

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 de 1 mg une fois par jour est bien tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose selon le tableau ci-dessus.

Si la dose initiale de 1 mg n'est pas bien tolérée, réduire à 0,5 mg (0,05 mL) une fois par jour pendant une semaine. Puis si cette dose réduite de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée, passer à la dose de 1 mg une fois par jour pendant la semaine suivante et ainsi de suite selon la bonne tolérance de la dose.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si cette dose réduite est bien tolérée, reprendre l'augmentation de la dose selon les paliers du tableau ci-dessus.

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 de 0,5 mg une fois par jour est bien tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose selon le tableau ci-dessus.

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 pendant une semaine. Puis si cette dose réduite de 0,25 mg une fois par jour est bien tolérée, passer à la dose de 0,5 mg une fois par jour pendant la semaine suivante et ainsi de suite selon la bonne tolérance de la dose.

Après la dose initiale, si une dose suivante n'est pas tolérée, réduire la dose au palier immédiatement inférieur. Si cette dose réduite est bien tolérée, reprendre l'augmentation de la dose selon les paliers du tableau ci-dessus.

Le médecin prescripteur du 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 dans le cadre de l'indication indiquée sous 4.1.

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)

Les données de sécurité et d'efficacité disponibles pour les patients atteints d'obésité due à une lésion confirmée de l'hypothalamus, âgés de moins de 6 ans sont très limitées.

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 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 incrémentations de 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 incrémentations de 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.

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 péniennes 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.

Patients atteints d'obésité hypothalamique acquise et de diabète insipide d'origine centrale

Les patients souffrant d'obésité hypothalamique acquise peuvent présenter des troubles associés tels qu'un diabète insipide d'origine centrale (DIC) / une déficience en arginine vasopressive (VAP), qui altère la régulation hydrique et augmente le risque d'hypernatrémie et de déplétion volémique. Chez les patients atteints d'obésité hypothalamique et de DIC/VAP concomitante, surveiller étroitement les taux sériques de sodium, l'équilibre hydrique et l'état d'hydratation, en particulier en cas de variations de poids corporel ou de l'apport alimentaire et hydrique, qui peuvent survenir en réponse au traitement par setmélanotide. Surveiller plus fréquemment pendant les périodes de diminution de l'apport oral, de maladie intercurrente ou de restriction calorique intensifiée. Ajuster les doses de traitements concomitants.

Patients atteints d'obésité hypothalamique acquise et d'insuffisance surrénale

Les patients souffrant d'obésité hypothalamique acquise peuvent présenter un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire sous-jacent, notamment une insuffisance surrénale secondaire due à une altération de la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope.

Evaluer la fonction surrénalienne avant d'instaurer un traitement par setmélanotide chez les patients ayant des antécédents de maladie hypothalamique ou hypophysaire. S'assurer que les patients présentant une insuffisance surrénalienne connue reçoivent un traitement de substitution glucocorticoïde adéquat avant d'instaurer un traitement par setmélanotide. Surveiller l'apparition de signes cliniques d'insuffisance surrénalienne, notamment fatigue, hypotension, hypoglycémie, nausées et troubles électrolytiques.

Chez les patients traités par setmélanotide, surveiller les médicaments concomitants qui pourraient être affectés par des changements du poids corporel, du métabolisme de base, des taux de cortisol ou de l'état nutritionnel. Ajuster les doses de ces médicaments selon les indications cliniques.

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 pouvant s'accumuler avec le temps et entraîner une acidose métabolique, il convient d'être prudent 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 setmélánotide 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 setmélánotide 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 setmélánotide 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 débuter une grossesse, car la perte de poids pendant la grossesse peut être néfaste pour le fœtus.

Si une patiente traitée par setmélánotide 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 d'effet tératogène. Si une patiente traitée par setmélánotide 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 setmélánotide.

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

Allaitement

On ignore si setmélánotide est excrété dans le lait maternel. Une étude non clinique a montré que setmélánotide est excrété dans le lait des rates allaitantes. Aucune concentration quantifiable de setmélánotide 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 d'acidose métabolique liés à l'alcool benzylique (voir rubrique 4.4)

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets de setmélánotide 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 (66 %), les réactions au site d'injection (45 %), les nausées (36 %) et les céphalées (19 %).

