

Intérêts et indications du traitement des obésités syndromiques par le setmélanotide

Pr Emilie MONTASTIER
Service d'Endocrinologie-Nutrition
Hôpital Rangueil Toulouse
Pôle Cardiovasculaire et Métabolique
Centre Spécialisé de l'Obésité, Occitanie Ouest

DéfiScience
Maladies Rares du Développement Cérébral
et Déficience Intellectuelle
FILIERE NATIONALE DE SANTÉ

**Université
de Toulouse**



i2MCMC
Institut des Maladies
Métaboliques et Cardiovasculaires

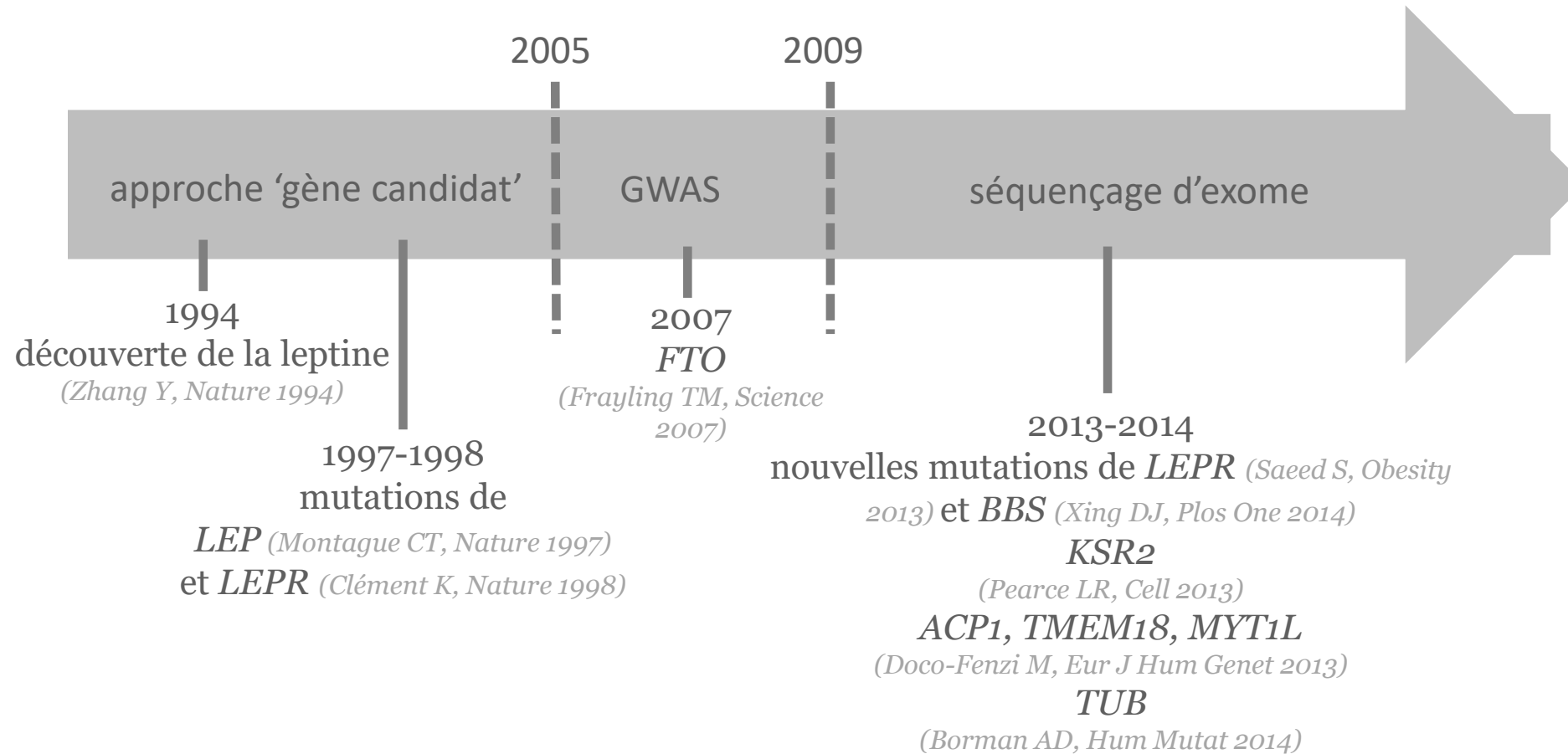


CHU
TOULOUSE
CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

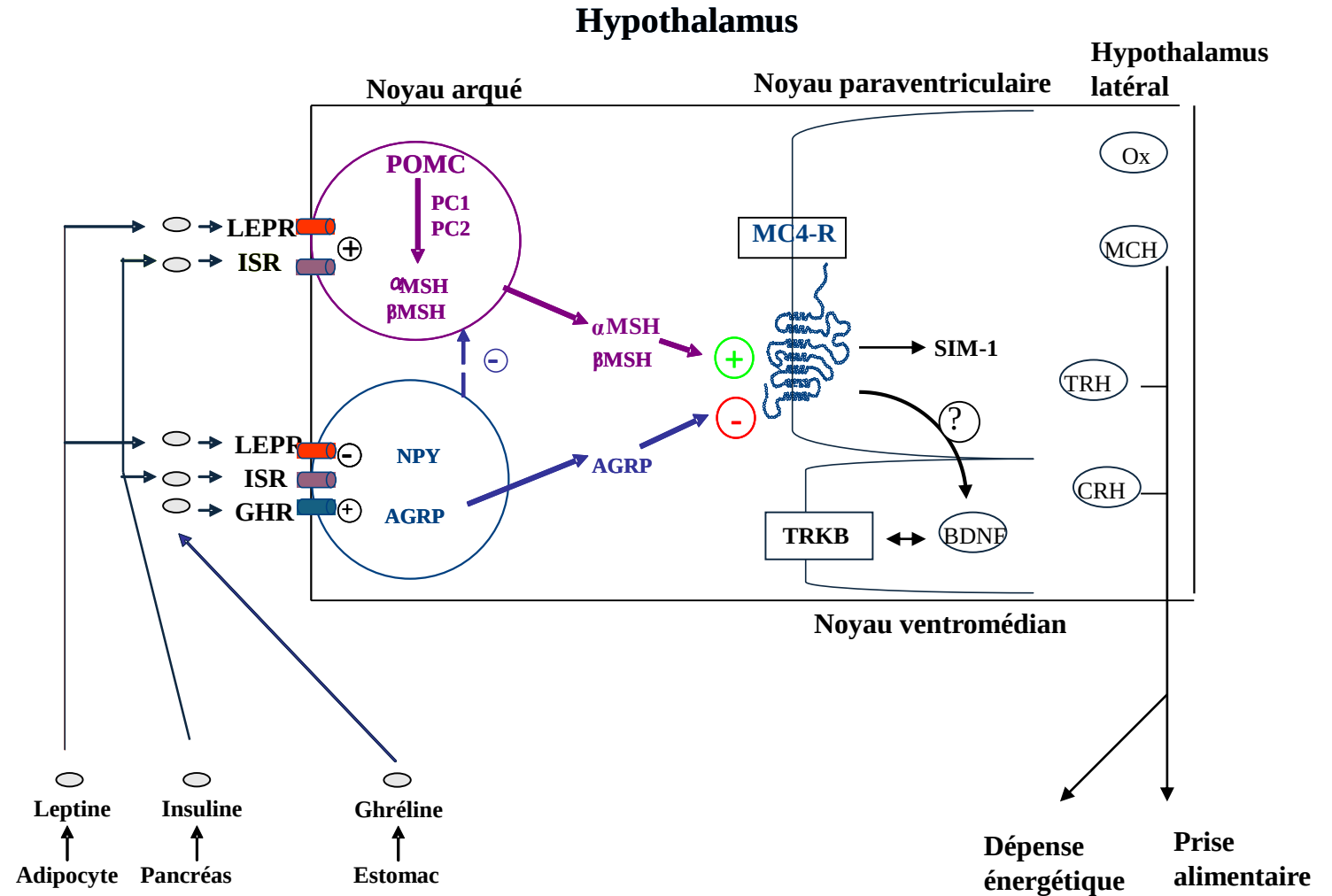
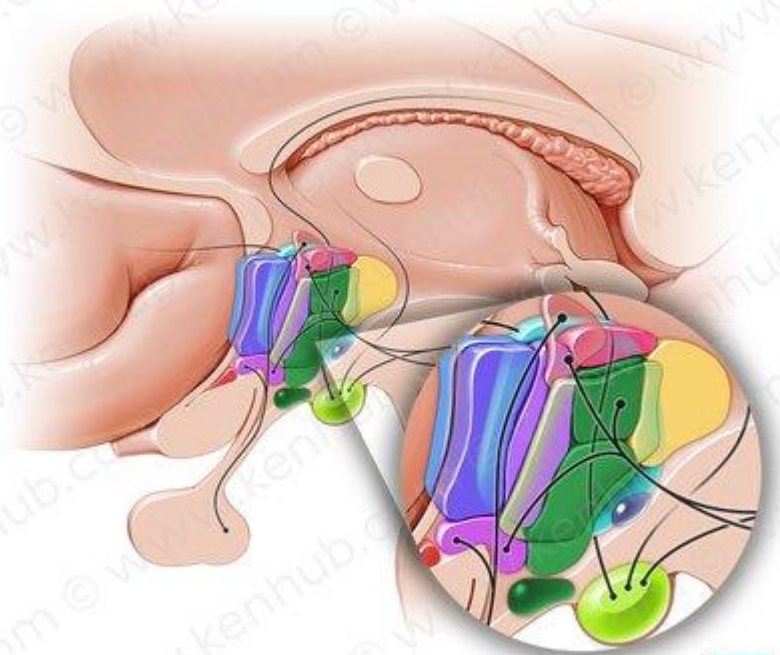


