

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 10 mg de setmélanotide.

Chaque flacon contient 10 mg de setmélanotide dans 1 ml de solution injectable.

Excipient à effet notoire : 1 ml de solution contient 10 mg d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

Solution transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement colorée.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

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.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

La prise d'IMCIVREE doit être prescrite et surveillée par des médecins spécialistes des obésités rares d'étiologie génétique ou lésionnelle.

##### Posologie

*Population adulte et enfants âgés de 12 ans et plus*

Pour les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, les recommandations pour l'augmentation de la dose présentées dans le tableau 1 doivent être suivies.

**Tableau 1 : Augmentation de la dose chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus**

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

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

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

*Population pédiatrique (enfants âgés de 6 à < 12 ans)*

Pour les patients âgés de 6 à < 12 ans, les recommandations pour l'augmentation de la dose présentées dans le tableau 2 doivent être suivies.

**Tableau 2 : Augmentation de la dose pour les enfants âgés de 6 à < 12 ans**

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
---------	------------------	-------------------

Semaine 1	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 2 (si la dose de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée)	1 mg une fois par jour	0,1 ml une fois par jour
Semaine 3 (si la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée)	2 mg une fois par jour	0,2 ml une fois par jour
Semaine 4 et suivantes (si la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée)	3 mg une fois par jour	0,3 ml une fois par jour

Si la dose initiale de 0,5 mg n'est pas tolérée, réduire à 0,25 mg (0,025 ml) une fois par jour. Si la dose de 0,5 mg une fois par jour est tolérée, augmenter à 1 mg une fois par jour et poursuivre l'augmentation de la dose.

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

Le médecin qui prescrit le traitement doit régulièrement évaluer la réponse au traitement par setmélanotide. Chez les enfants en période de croissance, il convient d'évaluer les répercussions de la perte de poids sur la croissance et la maturation (voir rubrique 4.4).

La perte de poids et le contrôle de la faim obtenus avec setmélanotide peuvent être maintenus tant que le traitement se poursuit sans interruption. Si le traitement est arrêté ou si l'observance du schéma posologique n'est pas maintenue, les symptômes de l'obésité et/ou la faim associée à l'obésité hypothalamique réapparaîtront.

#### *Dose oubliée*

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre son traitement en injectant la dose suivante à l'heure prévue.

#### Populations spécifiques

##### Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2).

Setmélanotide ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale.

##### Insuffisance hépatique

Setmélanotide n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Setmélanotide ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance hépatique.

##### Population pédiatrique (< 6 ans)

La sécurité et l'efficacité de setmélanotide chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### Sujets âgés

Bien qu'il n'ait pas été observé de différences apparentes liées à l'âge, les données obtenues chez les patients âgés ne sont pas suffisantes pour permettre de déterminer si ces patients répondent différemment des patients plus jeunes. Il n'existe pas de données indiquant que des précautions particulières sont nécessaires pour le traitement de la population âgée (voir rubrique 5.2).

#### **Mode d'administration**

Pour administration par voie sous-cutanée.

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

Setmélanotide doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, en changeant de zone abdominale chaque jour.

Avant l'initiation du traitement, le professionnel de la santé doit former les patients à la technique d'injection appropriée afin de réduire les risques d'erreurs d'administration, telles que les piqûres d'aiguille ou l'administration d'une dose incomplète. Des instructions complètes pour l'administration accompagnées d'illustrations figurent dans la notice.

Setmélanotide doit être administré à l'aide de seringues et d'aiguilles du volume et de la taille indiqués dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Volume de la seringue pour injection et taille de l'aiguille en fonction de la dose de setmélanotide**

Dose de setmélanotide	Seringue	Diamètre et longueur de l'aiguille
Pour la dose de : 0,25 mg (0,025 ml ou 2,5 unités) une fois par jour	Seringue de 0,3 ml avec graduations de 0,5 (1/2) unité	29 à 31 G Aiguille de 6 à 13 mm
Pour les doses de : 0,5 mg à 3 mg (0,05 ml à 0,3 ml) une fois par jour	Seringue de 1 ml avec graduations de 0,01 ml	28 à 30 G Aiguille de 6 à 13 mm

Voir la rubrique 6.6 pour les instructions de manipulation d'IMCIVREE.

### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

Diagnostic de troubles psychiatriques graves (par exemple, schizophrénie, trouble bipolaire, trouble de la personnalité) ou de troubles dépressifs majeurs au cours des deux dernières années ;

Résultats dermatologiques significatifs relatifs à un mélanome ou à des lésions cutanées pré-mélanome (à l'exclusion des lésions basales ou squameuses non invasives) ;

Antécédents ou antécédents familiaux proches (parents ou frères et sœurs) de cancer de la peau ou de mélanome (à l'exclusion des lésions basales ou épidermoïdes non invasives et infiltrantes).

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Surveillance de la peau

Compte tenu de ses effets pharmacologiques, setmélanotide peut provoquer une augmentation générale de la pigmentation de la peau et l'assombrissement des nævus préexistants (voir rubriques 4.8 et 5.1). Des examens cutanés complets doivent être effectués tous les ans afin de surveiller les lésions pigmentaires cutanées préexistantes et nouvelles, avant et pendant le traitement par setmélanotide.

#### Surveillance de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle

Chez les patients traités par setmélanotide, la fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées lors de chaque visite médicale (au moins tous les 6 mois) dans le cadre de la routine clinique.

#### Érection pénienne prolongée

Des érections pénienes spontanées ont été signalées dans les études cliniques impliquant setmélanotide (voir la rubrique 4.8). Il convient d'indiquer aux patients présentant une érection pénienne de plus de 4 heures de se rendre aux urgences pour le traitement potentiel d'un priapisme.

#### Dépression

Dans les études cliniques, des cas de dépression ont été signalés parmi les patients traités par setmélanotide (voir la rubrique 4.8).

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.

#### Population pédiatrique

Le médecin qui prescrit le traitement doit régulièrement évaluer la réponse au traitement par setmélanotide. 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.

### **Excipients**

#### *Alcool benzylique*

Ce médicament contient 10 mg d'alcool benzylique par ml. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Il convient d'informer les patientes enceintes ou allaitantes des risques potentiellement liés à l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler avec le temps et entraîner une acidose métabolique.

Compte tenu des risques potentiellement liés à l'alcool benzylique qui peut s'accumuler avec le temps et entraîner une acidose métabolique, il convient de faire montre de prudence lors de l'administration de ce médicament aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (voir aussi la rubrique 4.2).

#### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement exempt de sodium.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Les études in vitro ont montré que setmélanotide possède un faible potentiel d'interactions pharmacocinétiques liées aux transporteurs du cytochrome P450 (CYP) et à la fixation protéique dans le plasma.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de setmélanotide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la reproduction. Toutefois, l'administration de setmélanotide aux lapines en gestation a entraîné une diminution de la consommation alimentaire chez la mère, ce qui a eu des répercussions sur l'embryon et le fœtus (voir la rubrique 5.3).

Par précaution, le traitement par IMCIVREE ne doit pas être initié pendant la grossesse ou en essayant de débiter une grossesse, car la perte de poids pendant la grossesse peut être néfaste pour le fœtus.

Si une patiente traitée par setmélanotide a atteint un poids stable et débute une grossesse, il convient d'envisager de poursuivre le traitement, car les données non cliniques ne mettent pas en évidence de tératogénicité. Si une patiente traitée par setmélanotide continue à perdre du poids et débute une grossesse, il convient soit d'interrompre le traitement, soit de réduire la dose, tout en surveillant la prise de poids recommandée pendant la grossesse. Le médecin traitant doit étroitement surveiller le poids des patientes enceintes traitées par setmélanotide.

Il convient d'informer les patientes enceintes des risques potentiellement liés à l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4)

### **Allaitement**

On ignore si setmélanotide est excrété dans le lait maternel. Une étude non clinique a montré que setmélanotide est excrété dans le lait des rates allaitantes. Aucune concentration quantifiable de setmélanotide n'a été détectée dans le plasma des chiots allaités (voir la rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par IMCIVREE en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Il convient d'informer les patientes allaitantes des risques potentiellement liés à l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4)

### **Fertilité**

Il n'existe pas de données concernant les effets de setmélanotide sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

IMCIVREE a très peu d'effet, voire aucun effet, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

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

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques sont énumérés ci-dessous par classe d'organes et par fréquence, conformément à la convention MedDRA en matière de fréquence, définis comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tableau 4 : Effets indésirables**

