmelanotide) sur la perte de poids chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, sur les co-critères de jugement principaux qui comportaient la proportion de patients ayant une diminution de $\geq 0,2$ du Z-score de l'IMC à 52 semaines par rapport à l'inclusion et la variation moyenne d'IMC à 52 semaines par rapport à l'inclusion. Après 52 semaines de traitement, 83,3 % (n=10/12) des patients ont obtenu une réduction $\geq 0,2$ du Z-score de l'IMC par rapport à l'inclusion, parmi lesquels 85,7 % (n=6/7) des patients PPL et 80 % des patients (n=4/5) SBB. La variation moyenne d'IMC a été de -18,4 % (min : -39,3 % ; max : 2,54) dans la population totale, et la variation moyenne a été de -28,6 % (min : -39,3 ; max : -8,24) chez les patients PPL et de -9,7 % (min : -21,6 % max : 2,5 %) chez les patients SBB.

Le profil de tolérance a été majoritairement marqué par des infections chez tous les patients, des troubles d'hyperpigmentation chez 9 patients (5 PPL et 4 SBB), des réactions au site d'injection, des troubles gastro-intestinaux avec majoritairement des vomissements. Aucun événement indésirable grave n'a été recensé, et aucun décès n'a été signalé pendant l'étude.

On ne dispose pas de données robustes de qualité de vie dans ces maladies à impact notable sur la qualité de vie. Par ailleurs, la durée optimale de traitement ainsi que les conditions d'arrêt en cas d'absence de réponse ne sont pas connues.

Concernant le 1er des co-critères, le choix d'un seuil à 0,2 sur la variation du Z-score de l'IMC repose sur des études pédiatriques observationnelles montrant qu'une réduction de 0,20 à 0,25 pouvait définir un seuil approprié cliniquement important (US Preventive Services Task Force 2017), sans rapporter de spécificité cependant sur les obésités liées à des maladies génétiques. Le second co-critère, a été ajouté en décembre 2022, soit 9 mois après le début des inclusions dans l'étude RM-493-033.

On notera donc une grande incertitude des estimations fournies, en relation avec la taille de l'échantillon mais aussi avec la variabilité potentielle des réponses au traitement, certains apparaissent non répondeurs (avec notamment une augmentation de l'IMC), mais non quantifiée.

La Commission regrette qu'aucune comparaison indirecte versus une cohorte historique n'ait été réalisée selon une méthodologie adaptée, qui aurait permis d'apprécier la quantité d'effet de la setmelanotide. Par ailleurs, on ne dispose pas de données robustes sur l'effet de la setmelanotide sur le comportement alimentaire, les seuls résultats disponibles à caractère exploratoire portent sur le questionnaire Caregiver Reported Global Hunger Question.

Dans son avis du 13 octobre 2021 qui concernait la demande d'inscription d'IMCIVREE chez les patients avec une obésité liée à la perte 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 patients âgés de 6 ans et plus, la Commission 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 POMC) 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 lors de la réévaluation de février 2023, malgré leur nature toujours exploratoire semblaient confirmer les résultats observés lors de la primo-évaluation, avec cependant un profil de tolérance particulier de la setmélanoïde qui semble confirmé et qui nécessite toujours une surveillance particulière.

Concernant l'indication du syndrome de Bardet Biedl chez les patients âgés de 6 ans et plus, dans son avis du 8 mars 2023, la Commission estimait qu'elle ne disposait 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. Cependant, bien que les données cliniques disponibles ne permettent pas d'affirmer une efficacité d'IMCIVREE (setmélanoïde) sur d'autres atteintes d'organes, la Commission avait estimé que le bénéfice en termes de perte de poids apporté par IMCIVREE (setmélanoïde) représentait une avancée dans cette maladie de morbidité élevée.

Ainsi les données disponibles dans la population des enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans semblent cohérentes et de niveau de preuve similaire à celles disponibles pour les populations déjà évaluées par la Commission, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament 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 traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl ou à la perte de la fonction biallélisque de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélisque en récepteur de la leptine (LEPR), génétiquement confirmés, chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

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).

Malgré les données limitées issues d'une étude non comparative portant sur un faible nombre de patients, dans le contexte d'une maladie très rare, la Commission considère qu'IMCIVREE (setmélanoïde), comme chez les patients âgés de 6 ans et plus, est un traitement de première intention de l'obésité et du contrôle de la faim lorsqu'ils sont associés au syndrome de Bardet Biedl ou à la perte de la fonction biallélisque de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit

biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), génétiquement confirmés, chez les enfants âgés entre 2 ans et < 6 ans.