Centre Spécialisé de l'Obésité
Occitanie Ouest

Historique de l'obésité génétique

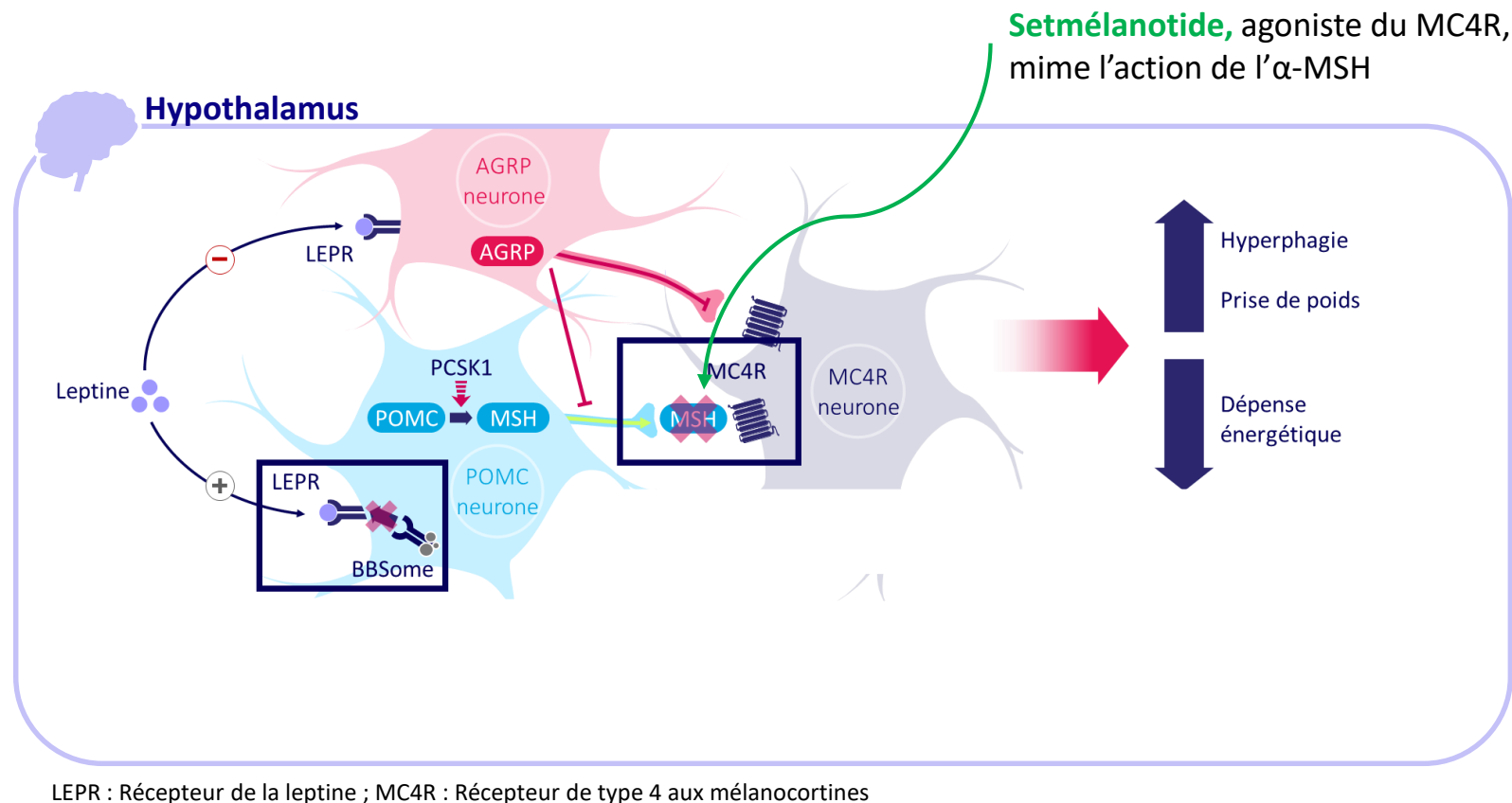


Régulation de la prise alimentaire dans l'hypothalamus



Setmélanotide : Un agoniste du récepteur de type 4 aux mélanocortines capable de restaurer le signal hypothalamique

La voie leptine-mélanocortines hypothalamique est un régulateur clé de la prise alimentaire et de l'équilibre énergétique ^{1,2}.



Conditions de prescription

Accès précoce (en janvier puis septembre 2022): Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim

- Associé à une perte génétiquement confirmée de la fonction bi-allélique de la **POMC** dont le déficit en **PCSK1** ou le déficit bi-allélique en **récepteur de la leptine**
- 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**.
- Et depuis plus récemment: traitement de l'obésité et le contrôle de la faim résultant d'une altération de la voie de signalisation MC4R due à une **lésion confirmée de l'hypothalamus**, chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus

=> **RCP nationale du CRM PRADORT** (centreref.spw@chu-toulouse.fr)

Mise à disposition en ville pour les 2 indications et fin de l'accès précoce



Le laboratoire Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V. vous informe **de la très prochaine mise à disposition en ville** de la spécialité IMCIVREE 10 mg/mL, solution injectable, dans le cadre des indications :

Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome de Bardet-Biedl 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.

Pour rappel, IMCIVREE® fait actuellement l'objet de 3 Autorisations d'Accès Précoces, deux post-AMM et une pré-AMM.

La publication au Journal Officiel de l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de IMCIVREE 10 mg/mL est prévue très prochainement.

Cette parution mettra fin aux 2 accès précoces post-AMM Imcivree® dont les indications sont détaillées ci-dessous :

- Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée à la perte génétiquement confirmée de la fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou le déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.
- Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim associée au syndrome génétiquement confirmé de Bardet-Biedl (BBS), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

A compter de la date d'application publiée au Journal Officiel, soit 15 jours à compter de la date de publication, pour ces 2 indications, la rétrocession hospitalière ne sera plus possible et la délivrance de IMCIVREE® 10 mg/mL pour les patients ambulatoires se fera uniquement en officines de ville.

Aussi, nous vous recommandons d'informer dès à présent les patients concernés afin qu'ils se rapprochent de leur officine en vue d'assurer la continuité de leur traitement.

Jusqu'à la mise à disposition en officines de ville, la cellule AP IMCIVREE continuera de valider toutes les commandes liées aux accès précoces post-AMM. Et nous recommandons une vigilance quant au nombre de flacons commandés.

Mutations LEPR, PCSK1, POMC

Le setmelanotide: effets sur la perte de poids POMC LEPR

- Essai de phase 3, en un seul bras, multicentrique en ouvert : Setmélanotide en ouvert 12 semaines, si perte de poids > 5 kg ou 5 % du poids : retrait du setmélanotide contrôlé par placebo en aveugle (4 semaines/4 semaines) puis setmélanotide 32 semaines
- Augmentation progressive de la dose toutes les 2 semaines
 - Déficit POMC (HZ ou Hz) n = 10
 - Déficit LEPR (HZ ou Hz) n = 11
- Patients ≥ 6 ans
- % patients ayant une **réduction 10 % du poids** à approximativement un an de traitement
 - POMC : 80 % (8/10)
 - LEPR : 45 % (5/11)
- % moyen de changement du **score de faim** la plus forte sur une échelle de Likert en 11 points à approximativement un an de traitement (patients ≥ 12 ans)
 - POMC : - 27 % (de 8,1 à 5,8), $p = 0,0005$
 - LEPR : - 43 % (de 7 à 4,1), $p < 0,0001$
- **Effets Ilares:** réaction au site d'injection et hyperpigmentation nausées, vomissements

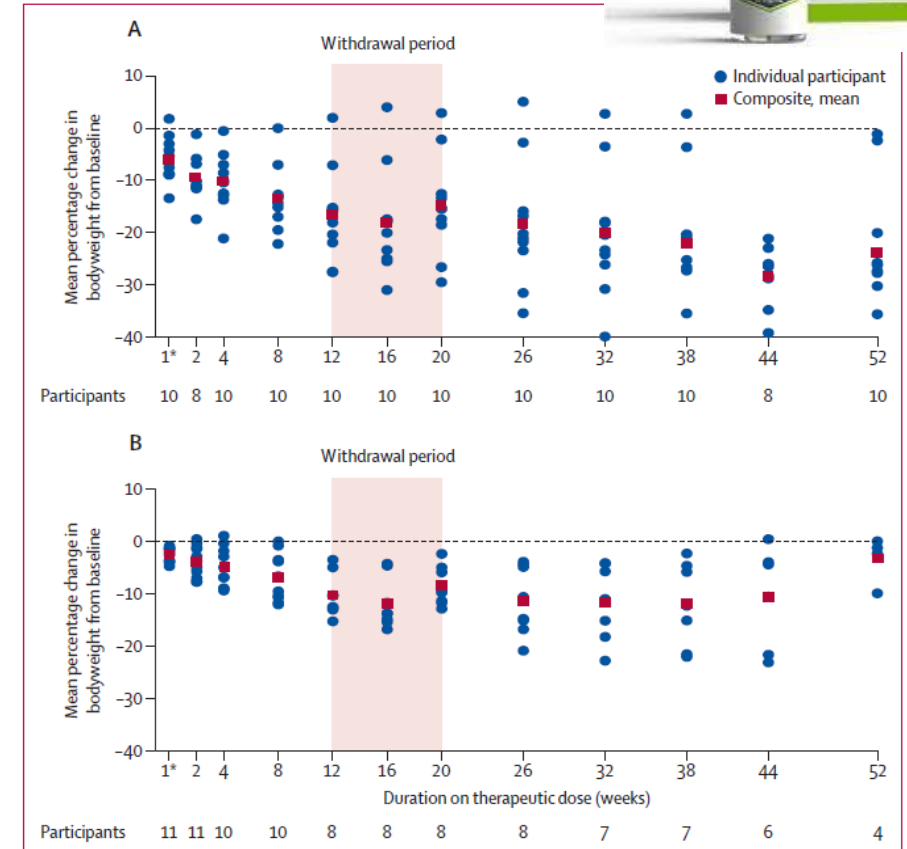
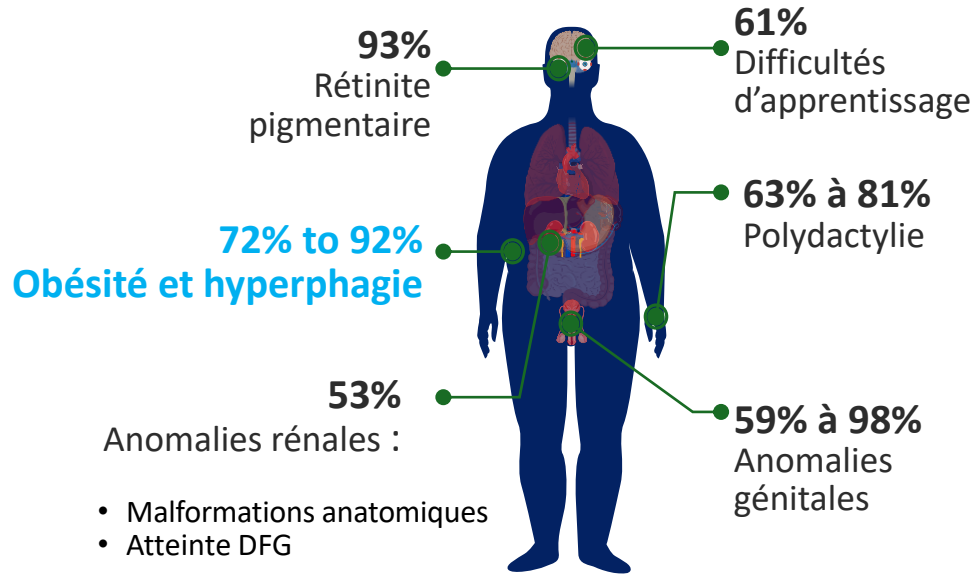


