

N/Réf. 6 996 652 5

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 28 avril 2023 complétée le 12 mai 2023 et le 06 juillet 2023 ;

Nom du demandeur : RHYTHM PHARMACEUTICALS NETHERLAND BV

Dénomination du médicament :

IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable

DCI/nom de code : setmélanotide

Indication thérapeutique revendiquée :

IMCIVREE est indiqué dans le 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.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable » dans l'indication thérapeutique :**

« 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. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

IMCIVREE dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée, dans l'indication : 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 6 ans et plus.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce dans l'indication « 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 » que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament qui sera mis à disposition dans le cadre de l'accès précoce est celui mis à disposition dans le cadre de son AMM.

La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients pour son utilisation dans le cadre de l'accès précoce pour une extension d'indication.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- Au plan clinique :

L'obésité hypothalamique d'origine lésionnelle est une maladie grave, invalidante et rare. Le traitement ne peut être différé. Il s'agit d'une pathologie très difficile à traiter et les traitements classiques de l'obésité sont inefficaces.

Le laboratoire s'est engagé à soumettre une demande d'AMM en Europe dans les 2 ans. A noter, le setmélanotide ne dispose pas d'AMM aux Etats Unis dans cette indication.

Les données d'efficacité reposent principalement sur les résultats de l'étude RM-493-030, une étude multicentrique de phase 2 ouverte de 16 semaines évaluant l'efficacité et la tolérance du setmélanotide chez les patients ayant une obésité hypothalamique.

Les patients inclus étaient atteints d'obésité hypothalamique lésionnelle provoquée par des tumeurs ou une intervention chirurgicale (77,8 % craniopharyngiome, 5,6 % astrocytome, 16,7 % hamartome).

Au total, 18 patients âgés de 6 à 24 ans ont été inclus et traités. Les patients inclus âgés de ≥ 18 ans ($n = 5$) avaient un IMC ≥ 35 kg/m² et ceux âgés de 6 à < 18 ans ($n = 13$) avaient un IMC $\geq 95^e$ percentile. En moyenne, à l'inclusion, les patients avaient un IMC de 38,04 kg/m².

La dose initiale était fonction de l'âge. Si la dose était bien tolérée, elle était augmentée chaque semaine jusqu'à atteindre la dose de 3,0 mg une fois par jour en sous cutanée.

Sur le plan méthodologique, le laboratoire a justifié le schéma de l'étude en ouvert et l'absence de bras comparateur. Étant donné la rareté de cette maladie et l'absence de traitement efficace, aucun groupe placebo ou comparateur actif n'a été prévu. La conception en ouvert a été étayée par des résultats d'efficacité convaincants provenant d'études pivots menées auprès d'autres populations de patients touchées par la perturbation de la voie MC4, notamment celles atteintes d'obésité (RM- 493-012 et RM-493-015) et des patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl (BBS ; RM-493-023). Les résultats de ces études ont démontré que le setmélanotide induit une perte de poids rapide et soutenue, significative et cliniquement significative, accompagnée d'une réduction cliniquement significative de la faim chez ces populations de patients.

Efficacité

Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients ayant obtenu une réduction de l'IMC ≥ 5 % entre la baseline et la semaine 16.

Un nombre statistiquement significatif de patients (16/18, 88,9 %) a atteint le critère principal d'évaluation de l'efficacité (IC90% [69,0 ; 98,0] $p < 0,0001$).

Concernant les principaux critères d'évaluation secondaires, il a été observé :

- dans la population pédiatrique, 92,3 % (12/13) des patients ont atteint une réduction d'IMC z-score $\geq 0,2$ point à 16 semaines par rapport à l'inclusion (IC90% [68,4 ; 99,6] $p < 0,0001$).

- une réduction significative du poids corporel de $\geq 5\%$ à la semaine 16 par rapport à la baseline chez les patients âgés de ≥ 18 ans chez 4/5 patients (80%).

- une réduction du tour de taille à la semaine 16 par rapport à la baseline chez les patients âgés de ≥ 18 ans chez 4/5 patients (80%). Cette réduction du tour de taille est en moyenne de -10,28 cm (IC90% [-15.25 ; -5.30]).

- une réduction du score de faim chez la majorité des patients est observée à la semaine 16.

Dans l'ensemble, les participants ont présenté une diminution moyenne de l'IMC de -5,46 kg/m² (-14,9 %) et une diminution moyenne du poids corporel de 12,65 kg (12,98 %) à 16 semaines.

Sécurité clinique

Dans l'étude RM-493-030, sur les 18 patients ayant reçu du setmélanotide, 2 patients ont dû arrêter le traitement en raison d'un évènement indésirable : un des patients a arrêté le traitement suite à une pigmentation de la peau, le second suite à une augmentation des enzymes hépatiques.

Il n'a pas été rapporté d'évènement indésirable grave lié au traitement ni de décès. Cependant, 15 patients ont eu un évènement indésirable lié au traitement.

Les évènements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés étaient les troubles gastro-intestinaux, l'hyperpigmentation de la peau, la fatigue, les douleurs au point d'injection et les troubles de l'érection.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable » dans l'indication thérapeutique « 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 ».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice