

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

IMCIVREE 10 mg/mL, solution injectable : CIS 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 DE RENOUVELLEMENT 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 de renouvellement : le 01/07/2025, complétée les 24/07/2025, 29/07/2025, 04/09/2025, 29/10/2025, 16/12/2025 et le 08/01/2026 ;

Nom du demandeur : PHARMA BLUE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : IMCIVREE 10 mg/mL, solution injectable

DCI/nom de code : Setmélanotide

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : 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 rendu conformément à l'article R. 5121-69-4 III :

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

« 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. »

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.

Directeur Europe et Innovation

Vincent Gazin, Directeur Adjoint Europe et Innovation

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

APAC_AAP_FOR07 v01

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.

Conformément aux dispositions de l'article R. 5121-69-4 du code précité, l'autorisation d'accès précoce peut être renouvelée dans les mêmes conditions.

La spécialité pharmaceutique IMCIVREE 10 mg/mL, solution injectable (Setmélanotide) dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis le 16 juillet 2021 dans l'indication suivante : « 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 ».

Une demande d'extension de l'AMM dans l'indication de la présente demande de renouvellement d'accès précoce est en cours d'évaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA).

A l'appui de cette demande de renouvellement d'accès précoce, le demandeur a déposé un rapport de synthèse portant sur la période du 27 novembre 2024 au 07 juillet 2025 dans l'indication suivie pour la présentation des données cliniques ainsi que sur la période du 08 octobre 2024 au 07 juillet 2025 pour la présentation des données de pharmacovigilance concernant toutes les indications. Aucun signal avéré n'a été identifié.

De plus, le demandeur a déposé les résultats de l'étude RM-493-040 désormais disponibles. Il s'agit d'un essai de phase 3 en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du setmélanotide chez les patients atteints d'obésité hypothalamique acquise.

Dans cette étude portant sur 120 patients, le critère primaire d'efficacité était la réduction statistiquement significative ($p < 0,0001$) et cliniquement pertinente de l'IMC par rapport aux patients traités par placebo.

Ainsi, au début de l'étude, les patients des deux groupes de traitement présentaient un IMC moyen $> 35 \text{ kg/m}^2$, correspondant à une obésité de classe 2. Après 52 semaines de traitement par setmélanotide, l'IMC moyen ajusté a diminué de -16,51 %. En revanche, le traitement par placebo a entraîné une augmentation de 3,32 % de l'IMC moyen ajusté, ce qui donne un effet de traitement corrigé par rapport au placebo (différence LSM) de -19,83 %.

De plus, après 52 semaines à dose thérapeutique, l'IMC moyen réel des patients traités par setmélanotide était de 29,58, ce qui les classe dans la catégorie du surpoids, tandis que l'IMC moyen des patients sous placebo était de 38,08, correspondant toujours à une obésité de classe 2. Cela confirme la pertinence clinique des effets observés et une réduction des risques pour la santé à long terme.

De même, la réduction des scores de faim (en particulier « la faim la plus intense ») a été évaluée à l'aide du questionnaire quotidien sur la faim, qui a été validé dans le cadre de troubles antérieurs de la voie MC4R. Une réduction de 1 à 2 points sur cette échelle est considérée comme un changement significatif chez un patient. Ainsi la moyenne hebdomadaire des scores quotidiens de faim les plus intenses a été significativement réduite ($p = 0,0086$) dans le groupe traité par setmélanotide (-2,73) par rapport au groupe sous placebo (-1,45).

De plus, les patients âgés de 12 ans ou plus ont connu une réduction moyenne des scores de faim de 2.68 points contre 1.24 dans le groupe placebo dépassant ce seuil et indiquant une amélioration substantielle de l'hyperphagie.

Les réductions du tour de taille (-11.58 cm) et les améliorations des scores de qualité de vie (comme IWQOL-Lite et IWQOL-Kids) confirment l'impact clinique du traitement. Le tour de taille est un marqueur de substitution

reconnu du risque cardiométabolique et les réductions supérieures à 5 % sont considérées comme cliniquement pertinentes (Ross et al. Nat Rev Endocrinol, 2020).

Compte tenu de ce qui précède, le bénéfice de cet AAP demeure fortement présumé pour les mêmes motifs que ceux contenus dans l'avis en date du 03/10/2024 ([Haute Autorité de Santé - IMCIVREE \(setmélanotide\) - Obésité](#)).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ainsi que la notice ont été modifiés en accord avec ces nouvelles données.