Figure 2: Effect of setmelanotide on weight loss in participants with POMC (A) or LEPR (B) deficiency obesity in the full analysis set

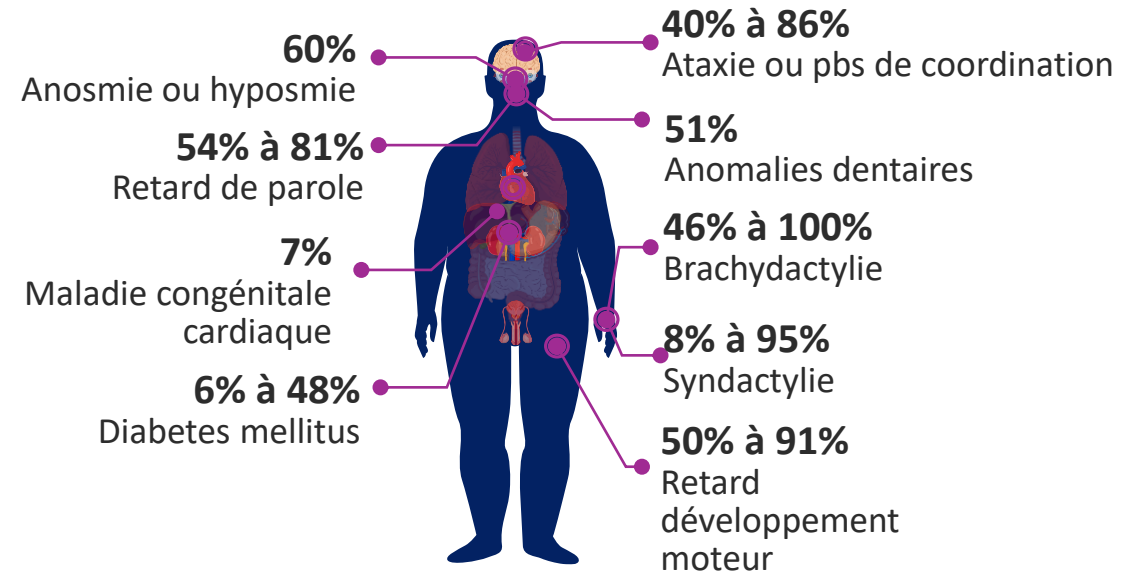
Le syndrome de Bardet-Biedl

L'obésité précoce et sévère est caractéristique du syndrome de Bardet-Biedl ¹⁻⁵

• Manifestations cliniques primaires



• Manifestations cliniques secondaires



- Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) est une affection génétique rare dont l'incidence est d'environ 1/150 000 naissances. Cette maladie entre dans le spectre clinique des **ciliopathies** liées à une dysfonction du cil primaire, ce qui explique la multiplicité des manifestations cliniques
- Il existe aujourd'hui **27 gènes associés au BBS** dont les variants sont souvent associés à une obésité précoce et sévère et une hyperphagie. Le mode de transmission de la maladie est **autosomique récessif**.

L'obésité peut commencer dès l'enfance et s'aggraver avec l'âge ⁽¹⁾

Bien que le poids à la naissance soit normal, la prise de poids peut être rapide au cours de la première année de vie ²

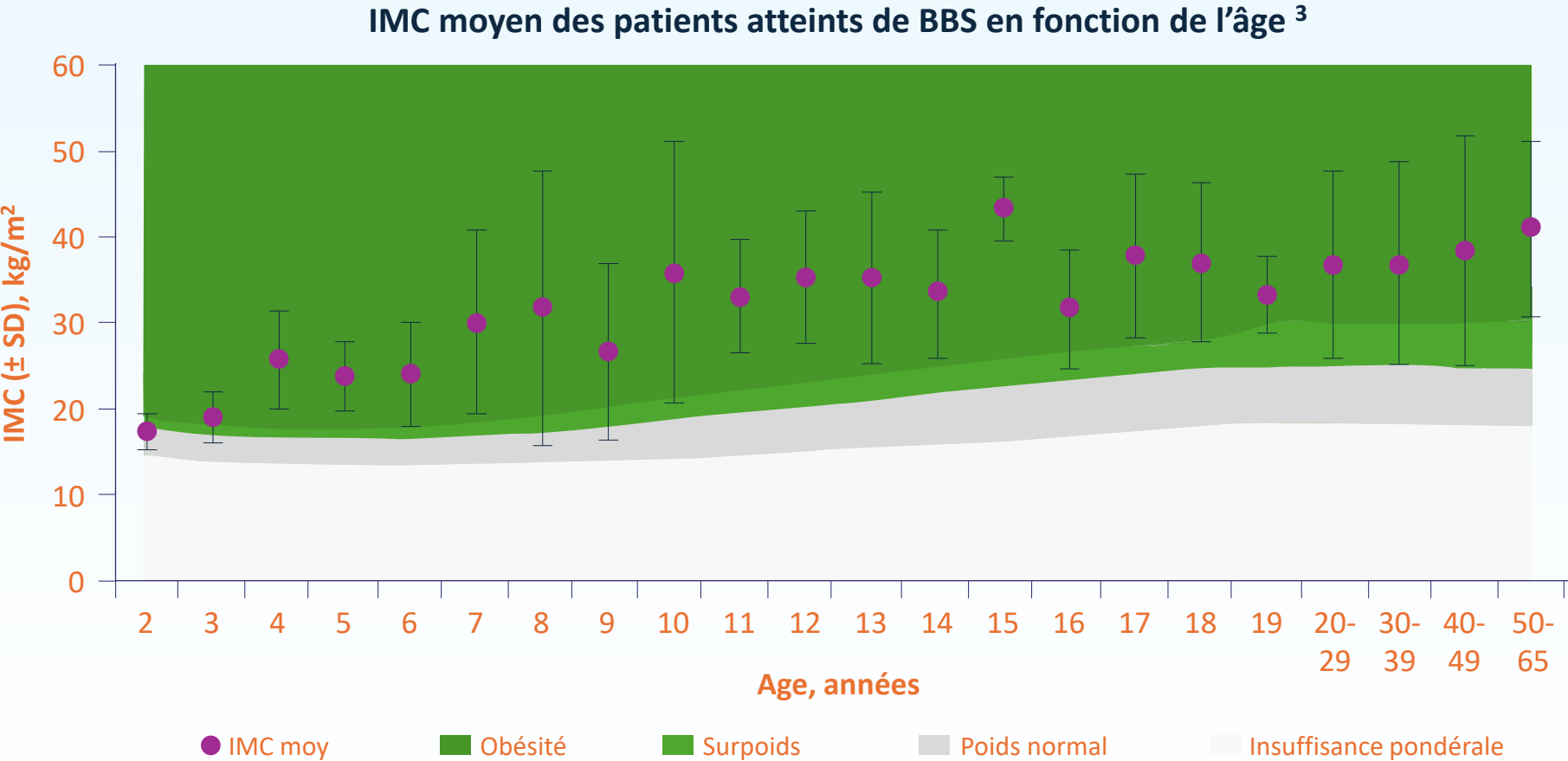
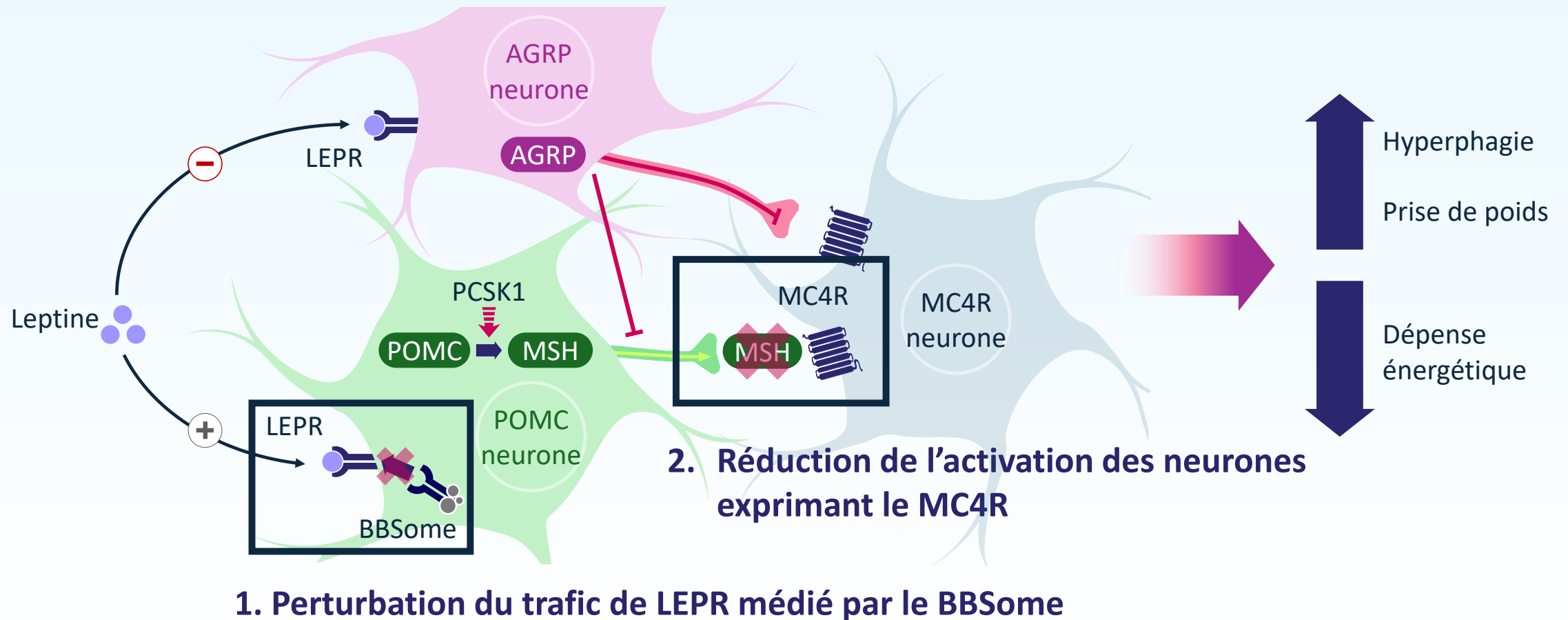


Figure adaptée avec la permission de Marshfield Clinic Research Institute, research division of Marshfield Clinic Health System.
1. Katsanis N, et al. Hum Mol Genet. 2001;10(20):2293-2299. 2. Forsythe E, Beales PL. Eur J Hum Genet. 2013;21(1):8-13. 3. Marshfield Clinic Research Foundation. Accessed April 24, 2020. <https://www.bbs-registry.org/bbs-news/body-mass-index-patterns-in-bbs>.