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	Troubles d'hyperpigmentation	Prurit, rash, sécheresse cutanée, lésion de la peau, alopécie	Erythème, lipodystrophie acquise, urticaire, exfoliation cutanée, modification de la couleur des cheveux, décoloration des ongles, acanthosis nigricans
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injectiona, fatigue	Asthénie, douleur	Intolérance à la température, frissons,
Affections gastro- intestinales	Nausées, vomissement	Diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse buccale, dyspepsie, constipation, reflux gastro-œsophagien, flatulence	Distension abdominale, gêne abdominale, hypersécrétion salivaire
Affections hépatobiliaires		Alanine aminotransférase augmentée	Aspartate aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée, gamma- glutamyltransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée
Affections du système nerveux	Maux de tête	Étourdissements	Somnolence, migraine, parosmie, dysgueusie,
Affections des organes de reproduction et du sein	Érection spontanée ^b , érection augmentée ^b	Gêne vulvovaginale ^c	Libido perturbée chez les femmes ^c , douleur génitale, gêne génitale, troubles génitaux chez la femme ^c , hyperesthésie génitale, dysménorrhée ^c
Affections psychiatriques		Dépression, Insomnie trouble de l'excitation sexuelle, augmentation de la libido	Troubles du sommeil, Cauchemar, diminution de la libido

Classification MedDRA par classe d'organe	Fréquence		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Nævus mélanocytaire		Nævus dysplasique,
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie, dorsalgie, myalgie	Douleur musculo-squelettique, spasmes musculaires, extrémités douloureuses, créatine phosphokinase sanguine augmentée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bâillements, Rhinorrhée, toux
Affections oculaires			Décoloration sclérale,
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Trouble de l'appétit, sensation de soif

a Termes regroupés (voir la rubrique « Description de certains effets indésirables » pour la liste complète des termes inclus).

b Effets exclusivement masculins

c Effets exclusivement féminins

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 (26 %), prurit au site d'injection (20 %), induration au site d'injection (15 %) et douleur au site d'injection (15 %). 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, gonflement, hémorragie, hypersensibilité, hématome, nodule, décoloration, irritation, sensation de chaleur, hypertrophie, masse et urticaire.

Troubles d'hyperpigmentation

66 % 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 la mélanocortine de type 1 (MC1). Les troubles d'hyperpigmentation comprennent : hyperpigmentation cutanée, décoloration cutanée, éphélides, lentigo, macule, mélanodermie, troubles de la pigmentation, lentigo solaire, acanthose nigricans, taches café au lait, pigmentation des ongles, pigmentation des lèvres, pigmentation de la langue, hyperpigmentation gingivale, décoloration des gencives et pigmentation buccale.

Troubles gastro-intestinaux

Des nausées et des vomissements ont été signalés chez, respectivement, 36 % et 17 % 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 pénienues

Des érections pénienues spontanées et une augmentation des érections ont été signalées chez respectivement 14 % et 13 % 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).

Population pédiatrique

Un total de 291 patients pédiatriques (n = 15 pour la tranche d'âge 2 à < 6 ans ; n = 98 pour la tranche d'âge 6 à < 12 ans, n=178 pour la tranche d'âge 12 à < 18 ans) ont été exposés au setmélanotide. 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 : préparations contre l'obésité, produits de régime exclus, 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 d'altération de la voie de signalisation du récepteur MC4 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

Obésité hypothalamique acquise

Étude 1 (RM-493-040)

La sécurité et l'efficacité de setmélanotide ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (jusqu'à 70 semaines) chez des patients âgés de 4 ans ou plus présentant un diagnostic d'obésité hypothalamique acquise due à une lésion ou une altération hypothalamique (indice de masse corporelle [IMC] $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ chez les adultes ; $\geq 95^{\text{ème}}$ percentile chez les enfants).