Classification MedDRA par classe d'organe	Fréquence		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperpigmentation cutanée	Prurit, sécheresse cutanée, hyperhidrose, altération de la couleur cutanée, lésion de la peau, alopecie	Éphélides, érythème, rash, strie cutanée, changement de couleur des cheveux ou des poils, lentigo, macule, kyste dermique, dermatite, troubles unguéaux, altération de la couleur unguéale, rash papuleux
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection	Fatigue, asthénie, douleur	Douleur thoracique, intolérance à la température, prurit au site d'application, frissons, sensation de froid, sensation de chaud
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissement	Diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, gêne abdominale	Décoloration des gencives, distension abdominale, hypersécrétion salivaire, flatulences, reflux gastro-œsophagien
Affections du système nerveux	Maux de tête	Étourdissements	Somnolence, hyperesthésie, migraine, parosmie, dysgueusie, anxiété, humeur modifiée
Affections des organes de reproduction et du sein	Érection spontanée	Érection augmentée, trouble de l'excitation sexuelle, augmentation de la libido	Libido perturbée chez les femmes, gêne génitale, troubles génitaux chez la femme, hyperesthésie génitale, trouble de l'éjaculation, diminution de la libido

Classification MedDRA par classe d'organe	Fréquence		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques		Dépression, insomnie	Humeur dépressive, troubles du sommeil, cauchemar
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)		Nævus mélanocytaire	Nævus dysplasique, nævus oculaire
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Dorsalgie, myalgie, spasmes musculaires, extrémités douloureuses	Arthralgie, douleur thoracique musculo-squelettique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bâillements, toux, rhinorrhée
Affections oculaires			Décoloration sclérale, ictère oculaire
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges	

### **Description de certains effets indésirables**

#### *Réactions au site d'injection*

45 % des patients traités par setmélanotide ont présenté des réactions au site d'injection. Les réactions au site d'injection les plus fréquentes ont été : érythème au site d'injection (27 %), prurit au site d'injection (21 %), induration au site d'injection (13 %) et douleur au site d'injection (13 %). Ces réactions étaient généralement légères et de courte durée, elles n'ont pas progressé ni entraîné d'interruption du traitement. Les réactions au site d'injection comprennent : érythème, prurit, œdème, douleur, induration, ecchymose, réaction, gonflement, hémorragie, hypersensibilité, hématome, nodule, décoloration, érosion, inflammation, irritation, sensation de chaleur, atrophie, gêne, sécheresse, masse, hypertrophie, éruption cutanée, cicatrice, abcès et urticaire.

#### *Hyperpigmentation*

56 % des patients traités par setmélanotide ont présenté un assombrissement de la peau. Cet effet s'est généralement déclaré dans les 2 à 3 semaines suivant le début du traitement, s'est poursuivi pendant toute sa durée et a disparu après son interruption. Cet assombrissement de la peau est mécanique et résulte de la stimulation du récepteur de MC1. Les troubles d'hyperpigmentation comprennent : hyperpigmentation cutanée, décoloration cutanée, éphélides, modification de la couleur des cheveux, lentigo, macule, décoloration des ongles, mélanodermie, troubles de la pigmentation, hypopigmentation cutanée, lentigo solaire, acanthose nigricans, taches café au lait, hyperplasie mélanocytaire, nævus mélanocytaire, pigmentation des ongles, décoloration gingivale, pigmentation des lèvres, décoloration de la langue, hyperpigmentation gingivale, décoloration de la muqueuse buccale et nævus oculaire.

#### *Troubles gastro-intestinaux*

Des nausées et des vomissements ont été signalés chez, respectivement, 31 % et 12 % des patients traités par setmélanotide. Les nausées et vomissements sont généralement survenus au début du traitement (au cours du premiers mois), ont été d'intensité légère et n'ont pas entraîné l'interruption du traitement. Ces effets étaient transitoires et ne se sont pas répercutés sur l'observance des injections quotidiennes recommandées.

#### *Érections péniennes*

Des érections péniennes spontanées et une augmentation des érections ont été signalées chez respectivement 20 % et 8 % des patients traités par setmélanotide ; aucun de ces patients n'a signalé d'érections prolongées (supérieures à 4 heures) ayant nécessité un avis médical d'urgence (voir la rubrique 4.4). Il est possible que cet effet soit provoqué par la stimulation nerveuse du récepteur de la mélanocortine 4 (MC4).