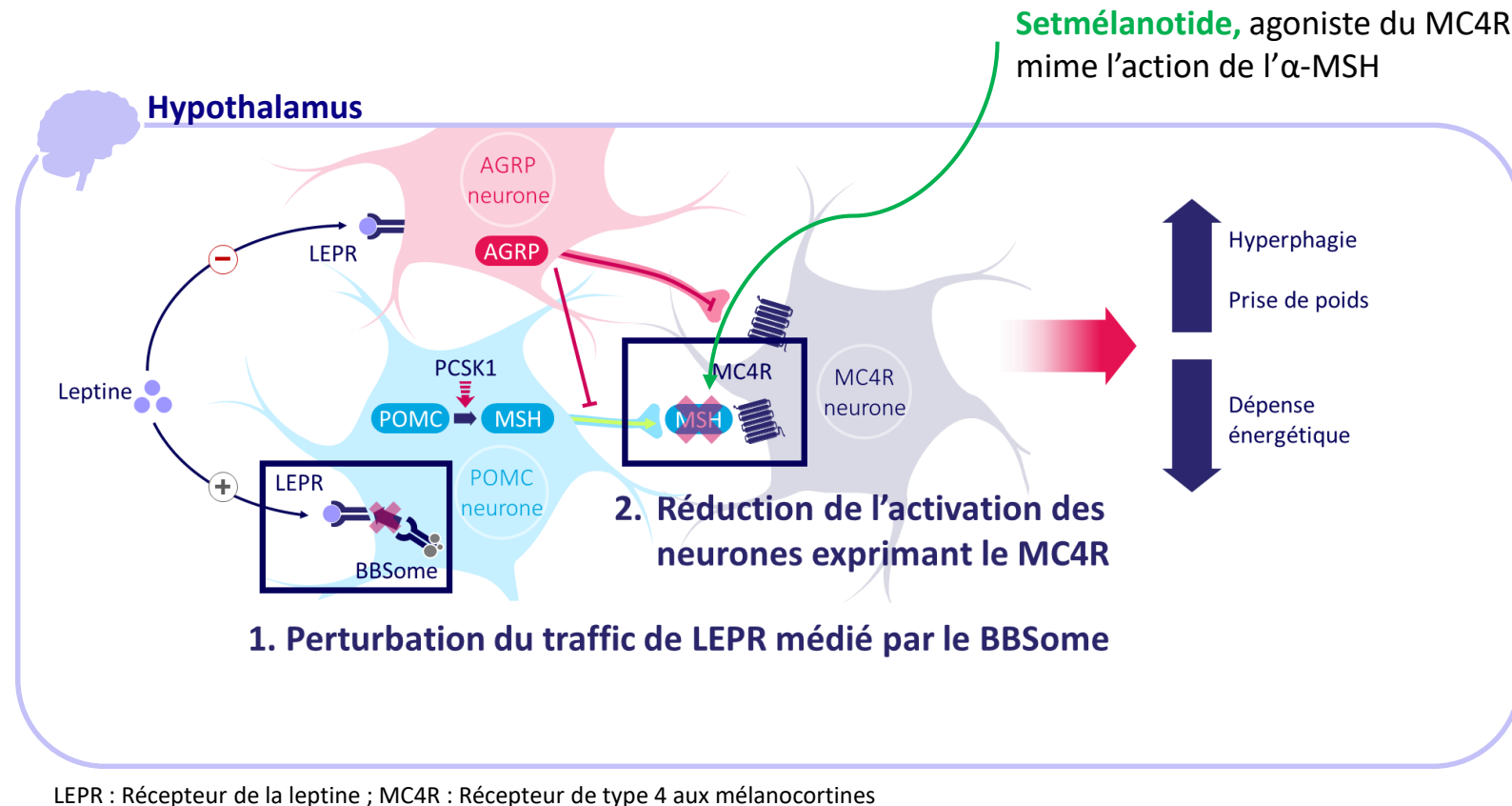
Chez les patients BBS, une réduction de l'activation des récepteurs MC4 peut entrainer hyperphagie et obésité ⁽¹⁻⁴⁾



Setmélanotide : Un agoniste du récepteur de type 4 aux mélanocortines capable de restaurer le signal au niveau hypothalamique

La voie leptine-mélanocortines hypothalamique est un régulateur clé de la prise alimentaire et de l'équilibre énergétique ^{1,2}.

L'altération de cette voie chez les patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl (BBS) peut entraîner une hyperphagie et une obésité sévère ²⁻⁴.

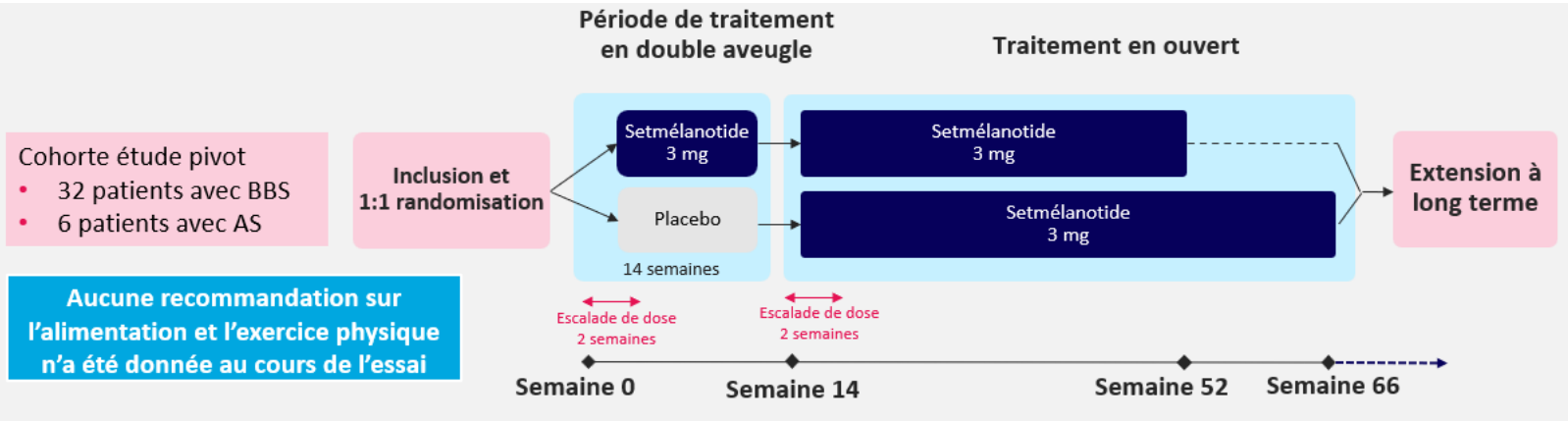


Phase 3 évaluant l'efficacité et la tolérance de setmélanotide chez des patients souffrant d'un syndrome de Bardet-Biedl ou d'Alström

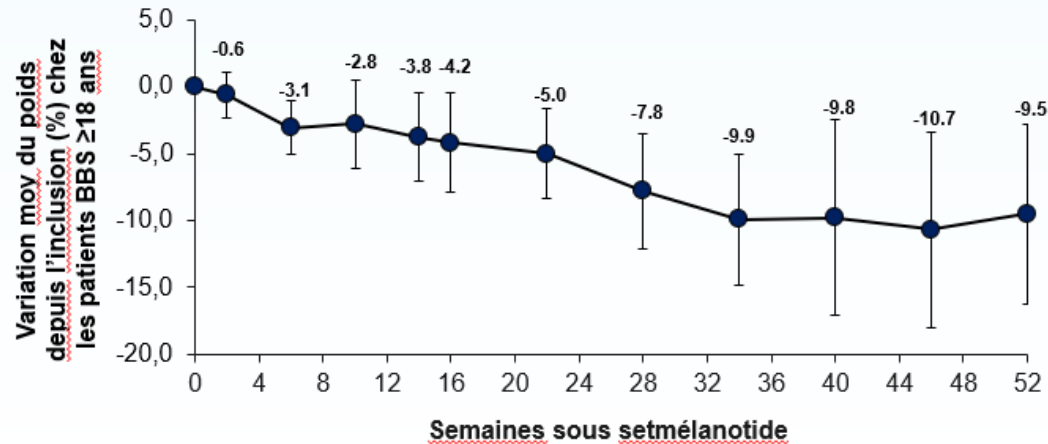
Critères d'inclusion

- Diagnostic clinique de BBS ou AS
- Âge ≥ 6 ans
- Obésité
 - ≥ 16 ans : IMC ≥ 30 kg/m²
 - 6 – 15 ans : poids $> 97^{\text{ème}}$ percentile

BBS, Syndrome de Bardet-Biedl; AS, Syndrome d'Alström

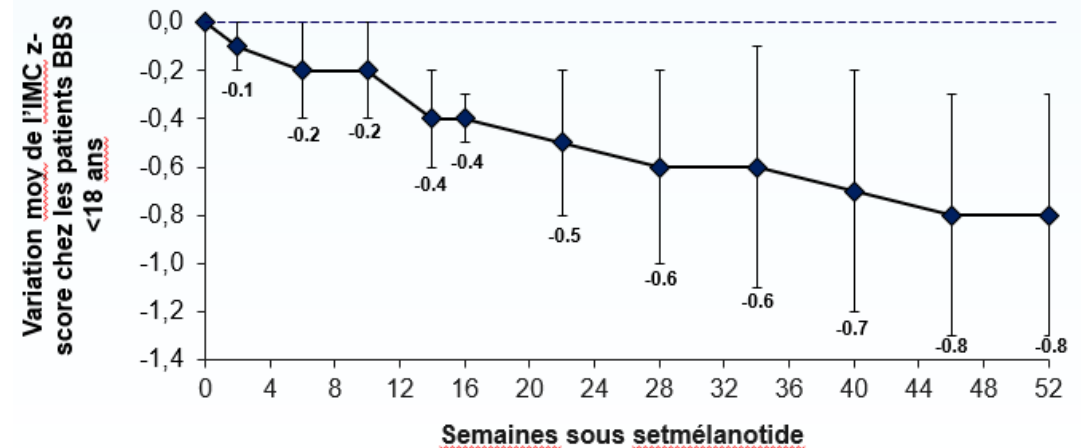


patients BBS ≥ 18 ans



-9.1 % de perte poids après 52 semaines de traitement par setmélanotide (ET, 9.4 kg [n=15]; $P=0.0008$)

patients BBS < 18 ans



-0.8 points diminution moyenne de l'IMC Z-score après 52 semaines de traitement par setmélanotide (ET, 0.46 points [n=14])

Changement de catégorie de poids après 52 semaines de traitement par setmélanotide* Résultats issus de la phase 3 BBS1

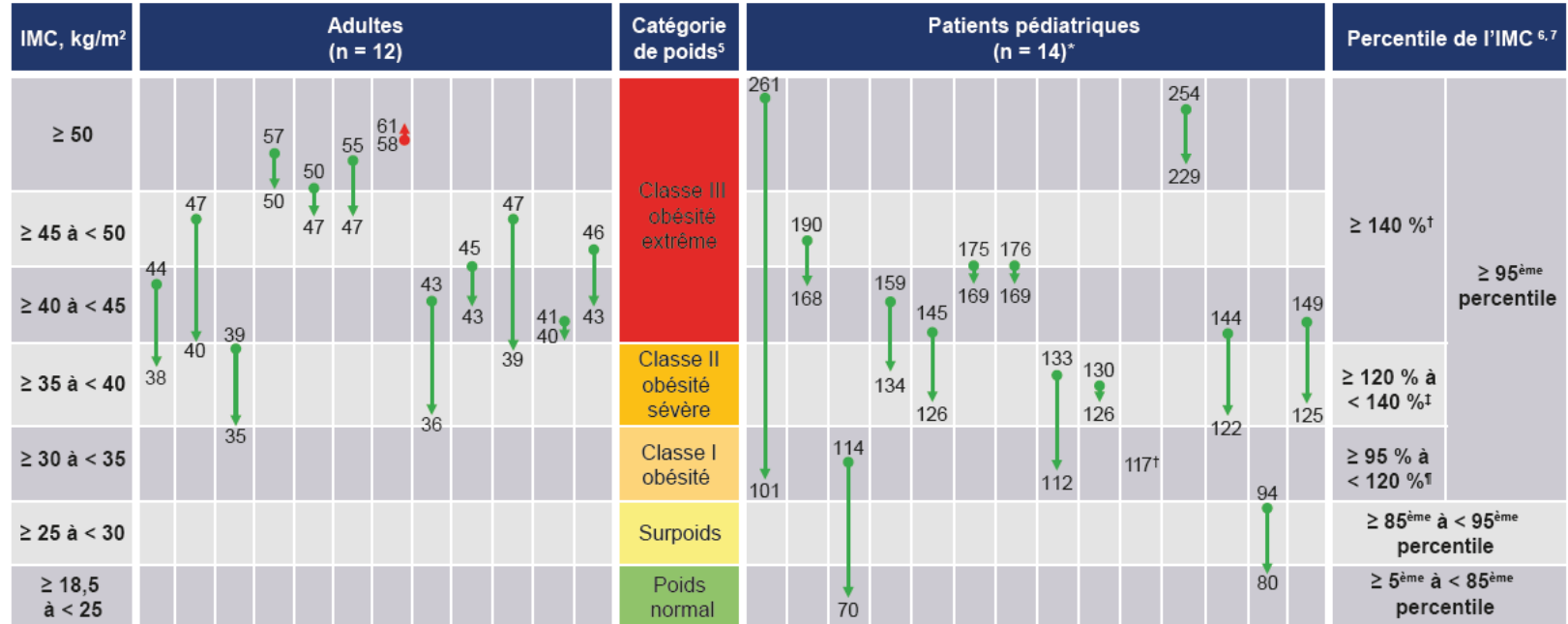
Figure 4. Changement de catégorie de poids après 1 an de setmélanotide chez les patients présentant un BBS.

Patients avec BBS

24 patients (92 %) ont diminué leur IMC ou leur %IMC95.

Sur 26 patients atteints de BBS :

- 11 (42 %) ont vu leur état s'améliorer de ≥ 1 catégorie de poids.
- 2 patients (8%) ont vu leur état s'améliorer de ≥ 2 catégories de poids.
- 2 patients (8 %) atteignent un poids normal.



* À un percentile d'IMC ≥ 95 %, les patients pédiatriques sont évalués en %IMC95 ; † Le %IMC95 du patient n'a pas changé entre l'initiation et un an de traitement ; ‡ Ou IMC ≥ 40 kg/m² (le plus bas des deux) ; § Ou 35 ≤ IMC < 40 kg/m² (le plus bas des deux) ; ¶ ou 30 ≤ IMC < 35 kg/m² (le plus bas des deux) ; %IMC95, pourcentage du 95^{ème} percentile pour l'IMC ; IMC, Indice de Masse Corporelle ; BBS, Syndrome de Bardet-Biedl.

Tolérance

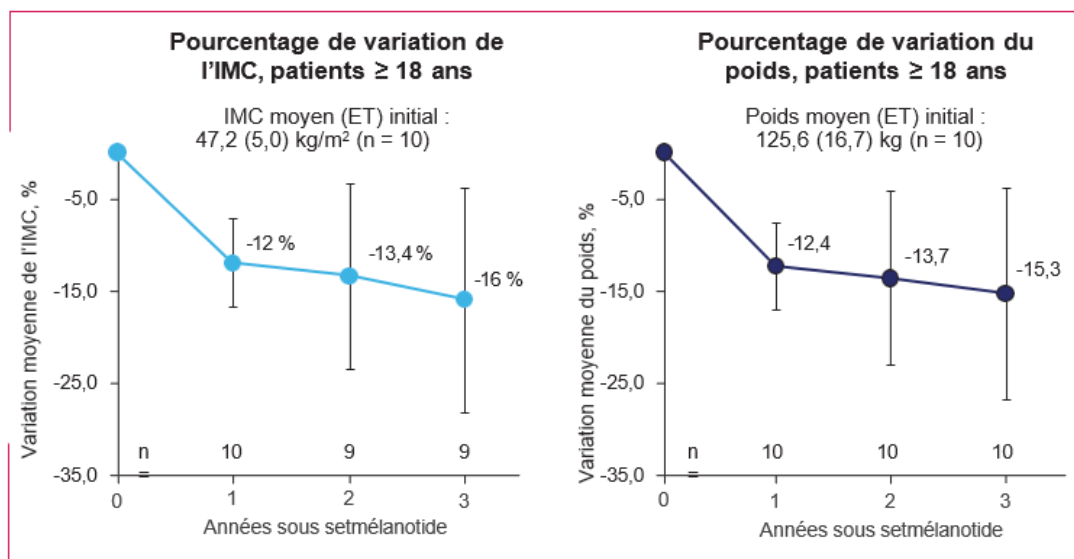
Setmélanotide a été bien toléré ; les effets indésirables les plus fréquents étaient une **hyperpigmentation de la peau**, des **nausées** et des **vomissements** ¹⁻³.

Résultats sur le poids après 3 ans de traitement par setmélanotide chez des patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl et d'obésité*

Les patients atteints d'un BBS avaient la possibilité d'être inclus dans l'essai d'extension long terme (NCT03651765) au terme d'un essai de phase II ou III sur setmélanotide.

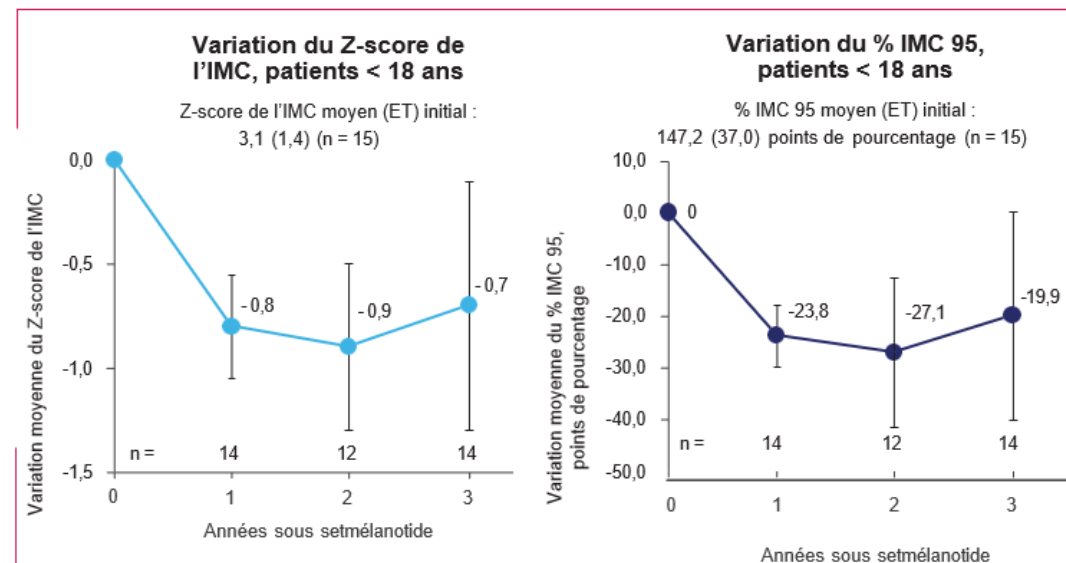
Adultes (n=10)

Pourcentage moyen de variation de l'IMC et du poids



Enfants (n=15)

Pourcentage moyen de variation du z-score de l'IMC et du %IMC95



Résultats sur le poids après 3 ans de traitement par setmélanotide chez des patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl et d'obésité*

Événements indésirables survenus pendant les essais index et d’ELT

	Patients, n (%) (N = 54)
Tout EI	54 (100)
Tout EI lié au traitement	54 (100)
EI graves liés au traitement	1 (1,9)
EI ayant conduit à l'arrêt du médicament à l'étude	4 (7,4)
EI fréquents (≥ 20 %)	
Hyperpigmentation cutanée	36 (66,7)
Érythème au site d'injection	30 (55,6)
Prurit au site d'injection	27 (50,0)
Contusion au site d'injection	21 (38,9)
Induration au site d'injection	20 (37,0)
Nausées	19 (35,2)
Vomissements	17 (31,5)
Douleur au site d'injection	16 (29,6)
Céphalées	14 (25,9)
Œdème au site d'injection	13 (24,1)
Diarrhée	13 (24,1)

EI, événement indésirable. *Données au 29 octobre 2022 ; comprend tous les patients inclus dans les essais index et d'ELT (n = 54) et correspond à une date de clôture de recueil des données antérieure à celle des données d'efficacité.

Tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n’est apparu lors du traitement au long cours et setmélanotide a été globalement bien toléré dans les essais index et d’ELT (N = 54) ; l’EI le plus fréquent était l’hyperpigmentation cutanée.