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

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 études cliniques chez des patients plus âgés, des cas de dépression ont été signalés parmi les patients traités par setmélanotide. L'état des patients atteints de dépression doit être contrôlé à l'occasion de chaque visite médicale pendant le traitement par IMCIVREE. Il convient d'envisager l'interruption d'IMCIVREE si les patients ont des pensées ou comportements suicidaires.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La spécialité IMCIVREE (setmélanotide) est destinée à traiter des maladies graves, rares et invalidantes dans la mesure où 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) ou associée au syndrome de Bardet Biedl conduit le patient à une situation de multi-handicap associant des anomalies développementales à des manifestations primaires chroniques et évolutives ; dont les conséquences peuvent être graves.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention en l'absence de thérapie disponible.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- 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 bien que non démontré d'IMCIVREE (setmélanotide) sur la morbidité en raison de la perte de poids observée, mais sans impact démontré sur la satiété et 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 (setmélanoïde) 10 mg/ml est important chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'IMCIVREE (setmélanoïde) 10 mg/ml sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans, et aux posologies de l'AMM.

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'efficacité suggérée de la setmélanoïde sur la proportion de patients répondeurs (diminution de $\geq 0,2$ du Z-score de l'IMC) et sur la variation moyenne de l'IMC, reposant sur les résultats de l'étude RM-493-033 non comparative qui portait chez 12 patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans. Après 52 semaines de traitement, 83,3 % (n=10/12) des patients ont obtenu une réduction $\geq 0,2$ du Z-score de l'IMC par rapport à l'inclusion, et la variation moyenne d'IMC a été de -18,4 %,
- de l'impact bénéfique attendu lié à la réduction du Z-score de l'IMC dans ces maladies de morbidité importante,
- de l'absence de donnée robuste sur le score de la faim et sur la modification du comportement alimentaire des enfants,
- de l'absence de donnée robuste de qualité de vie, celle-ci étant particulièrement altérée dans ces maladies, tant pour les patients que pour les aidants,
- du profil de tolérance de la setmélanoïde cohérent avec celui déjà connu chez les patients âgés de 6 ans et plus, caractérisé par des événements indésirables les plus fréquents du type troubles d'hyperpigmentation et réactions au site d'injection, les patients traités par IMCIVREE (setmélanoïde) devant faire l'objet d'un suivi régulier,
- du besoin médical non couvert dans ces pathologies, tant pour les déficits en POMC, dont les déficits en PCSK1, en LEPR que le syndrome de Bardet Biedl,

la Commission considère qu'IMCIVREE (setmélanoïde) 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) ou à la perte de la fonction biallélisque de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélisque en récepteur de la leptine (LEPR) génétiquement confirmé, chez les enfants âgés entre 2 ans et < 6 ans.

5.5 Population cible

La population cible d'IMCIVREE (setmélanoïde) correspond aux patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans atteints d'obésité et de déficit de contrôle de la faim associé au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) ou à la perte de la fonction biallélisque de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélisque en récepteur de la leptine (LEPR), génétiquement confirmés.

Sur la base du très petit nombre de cas retrouvés dans la littérature mondiale, on estime que moins de 50 patients atteints d'un déficit en POMC, moins de 50 patients atteints d'un déficit en PCKS1^{11,12} et moins de 90 patients atteints d'un déficit en LEPR¹³ ont été recensés.

La population cible précédemment évaluée par la Commission pour IMCIVREE (setmélanoïde) chez les patients âgés de 6 ans et plus est estimée entre 20 et 45 patients atteints d'un déficit en POMC/PCSK1 et à environ 90 patients atteints d'un déficit en LEPR²³. Selon avis d'expert, le nombre d'enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans atteints de ces maladies est estimé à 4 patients.

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 Nord¹⁴. 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 atteints d'hyperphagie/obésité est estimé à 280 en France.

Selon avis d'expert, une vingtaine d'enfants âgés entre 2 ans et moins de 6 ans sont atteints du syndrome de Bardet Biedl en France. Le registre le plus important de cette pathologie CRIBBS (Clinical Registry Investigating Bardet-Biedl Syndrome), hébergé à la clinique Marshfield, retrouve 60 % d'enfants en situation d'obésité dans cette tranche d'âge, ce qui conduirait à une estimation de 12 enfants en France.

La population cible est estimée à environ 16 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

Cependant, la Commission recommande la mise à disposition d'un conditionnement d'utilisation plus simple que le flacon multidose et susceptible de minorer le risque d'erreur d'administration pour la population pédiatrique.

²³ Avis de la Commission de la Transparence – IMCIVREE (setmélanoïde) 13 octobre 2021