## **Immunogénicité**

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, il est possible que les patients développent des anticorps suite au traitement par setmélanotide. Aucun déclin rapide dans les concentrations de setmélanotide, pouvant suggérer la présence d'anticorps anti-médicament, n'a été observé. Dans les études cliniques (RM-493-012 et RM-493-015), le taux de patients adultes et pédiatriques atteints de déficit en POMC ou LEPR, qui ont été positifs aux anticorps au setmélanotide, était de 68 % (19 sur 28), tandis que 32 % ont été testés négatifs. Chez les 68 % de patients testés positifs aux anticorps au setmélanotide, le test de confirmation n'a pas été concluant.

Environ 13 % des patients adultes et pédiatriques atteints de déficit en LEPR (3 patients) ont été confirmés positifs aux anticorps contre l'alpha-MSH, classés comme non persistants et de faible titre. Sur ces 3 patients (13 %), 2 ont été testés positifs suite au traitement par IMCIVREE et 1 a été testé positif avant le traitement. La présence d'anticorps contre l'alpha-MSH n'a été confirmée chez aucun patient atteint de déficit en POMC.

Chez un patient pédiatrique atteint du SBB âgé de 12 ans ou plus, la positivité pour les anticorps anti-setmélanotide avec un très faible titre a été confirmée.

## **Population pédiatrique**

Un total de 112 patients pédiatriques (n = 26 pour la tranche d'âge 6 à < 12 ans, n=86 pour la tranche d'âge 12 à < 18 ans) ont été exposés au setmélanotide, dont 14 patients pédiatriques atteints d'obésité par déficit en POMC ou LEPR ayant participé aux études cliniques pivots (n = 6 pour la tranche d'âge 6 à < 12 ans, n=8 pour la tranche d'âge 12 à < 18 ans) et 28 patients pédiatriques atteints du SBB (n = 8 pour la tranche d'âge 6 à < 12 ans, n = 20 pour la tranche d'âge 12 à < 18 ans). La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables étaient similaires dans la population adulte et dans la population pédiatrique.

## **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

## **4.9. Surdosage**

Les symptômes du surdosage de setmélanotide peuvent comprendre des nausées et une érection pénienne. En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié, selon les symptômes et signes cliniques présentés par le patient. En cas de surdosage, il convient de surveiller régulièrement la pression artérielle et la fréquence cardiaque pendant 48 heures ou aussi longtemps que cela est cliniquement pertinent.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : médicaments contre l'obésité à action centrale, code ATC : A08AA12.**

#### **Mécanisme d'action**

Setmélanotide est un agoniste sélectif du récepteur de MC4. Les récepteurs de MC4, qui se trouvent dans le cerveau, jouent un rôle dans la régulation de la faim et de la satiété ainsi que dans la dépense énergétique. En cas de forme génétique d'obésité associée à une activation insuffisante du récepteur de MC4, setmélanotide pourrait rétablir l'activité de la voie du récepteur MC4 de manière à réduire la faim et favoriser la perte de poids par la réduction de l'apport calorique et l'augmentation de la dépense énergétique.

#### **Effets pharmacodynamiques**

##### *Pigmentation cutanée*

Setmélanotide est un agoniste sélectif du récepteur de MC4, avec moins d'activité au niveau du récepteur de la mélanocortine 1 (MC1). Le récepteur de MC1 est exprimé sur les mélanocytes. Son

activation provoque l'accumulation de mélanine et l'augmentation de la pigmentation cutanée, indépendamment du rayonnement ultraviolet (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