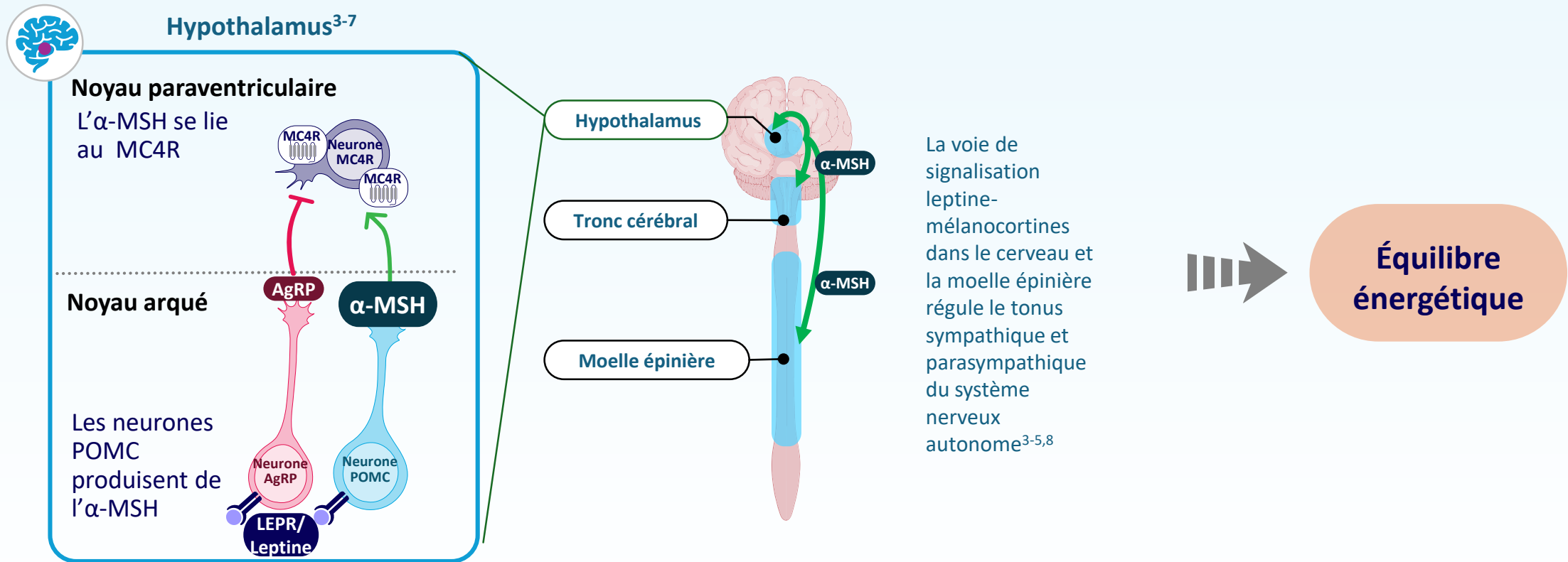
Conclusion

- Jusqu’à 3 ans de traitement, l’agoniste du MC4R setmélanotide a été associé à des réductions cliniquement pertinentes des paramètres liés au poids chez des patients pédiatriques et adultes atteints d’un BBS.
- **Aucun nouveau signal de tolérance** n’a été identifié lors de l’utilisation au long cours de setmélanotide.
- Les limites de cette étude sont notamment l’absence de groupe témoin et la petite taille de l’échantillon.
- Ces données confirment l’efficacité à long terme de setmélanotide chez des patients atteints d’un BBS.

*Yanovski et al. Poster 416 ObesityWeek October 2023, Dallas, TX. ELT : étude extension long terme

Obésités hypothalamiques lésionnelles

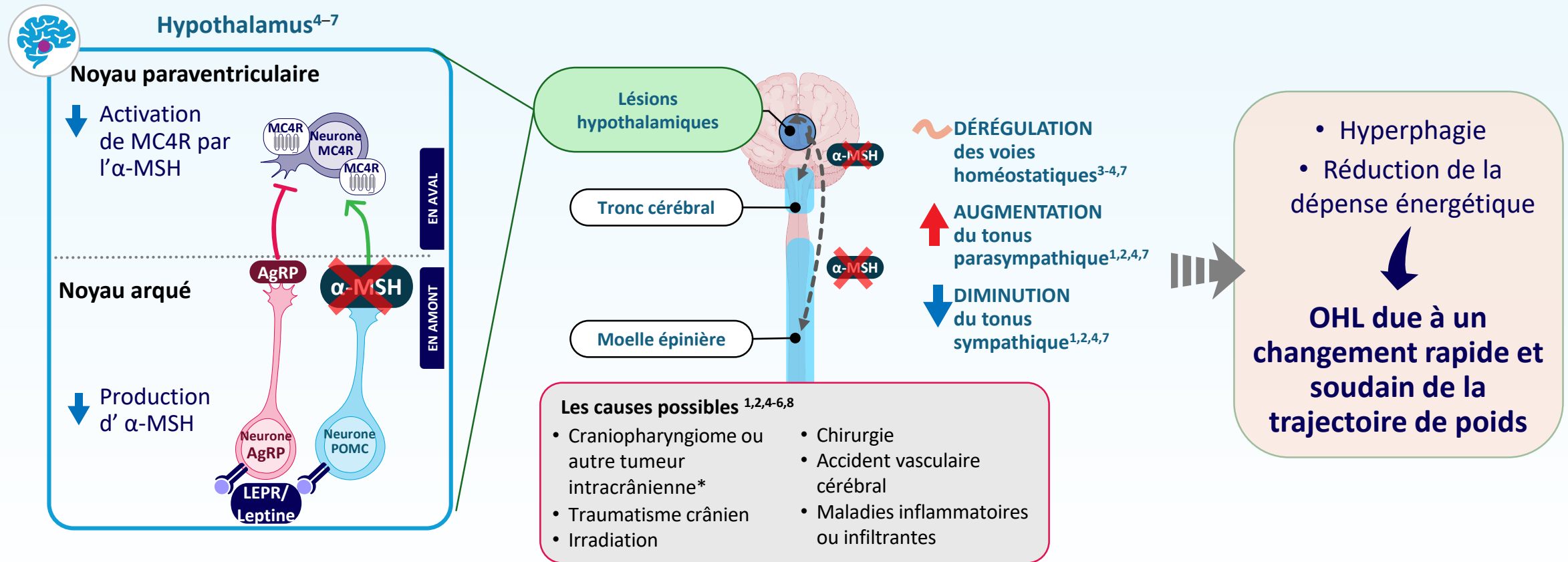
La voie leptine-mélanocortines hypothalamique est un régulateur clé de l'équilibre énergétique, de l'appétit et du poids corporel¹⁻³



α-MSH, hormone α-stimulant les mélanocytes ; AgRP, peptide agouti ; LEPR, récepteur de la leptine ; MC4R, récepteur de type 4 aux mélanocortines ; POMC, proopiomélanocortine.

1. Farooqi IS. *Biol Psychiatry*. 2022;91(10):856–59; 2. Yeo GSH, et al. *Mol Metab*. 2021;48:101206; 3. Baldini G and Phelan KD. *J Endocrinol*. 2019;241(1):R1–R33; 4. Dimitri. *Front Endocrinol*. 2022;13:846880; 5. Hill, et al. *Neuroendocrinol*. 2017;104:330–346; 6. Hochberg, et al. *Obes Rev*. 2010;11:709–721; 7. Roth, et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:36–42; 8. Sohn, et al. *Cell*. 2013;152:612–619.

Développement de l'obésité hypothalamique lésionnelle acquise (OHL)¹⁻³



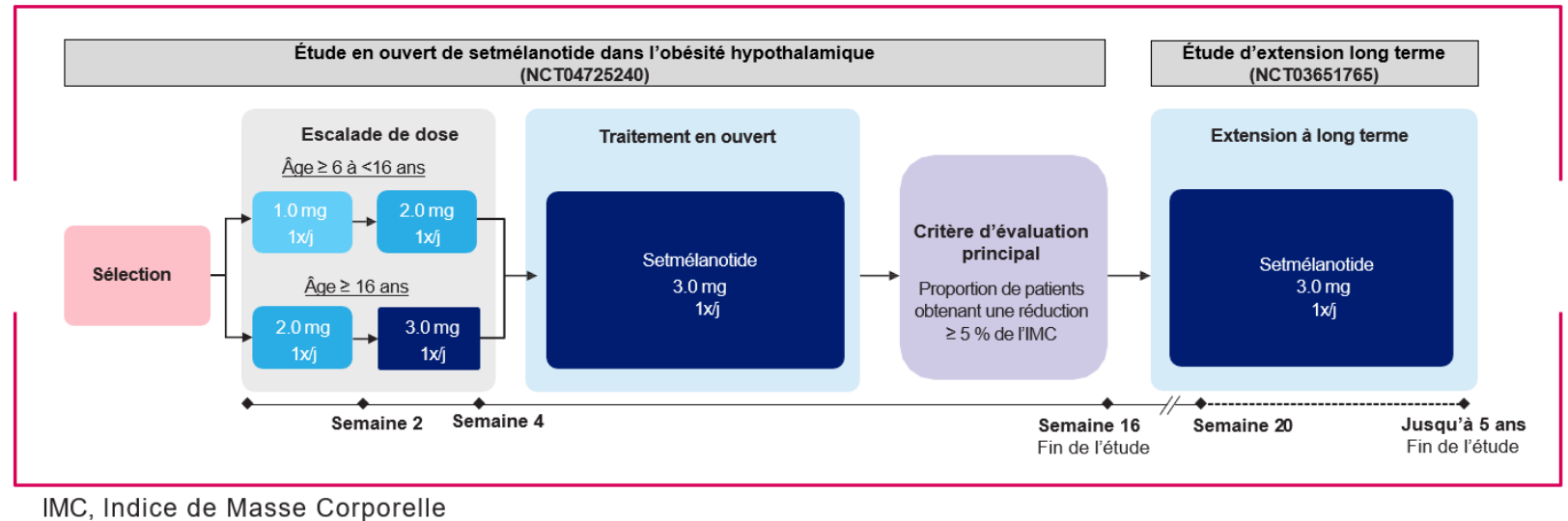
Les lésions hypothalamiques peuvent être associées à des dérégulations de l'équilibre hormonal, du rythme cardiaque, de la pression artérielle, de la température corporelle, des rythmes circadiens et à une déficience visuelle^{1,4}

α-MSH, hormone α-stimulant les mélanocytes ; AgRP, peptide agouti ; LEPR, récepteur de la leptine ; MC4R, récepteur de type 4 aux mélanocortines ; POMC, pro-opiomélanocortine.

1. Abuzzahab, et al. *Horm Res Paediatr.* 2019;91:128–136; 2. Roth. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2011;2:49; 3. Roth, et al. *Metabolism.* 2010;59:186–194; 4. Dimitri. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:846880; 5. Baldini G and Phelan KD. *J Endocrinol.* 2019;241(1):R1–R33; 6. Hochberg, et al. *Obes Rev.* 2010;11:709–721; 7. Roth, et al. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:36–42.