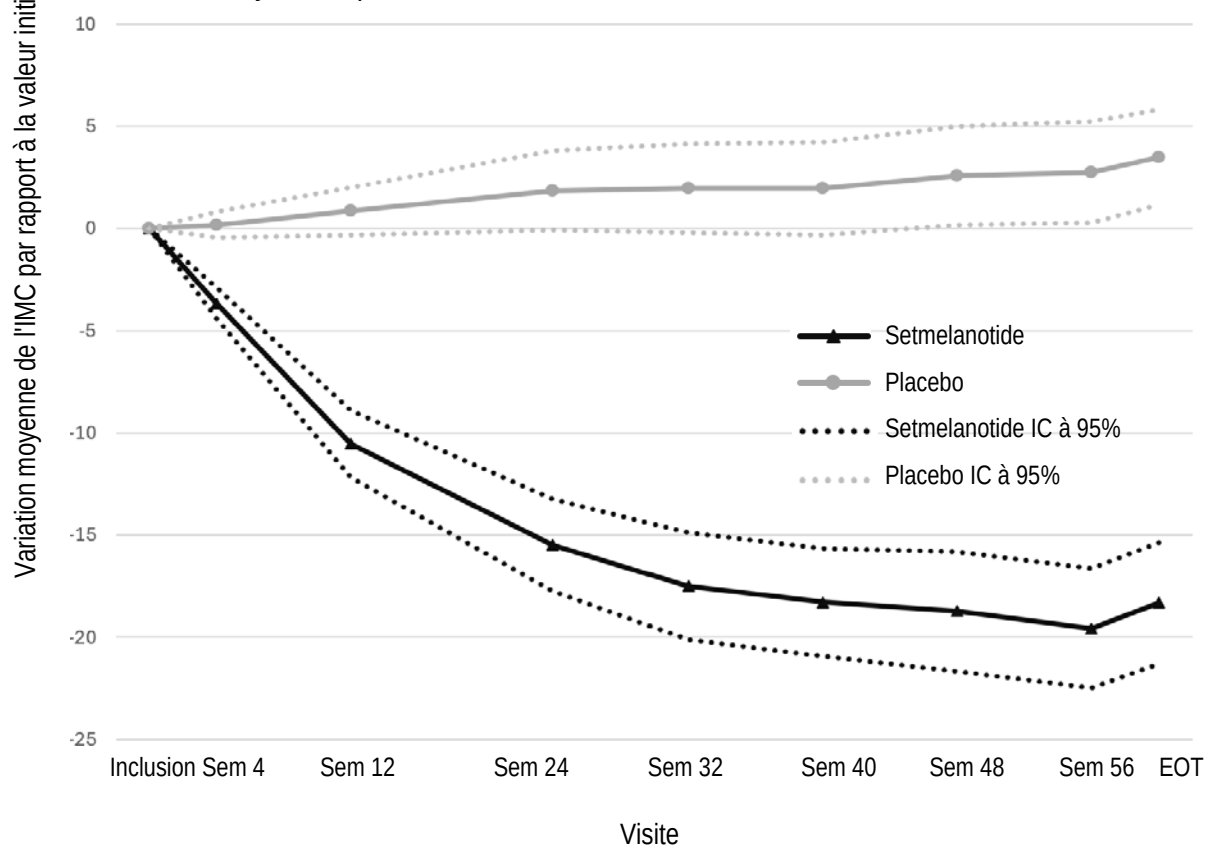
Des analyses d'efficacité ont été menées auprès de 120 patients atteints d'obésité hypothalamique acquise. Après 52 semaines, une diminution statistiquement significative et cliniquement significative de la moyenne des moindres carrés (LSM) par rapport à la valeur initiale pour l'IMC a été rapportée pour setmélanotide (LSM $-16,5 \%$) par rapport au placebo (LSM $-3,3 \%$), soit un effet thérapeutique corrigé par rapport au placebo de $-19,8 \%$ (tableau 5 et figure 1).