## **Efficacité et sécurité clinique**

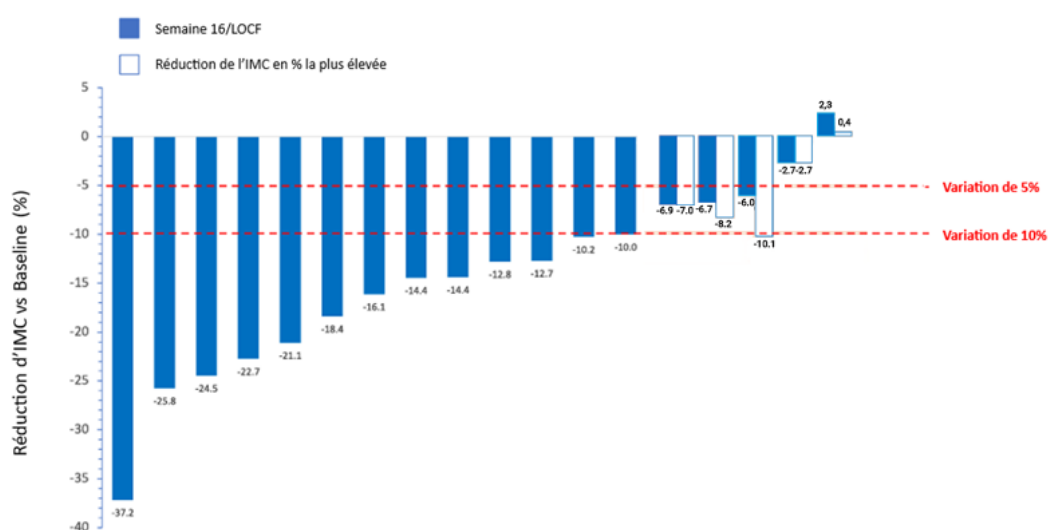
### *Étude RM-493-030*

La sécurité et l'efficacité de setmélanotide sur la perte de poids dans une population atteinte d'obésité hypothalamique lésionnelle provoquée par des tumeurs ou une intervention chirurgicale (77,8 % craniopharyngiome, 5,6 % astrocytome, 16,7 % hamartome) ont été évaluées dans une étude de phase II multicentrique en ouvert (16 semaines), la dose initiale étant fonction de l'âge et la dose étant augmentée jusqu'à une dose finale de 3,0 mg une fois par jour. Dix-huit patients âgés de 6 à 24 ans ont été inclus et traités. Les patients inclus âgés de  $\geq 18$  ans ( $n = 5$ ) avaient un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> et ceux âgés de 6 à  $< 18$  ans ( $n = 13$ ) avaient un IMC  $\geq 95^{\text{e}}$  percentile.

Les patients plus âgés ( $\geq 16$  ans) ont bénéficié d'une seule augmentation de la dose, avec une dose initiale de 2 mg de setmélanotide/jour pendant ~14 jours, augmentée ensuite à 3 mg/jour pour le reste de l'étude. Les patients âgés de  $< 16$  ans ont bénéficié d'une augmentation de la dose en 2 étapes, avec une dose initiale de 1 mg/jour pendant ~14 jours, suivie d'une dose de 2 mg/jour pendant 14 jours supplémentaires, augmentée ensuite à 3 mg/jour pour le reste de l'étude.

Le traitement par setmélanotide pendant 16 semaines a entraîné des diminutions importantes de l'IMC, du poids corporel et de la faim. Seize des 18 (89 %) patients inclus ont satisfait le critère principal de réduction de l'IMC d'au moins 5 % et 13 des 18 (72 %) patients inclus ont présenté une réduction de l'IMC  $\geq 10$  % à 16 semaines ou avant (Figure 3). Dans l'ensemble, les participants ont présenté une diminution moyenne de l'IMC de -5,46 kg/m<sup>2</sup> (-14,9 % ; tableau 21) et une diminution moyenne du poids corporel de 12,65 kg (12,98 %) à 16 semaines.

**Figure 1 : Diagramme en cascade de la variation de l'IMC en pourcentage à la semaine 16 par rapport à l'inclusion (tous les patients)**



Les données résumées sur l'IMC entre l'inclusion et la semaine 16 pour la population complète d'analyse pour tous les âges sont présentées dans le tableau 5.

Parmi les 13 patients âgés de 6 à  $< 18$  ans, tous ont obtenu des réductions des Z-scores d'IMC, avec une diminution moyenne du Z-score d'IMC de -1,28 (tableau 6). Ce résultat est bien supérieur (d'un facteur 6) au seuil de 0,2 unité pour une variation cliniquement significative et 12 des 13 patients de ce groupe d'âge (92,3 %) ont dépassé ce seuil de 0,2 unité.

**Tableau 5 : Variation de l'IMC (kg/m<sup>2</sup>) entre l'inclusion et la semaine 16 du traitement pour tous les âges (population complète d'analyse)**

Visite	Paramètre	Statistique	Total (N = 18)
--------	-----------	-------------	----------------



Visite	Paramètre	Statistique	Total (N = 18)
Inclusion	Valeur réelle	N	18
		Moyenne (ET)	38,04 (6,49)
		IC à 90 %	35,38 ; 40,70
		Médiane	39,26
		Min, max	22,9 ; 50,3
Semaine 16	Valeur réelle	N	17
		Moyenne (ET)	32,34 (7,11)
		IC à 90 %	29,33 ; 35,35
		Médiane	32,55
		Min, max	14,4 ; 45,3
	Variation par rapport à l'inclusion	N	17
		Moyenne (ET)	-5,46 (3,21)
		IC à 90 %	-6,82 ; -4,10
		Médiane	-5,09
		Min, max	-9,7 ; 1,0
	Variation en pourcentage par rapport à l'inclusion	N	17
		Moyenne (ET)	-14,91 (9,57)
		IC à 90 %	-18,96 ; -10,85
		Médiane	-14,39
		Min, max	-37,2 ; 2,3

Abréviations : IMC = indice de masse corporelle ; IC = intervalle de confiance ; FAS = population complète d'analyse ; ET = écart type.