Analyse de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de setmélanotide chez des patients souffrant d'obésité hypothalamique lésionnelle¹

Figure 1. Design de l'étude



Critère d'évaluation principal :

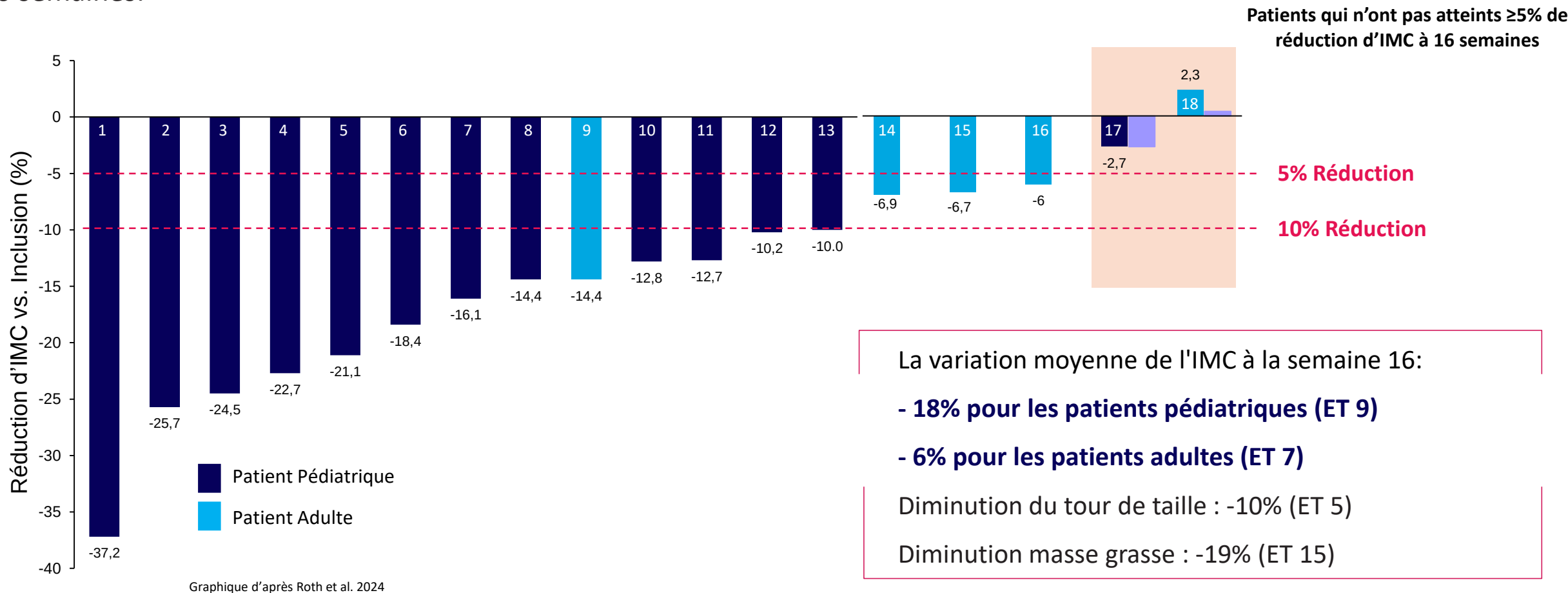
- La proportion de patients ayant obtenu une **réduction de l'IMC $\geq 5\%$ par rapport à l'inclusion après 16 semaines de traitement par setmélanotide**

Critères d'évaluation secondaires :

- Les variations cliniquement significatives du z-score de l'IMC et la perte de poids^{2,3}
- La variation de score de faim quotidien
- La tolérance évaluée d'après la fréquence des événements indésirables

Résultat critère 1aire : 88,9% des patients (16/18) obtiennent une réduction $\geq 5\%$ de l'IMC à 16 semaines ($p<0,0001$) ¹

Le traitement par setmélanotide a entraîné une réduction de **13 % du poids (ET 9)** et une réduction de **15 % de l'IMC (ET 10)** à 16 semaines.



Analyse de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de setmélanotide chez des patients souffrant d'obésité hypothalamique lésionnelle⁶

Adultes (n=5)					Analyse individuelle des IMC / IMC z-score															Enfants (n=13)				
IMC	030-002-002	030-002-004 ¹	030-004-003 ²	030-003-003 ³	030-002-005 ⁴	Grade d'obésité	030-003-001	030-005-003	030-001-003	030-003-002	030-001-001	030-002-001	030-005-001	030-001-002 ⁵	030-005-002	030-004-002	030-001-004	030-002-003	030-004-001	IMC z-score				
≥ 50	50.35					Obésité morbide ou massive			4.23						4.38	5.55 ↓ 4.06	5.71 ↓ 4.25	4.10		≥ 4				
45-49.99					45.33			3.69		3.70			3.90							3.53	3.5-3.99			
40-44.99	43.10		42.05		44.31			3.47		3.20		3.46		3.00	3.46						3 -3.49			
35-39.99		37.63 ↓ 35.37	↓ 39.17	39.21 ↓ 36.59		Obésité sévère	2.90				2.81		2.76	2.84						2.5-2.99				
30-34.99						Obésité modérée		2.42		2.34		2.45 ↓ 1.87						2.49		2-2.49				
25-29.99						Surpoids														1- 1.99				
≤ 24.99						Poids normal													-0.88	≤ 0.99				

1 - Réduction de dose puis augmentation

2 - Arrêt de traitement lié à EI à 8 semaines

3 - Arrêt de traitement lié à EI à 16 semaines

4 - Patient non compliant

5 - Patient ayant continué à prendre du poids pendant la période de titration

Tolérance de setmélanotide chez les patients avec une OHL ¹

Des événements indésirables liés au traitement sont survenus chez 83 % des patients (n = 15).

Les événements indésirables fréquents (≥ 15):

- Nausées (61 % ; n = 11)
- Vomissements (33 % ; n = 6)
- Hyperpigmentation cutanée (33 % ; n = 6)
- Augmentation de la fréquence des érections pénienne* (27%, n=3/11)
- Diarrhées (22 % ; n = 4)
- Covid-19 (22 % ; n = 4)
- Douleurs abdominales (17 % ; n=3)
- Fatigue (17 % ; n=3)
- Douleur au site d'injection (17 % ; n=3)

* Données chez les hommes (n=11)

1 EI grave à type de colite à *Clostridiodes difficile*, a été considéré comme non lié au traitement par setmélanotide.

2 patients ont arrêté le médicament à l'étude en raison d'EI (11 % ; hyperpigmentation [n = 1] et élévation des taux des transaminases hépatiques [n = 1])

Résultats en vie réelle de setmélanotide sur le poids et le score de faim chez les patients français atteints d'obésité hypothalamique lésionnelle (OHL)

Objectif

Résultats **en vie réelle**
Adultes et Enfants avec OHL
Traités par Setmélanotide ≥ 3 mois

Méthodologie

N=30 patients (10 enfants et 20 adultes)

14 hôpitaux français.

- Variation de l'**IMC** ou du z-score de l'IMC
- Variations du score de **faim** de 0 à 10 (≥ 1 point = significatif)
- **Tolérance**

ENFANTS (n= 10)

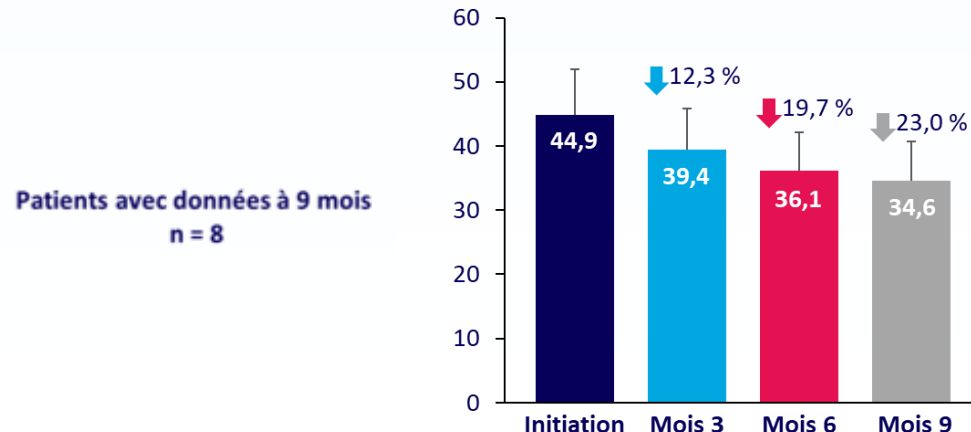
ADULTES (N=20)

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Âge initiation Setmelanotide à **13 (4) ans**
Âge Résection tumeur à **7 (5) ans**
Âge Début obésité à **10 (4) ans**
Z Score IMC initiation + **3 (1,0)**
GLP1RA concomitant n=1
4 Cranio, 3 Astrocytomes, (encéphalite Ac, gliome, maladie inflammatoire hypophyse)

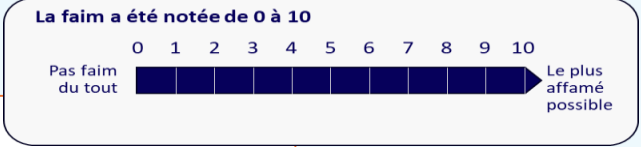
Âge initiation Setmelanotide à **32 (7) ans**
Âge Résection tumeur à **14 (9) ans**
Âge Début obésité à **16 (9) ans**
IMC initiation **48 (22) kg/m²**
GLP1RA concomitant n=11 (**55%**)
17 Cranio, 2 histiocytose, 1 tumeur neurogliale

Effet pondéral dans la population Adulte



- $\geq$ IMC **de 12% dès 3 mois** (n=20)
- $\geq$ de l'IMC **de 23 % à 9 mois** (n=8)

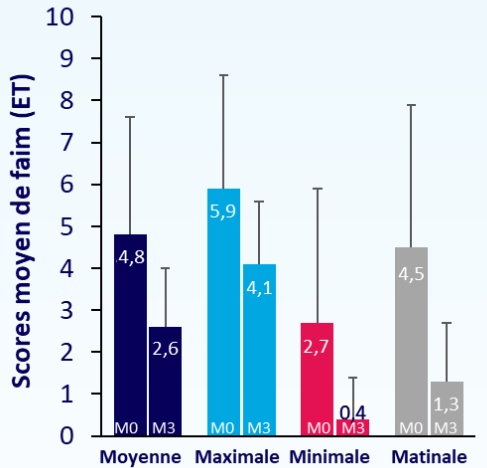
Résultats en vie réelle de setmélanotide sur le poids et le score de faim chez les patients français atteints d'obésité hypothalamique lésionnelle (OHL)



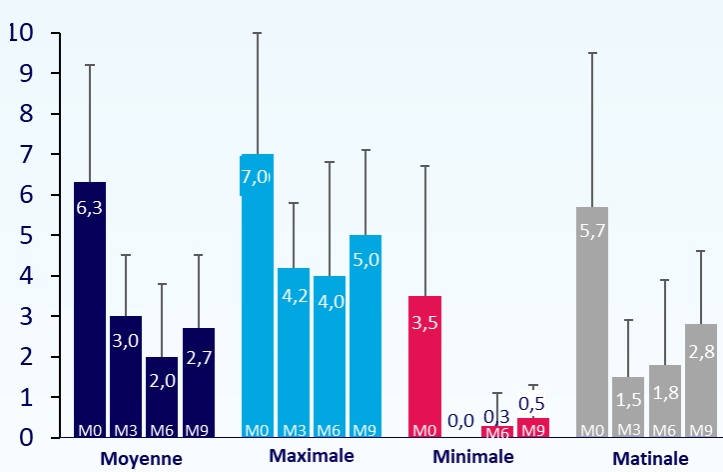
Impact de setmélanotide sur le score de faim chez les patients ADULTES

↘ score de faim (-2 à 3 pts moy.)
dès 3 mois (n=16)
Et maintenu à 9 mois (n=6)

Patients avec données à 3 mois
n = 16



Patients avec données à 9 mois
n = 6



Tolérance setmélanotide

Aucun nouveau signal de sécurité
1 EI grave avec hospitalisation chez 1 enfant
(non lié au Setmelanotide)

Événement indésirable, n (%)	OHL adultes n = 20	OHL pédiatriques n = 10
Réactions au site d'injection	8 (40 %)	1 (10 %)
Hyperpigmentation cutanée	5 (25 %)	0 %
Nausées	4 (20 %)	0 %
Asthénie	3 (15 %)	0 %
Maux de tête	3 (15 %)	0 %

En pratique

Gérer la perte de poids et les effets indésirables

- **En cas de perte de poids importante (% à déterminer 15%?)**
 - Supplémentation vit (lesquelles? Et avant la bio) > 15%PDP (2/5)
 - Mise en place APA / kiné devant PDP? > 15%PDP
 - Infos sur risque de cholécystite? DELURSAN?
 - Arrêt/modif A GLP1 si troubles digestifs (2/5)?
- **Adaptation des ttts hormonaux:**
 - Impact sur la soif (échelle + adaptation minirin)
 - Augmentation hydrocortisone transitoire à noter sur CRF?
 - Mais quelle durée et à quelle posologie? non prévues
- Impact psychologique /asthénie > vigilance (2/5)
- **EI:**
 - EI (2/5) douleurs diffuses, céphalées
 - Pas d'infos sur les effets secondaires – tolérance (mélano-dermie, nausées etc.)
 - Comment remplir le phototype ?
 - Difficultés suivi dermatologique en ville ++
- **Titration:** Augmentation posologique selon schéma non fait pour 3/5 patients

Gérer la perte de poids et les effets indésirables (2)

- Incivree guidelines : Prescrire une **IDE libérale** (au moins pdt la titration) puis visite hebdo avec pré-remplissage des seringues et bilan de soins
- Dose initiation
- Escalade de dose : suivi et rythme (augmenter progressivement en fonction de la tolérance) – appel J7?
- Préparer le patient à EI dont Nausées/vomissement 3 mois max (diminuer la dose si non supportable)
- Meal plan : comme pour la chir bariatrique : expliquer la sensation de plénitude gastrique/rassasiement pour éviter de continuer
- sur les mêmes bols alimentaires + conseils diet
- Etre vigilant à la perte de poids:
 - hydratation
 - Proposer multivitamines - Dosage multivitamique à 3 mois
 - Risque lithiase biliaire (prévenir sur douleur absominale droite?)
- Crème écran total + protection vestimentaire
- Formater le parcours de soins : anticiper les RDV dermatos

Sécuriser la prise en charge du patient

Durant l'escalade de dose

- **Surveillance** : relevé d'éléments cliniques objectifs : pouls, TA...
- **Observation** : relevé d'éléments cliniques « subjectifs » : plainte, comportement...
- **Vérification** de la compréhension de ou des ordonnances par le patient et/ou son entourage
- **Préparation** du pilulier selon la ou les prescriptions en cours et des seringues en avance
- **Recherche d'effets indésirables** (déshydratation, nausées, vomissements)
- **Aide à l'apprentissage** d'autosoins et de nouveaux comportements nécessaires à la prise en charge

Soutenir votre prise en charge du patient

A domicile, un poste d'observation complémentaire pour comprendre et agir sur l'adhésion thérapeutique

Prochaine consultation, **Gagnez du temps** pour :

- **Recherche** de motifs de non prise des médicaments ou des modifications de posologie
- **Recueil** des éléments du contexte social pouvant retentir sur l'observance
- **Recherche** des éléments explicatifs d'une non-observance en cours de traitement

- **Connaître les facteurs déterminants de l'adhésion thérapeutique** du patient ou de son entourage
- **Objectiver la balance décisionnelle** du patient ou de son entourage
- **Cibler leurs besoins prioritaires**

Retour au médecin prescripteur

Démarche appuyée sur des outils validés dans les maladies chroniques

Démarche prise en charge par la Nomenclature des Actes Professionnels (titre XVI – art.10)

En collaboration avec vous :

- IDEL formée et accompagnée spécifiquement
- Fiche de synthèse construite avec vous autour du suivi :
 - Hygièno-diététique
 - Traitement
 - Adhésion thérapeutique
- Communication par mail ou téléphone (selon préférences et niveau d'urgence)

Conclusion

- Setmélanotide = efficacité dans des obésités de causes très rares pour lesquelles il n'y avait aucun traitement efficace
- Accès précoces = chance (**RCP nationale du CRM PRADORT**
(centreref.spw@chu-toulouse.fr))
- Importance de faire le diagnostic génétique +++
- Importance de l'accompagnement à la prescription

Le setmelanotide/traitement BBS (Imcivree®)



- Essai de phase 3, multicentrique : Setmélanotide vs. Placebo : 14 semaines en double aveugle puis 52 semaines en ouvert, Patients ≥ 6 ans
- Augmentation progressive de la dose toutes les 2 semaines
 - 38 patients: setmelanotide (n=19) ou placebo (n=19);
 - 16 avec syndrome de Bardet-Biedl and 3 avec syndrome d'Alström dans chaque groupe
- % patients ayant une réduction 10 % du poids à 52 semaines (patients ≥ 12 ans)
 - Tous: 32,3% (IC95%: 16,7-51,4; p=0,0006)
 - Aucun patient (n=6) avec Alström n'atteint le critère principal
 - **BBS (n=28): 57,1% (28,9 to 82,3); p<0,0001 atteignent 25% de perte de poids à 52 semaines**
- % moyen de changement du score de faim la plus forte sur une échelle de Likert en 11 points à approximativement un an de traitement (patients ≥ 12 ans)
 - Tous: -30,9 (24,7); p<0,0001
- Effets Ilares: réaction au site d'injection et hyperpigmentation

Accès précoce setmélanotide: OHL



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

setmélanotide

IMCIVREE 10 mg/ml,

Solution injectable

Accès précoce pré-AMM

Le setmelanotide (Imcivree®): conditions de prescription

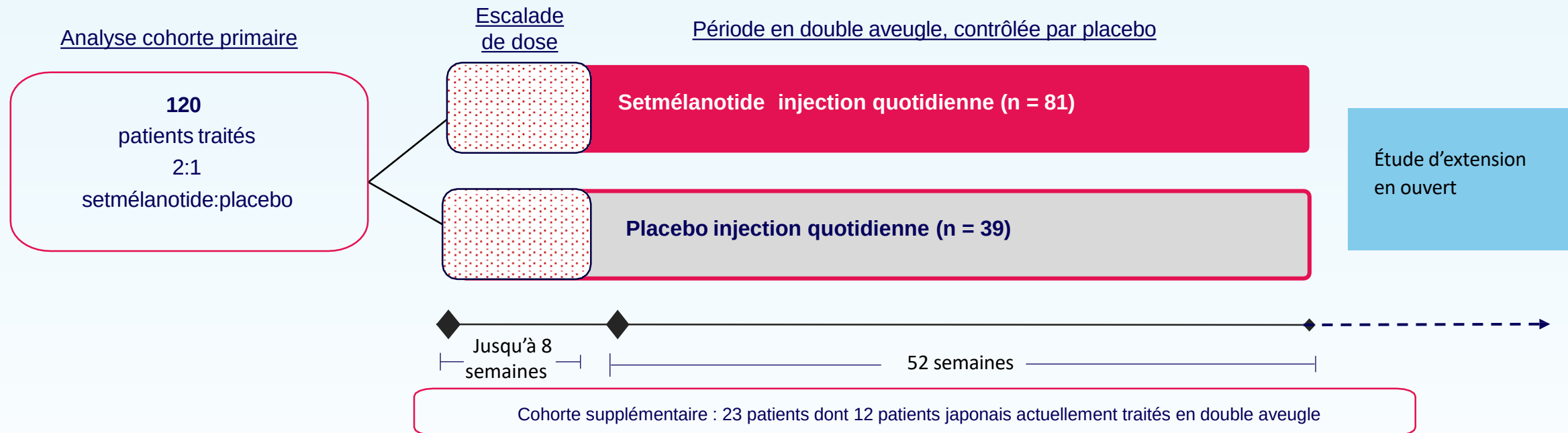


Accès précoce (en janvier puis septembre 2022): Traitement de l'obésité et le contrôle de la faim

- Associé à une perte génétiquement confirmée de la fonction bi-allélique de la **POMC** dont le déficit en **PCSK1** ou le déficit bi-allélique en **récepteur de la leptine**
- 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**.

=> RCP nationale du CRM PRADORT (centreref.spw@chu-toulouse.fr)

TRANSCEND : étude de phase III randomisée, en double-aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo



Critère primaire : Variation moyenne en % de l'IMC entre l'inclusion et 52 semaines dans le groupe setmélanotide par rapport au groupe placebo

Critères inclusion

- Age ≥ 4 ans
- Preuve documentée d'obésité hypothalamique lésionnelle
- Obésité :
 - IMC ≥ 30 kg/m² chez les patients ≥ 18 ans
 - IMC $\geq 95^{\text{ème}}$ percentile chez les patients de 4 à < 18 ans

Principaux critères d'exclusion

- Diagnostic de PWS ou ROHHAD-NET, obésité génétique
- Perte de poids au cours des 3 mois précédant $> 2\%$ chez les patients ≥ 18 ans ; 2% réduction de l'IMC chez les patients < 18 ans
- Chirurgie ou intervention bariatrique au cours des 2 dernières années
- HbA1c $> 11\%$
- DFG < 30 ml/min/1,73 m²
- Signes dermatologiques significatifs liés au mélanome, ou ATCD de cancer de la peau
- Troubles psychiatriques graves ou troubles dépressifs majeurs