Remarque 1 : l'IMC a été mesuré en triplicat. L'IMC a été agrégé dans chaque fenêtre de visite pour l'analyse.

Remarque 2 : l'inclusion est définie comme la mesure la plus récente avant la première administration du médicament à l'étude.

Source : RM-493-030 Tableau 14.2.10.1

**Tableau 6 : Résumé du Z-score d'IMC et variation par rapport à l'inclusion lors de chaque visite chez les patients âgés de 6 à < 18 ans**

Visite	Paramètre	Statistique	Total (N = 13)
Inclusion	Valeur réelle	N	13
		Moyenne (ET)	3,94 (0,91)
		Médiane	3,70
		Min, max	2,45 ; 5,71
Semaine 16	Valeur réelle	N	13

Visite	Paramètre	Statistique	Total (N = 13)
		Moyenne (ET)	2,66 (1,26)
		Médiane	2,81
		Min, max	-0,88 ; 4,25
	Variation par rapport à l'inclusion	N	13
		Moyenne (ET)	-1,28 (1,04)
		Médiane	-1,14
		Min, max	-4,41 ; -0,16
Remarque : la courbe de croissance de référence de l'OMS 2007 a été utilisée pour calculer le Z-score d'IMC d'un sujet.			
Source : RM-493-030 Tableau 14.2.13.2			

#### Traitement à plus long terme

Les patients terminant l'étude de 16 semaines étaient ensuite éligibles pour l'inclusion dans une étude d'extension en cours (RM-493-022). Au 1<sup>er</sup> avril 2023, 13 des 14 patients avaient terminé au moins 48 semaines de traitement cumulé sur l'étude index et l'étude d'extension.

#### Population pédiatrique

Dans les études cliniques, 42 des patients traités par setmélanotide étaient âgés de 6 à 17 ans à l'inclusion (14 patients atteints de déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR et 28 patients atteints du SBB). Dans l'ensemble, l'efficacité et la sécurité chez les jeunes étaient similaires à celles constatées chez les patients plus âgés. Des diminutions significatives de l'IMC ont été relevées. Chez les patients qui n'avaient pas terminé leur croissance, une progression adaptée du développement pubertaire et une augmentation de la taille ont été observées pendant la période d'étude.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec setmélanotide dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des troubles de l'appétit et des troubles généraux de la nutrition (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Données de tolérance issues de l'étude RM-493-030 :

Le profil de sécurité observé dans cette étude était conforme à celui observé avec setmélanotide dans des essais cliniques antérieurs chez des patients atteints d'obésité liée au syndrome de Bartdet-Biedl ou liée au déficit biallélique en POMC, PCSK1 ou LEPR ; aucun nouveau problème de sécurité n'a été décelé dans cette étude. Aucun décès ou autre EIG lié au setmélanotide n'a été signalé,

Deux patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement qui ont conduit à l'arrêt du médicament à l'étude et à l'interruption de l'étude. L'un d'entre eux a présenté un effet indésirable lié au setmélanotide d'hyperpigmentation cutanée dont la sévérité a été jugée modérée ; l'autre a présenté un effet indésirable lié au traitement avec augmentation des enzymes hépatiques dont la sévérité a également été jugée modérée.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les  $C_{max,ss}$ ,  $ASC_{tau}$ , et concentration résiduelle moyennes de setmélanotide à l'état stable pour une dose de 3 mg administrée par voie sous-cutanée à des volontaires avec obésité commune autrement sains (N = 6) une fois par jour pendant 12 semaines étaient respectivement de 37,9 ng/ml, 495 h\*ng/ml et 6,77 ng/ml. Les concentrations plasmatiques à l'état stable de setmélanotide ont été atteintes dans les 2 jours avec une administration quotidienne de 1-3 mg de setmélanotide. L'accumulation de setmélanotide dans la circulation générale au cours de l'administration une fois par jour pendant 12 semaines était d'environ 30 %. Les ASC et  $C_{max}$  de setmélanotide ont augmenté de manière proportionnelle suite à une administration sous-cutanée de doses multiples dans la gamme posologique proposée (1-3 mg).

Un modèle PK en population composée de 120 patients répartis dans 8 études, menées chez des volontaires obèses autrement sains ou des patients atteints d'obésité à composante génétique rare, a été proposé. La population de l'étude comptait 51 hommes et 69 femmes, âgés de 10 à 65 ans et pesant de 55,9 à 209 kg. Quatre enfants âgés de 10 à < 12 ans et 19 adolescents âgés de 12 à < 17 ans ont été inclus à l'ensemble de données. 29 volontaires avec obésité commune autrement sains ont été inclus aux études, ainsi que 91 patients atteints d'obésité à composante génétique rare.

### **Absorption**

Après injection sous-cutanée de setmélanotide, les concentrations plasmatiques de setmélanotide à l'état stable ont lentement augmenté, jusqu'à atteindre leur maximum à un t<sub>max</sub> médian de 8,0 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue de setmélanotide après administration sous-cutanée n'a pas encore été étudiée chez l'homme. La variabilité interindividuelle (CV%) dans le modèle PK en population était de 28,7 % (CL/F) et la variabilité intra-individuelle était de 27,6 %.

La PK de setmélanotide chez les patients atteints du SBB était comparable à celle observée dans la population de patients atteints de déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR, ce qui semble indiquer que la pathologie seule n'a pas d'effet sur la PK de setmélanotide.

### **Distribution**

Le volume apparent moyen de distribution de setmélanotide après administration sous-cutanée de 3 mg une fois par jour a été estimé à 48,7 L sur la base du modèle PK en population. La fixation de setmélanotide aux protéines plasmatiques humaines est de 79,1 %.

Les expériences in vitro indiquent que setmélanotide ne constitue pas un substrat pour OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 ou OCT2.

Les données in vitro indiquent qu'il est hautement improbable que setmélanotide constitue un substrat pour la P-gp ou la BCRP.

### **Biotransformation**

Il est apparu que setmélanotide n'était pas métabolisé par les microsomes hépatiques, les hépatocytes ou les microsomes rénaux chez le rat, le singe et l'humain.

### **Élimination**

La demi-vie d'élimination effective (t<sub>1/2</sub>) de setmélanotide était d'environ 11 heures. La clairance apparente totale de setmélanotide à l'état stable après administration sous-cutanée de 3 mg une fois par jour a été estimée à 4,86 L/h sur la base du modèle PK en population.

Environ 39 % de la dose de setmélanotide administré était excrétée en l'état avec les urines au cours de l'intervalle posologique de 24 heures après administration sous-cutanée de 3 mg une fois par jour.

### **Linéarité/non-linéarité**

Les ASC et C<sub>max</sub> de setmélanotide ont augmenté de manière à peu près linéaire suite à une administration sous-cutanée de doses multiples dans la gamme posologique proposée (1-3 mg).

### **Populations spécifiques**

#### *Population pédiatrique*

Setmélanotide a été évalué chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 17 ans). Les simulations réalisées à partir des analyses PK en population suggèrent une exposition légèrement accrue chez les patients les plus jeunes (dont le poids est également moins important) et justifient le schéma posologique proposé pour les patients âgés de 6 ans et plus.

#### *Personnes âgées*

Les données disponibles dans un petit échantillon de patients âgés n'indiquent pas de modifications notables de l'exposition à setmélanotide avec l'avancement en âge. Cependant, ces données sont trop limitées pour permettre de tirer des conclusions définitives.

#### *Insuffisance rénale*

L'analyse pharmacocinétique a montré une diminution de la clairance (CL/F) de respectivement 12 %, 26 % et 49 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

#### *Insuffisance hépatique*

Setmélanotide est stable dans les hépatocytes de l'homme, du rat et du singe ; aucune étude n'a donc été conduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. IMCRIVEE ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère.

#### *Poids corporel*

La CL/F de setmélanotide variait selon le poids corporel d'après une relation allométrique fixe.

#### *Sexe*

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de setmélanotide n'a été observée sur la base du sexe.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie, de génotoxicité, de cancérogenèse, de fertilité, de tératogénicité ou de développement postnatal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de la reproduction et du développement chez le lapin a révélé une augmentation de la résorption embryofœtale et des fausses couches post-implantation chez les lapines gestantes traitées par setmélanotide. Ces effets ont été attribués aux réductions extrêmes dans la consommation alimentaire des mères, provoquée par l'activité pharmacodynamique principale de setmélanotide. Ces réductions de la consommation alimentaire et les pertes embryofœtales associées n'ont pas été observées dans le cadre d'une étude de la reproduction et du développement menée chez le rat. Aucun effet tératogène n'a été observé, pour aucune des deux espèces.

Des quantités de setmélanotide en concentration proportionnelle à la dose administrée ont été observées dans le lait 2 heures après l'injection sous-cutanée lors de la phase pré-sevrage, dans le cadre d'une étude de développement pré- et postnatal menée chez le rat. Aucune concentration quantifiable de setmélanotide n'a été détectée dans le plasma des chiots allaités, quelle que soit la dose administrée.

Contrairement aux primates, des effets cardiovasculaires variables, tels qu'une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, ont été observés chez le rat et le cobaye. La raison sous-jacente à ces différences entre les espèces demeure peu claire. Chez le rat, les effets dose-dépendants de setmélanotide sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle étaient liés à une augmentation du tonus sympathique ; ces effets ont progressivement diminué avec l'administration répétée de doses quotidiennes.

Une vacuolisation cytoplasmique minime, liée à l'excipient mPEG-DSPE, a été observée dans le plexus choroïde suite à une administration chronique chez le rat adulte et le singe. La vacuolisation du plexus choroïde n'a pas été observée chez les rats juvéniles, traités par setmélanotide/mPEG-DSPE du jour 7 après la naissance au jour 55, à 9,5 fois la dose humaine de mPEG-DSPE dans 3 mg de setmélanotide calculée par mg/m<sup>2</sup>/jour.

Les données de carcinogénicité disponibles chez les souris Tg.rasH2 indiquent que setmélanotide/mPEG-DSPE ne présente pas de risque de carcinogénicité pour les patients, avec une marge de sécurité de 17 pour setmélanotide sur la base de l'ASC et une marge posologique de 16 pour le mPEG-DSPE, calculée par mg/m<sup>2</sup>/jour, à la dose clinique de 3 mg/jour. Compte tenu de l'absence d'inquiétude liée à la carcinogénicité exprimée par les données cliniques et non-cliniques disponibles pour setmélanotide, aucune étude de carcinogénicité de 2 ans n'a été menée chez le rat.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Sel de sodium N-(carbonyle-méthoxypolyéthylène glycol 2000)-1,2-distéaroyl-glycéro-3-phosphoéthanolamine (mPEG-2000-DSPE)

Carmellose sodique

Mannitol

Phénol

Alcool benzylique

Edétate disodique

Eau pour préparations injectables

## **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans

*Après la première utilisation*

28 jours ou jusqu'à la date de péremption (l'échéance la plus courte faisant foi).

À conserver à une température inférieure à 30 °C.

La stabilité chimique et physique à l'utilisation est démontrée pendant 28 jours entre 2 et 30 °C.

D'un point de vue microbiologique, après ouverture, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum, à une température comprise entre 2° C et 30 °C. Toute autre durée et condition de conservation relève de la responsabilité de l'utilisateur.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Avant ouverture, les flacons peuvent être conservés à température ambiante à condition qu'elle ne dépasse pas 30° C, pendant 30 jours au maximum.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon multidose en verre transparent 2R de type I avec un bouchon en bromobutyle et un capuchon d'aluminium.

Emballages de :

- 1 flacon multidose.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Retirer IMCIVREE du réfrigérateur environ 15 minutes avant administration. Les patients peuvent aussi réchauffer le produit avant de l'utiliser en faisant doucement rouler le flacon entre les paumes de leurs mains pendant 60 secondes.

Inspecter IMCIVREE avant chaque injection ; la solution ne doit pas être utilisée si elle est opaque ou si elle contient des particules.

En cas d'exposition à une température > 30° C, jeter IMCIVREE au rebut et ne pas l'utiliser.

Afin de prévenir une possible contamination, toujours utiliser une nouvelle seringue pour chaque injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

**RHYTHM PHARMACEUTICALS NETHERLANDS B.V.**

RADARWEG 29,  
1043NX AMSTERDAM,  
PAYS-BAS

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE**

- CIP 34009 302 365 6 7 : flacon(s) multidose(s) en verre de 1 ml.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 27 juillet 2023

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

19 juillet 2023

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en endocrinologie, diabétologie, nutrition et pédiatrie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.