Tableau 5 Variation moyenne en pourcentage de l'IMC par rapport à la valeur initiale après 52 semaines (cohorte pivot, ensemble d'analyse mITT)

Paramètre	Statistique	Setmélanotide N = 81	Placebo N=39
Inclusion	n	81	39
	Moyenne (DS)	35,73 (9,17)	36,78 (9,33)
	Médiane	33,27	37,35
	Min, Max	21,3, 69,2	21,3, 70,0
	IC à 95%	(33,70, 37,76)	(33,75, 39,80)
A 52 semaines	n	81	39
	Moyenne (DS)	29,58 (8,07)	38,08 (10,00)
	Médiane	29,14	38,82
	Min, Max	15,9, 59,4	18,9, 70,2
	IC à 95%	(27,82, 31,35)	(34,94, 41,22)
Variation en pourcentage (%)	n	81	39
	Moyenne (DS)	-16,46 (14,03)	3,29 (6,82)
	Médiane	-15,74	3,91
	Min, Max	-40,1, 15,2	-17,7, 17,9
	IC à 95	(-19,56, -13,37)	(1,11, 5,47)
	ANCOVA LSM (SE)	-16,51 (1,401)	3,32 (1,984)
	IC à 95 % pour le LSM	(-19,26, -13,76)	(-0,57, 7,20)
	Différence LSM (SE)		-19,83 (2,411)
	IC à 95 % de la différence LSM		-24,55, -15,10
	Valeur p		<0,0001

Abréviations : ANCOVA = analyse de covariance ; IC = intervalle de confiance ; LSM = moyenne des moindres carrés ; DS = déviation standard ; mITT = intention de traiter modifiée ; SE = erreur-standard.

Figure 1 Variation moyenne en pourcentage de l'IMC par rapport à la valeur initiale, par visite (cohorte pivot, ensemble d'analyse mITT)



Abréviations : IMC = indice de masse corporelle ; IC = intervalle de confiance ; EOT = fin du traitement ; mITT = intention de traiter modifiée ; sem. = semaine.

À 52 semaines, un nombre significativement plus élevé de patients sous setmelanotide ont obtenu une réduction cliniquement significative de leur IMC ($\geq 5\%$ chez les adultes ; $\geq 0,2$ point de Z-score de l'IMC chez les enfants) par rapport au placebo ($p < 0,0001$; tableau 6).

Tableau 6 Proportion de patients présentant une réduction $\geq 5\%$ de l'IMC (adultes) ou une réduction $\geq 0,2$ point du Z-score de l'IMC (pédiatrie) par rapport à la valeur initiale après 52 semaines (cohorte pivot, ensemble d'analyse mITT)

Paramètre	Statistique		Setmélanotide N = 81	Placebo N=39
Patients adultes présentant une réduction ≥ 5 % de l'IMC ou patients pédiatriques présentant une réduction ≥ 0,2 du score z de l'IMC	Pourcentage	estimé	82,73	2
	IC à 95 %		74,13, 91,33	8,01, 33,78
	Différence de risque (SE)		62,53 (7,393)	
	Différence de risque IC à 95%		48,04, 77,02	
	Valeur p		<0,0001	
Abréviations : IMC = indice de masse corporelle ; IC = intervalle de confiance ; mITT = intention de traiter modifiée ; SE = erreur standard.				

Setmélanotide a augmenté de manière significative la proportion de patients ayant obtenu une réduction cliniquement significative de $\geq 5\%$ de leur IMC par rapport au placebo, quel que soit leur âge ($p < 0,0001$; tableau 7).

Tableau 7 Proportion de patients présentant une réduction $\geq 5\%$ de l'IMC par rapport à la valeur initiale après 52 semaines (cohorte pivot, ensemble d'analyse mITT)

après 52 semaines (confort pivot, ensemble d'analyse mITT)				
Paramètre	Statistique		Setmélanotide N = 81	Placebo N = 39
Patients présentant une réduction ≥ 5 % de l'IMC par rapport à la valeur initiale après 52 semaines	Pourcentage	estimé	79	10,41
	IC à 95		70,60, 88,47	0,75, 20,07
	Différence de risque (SE)		69,07 (6,695)	
	Différence de risque IC à 95%		55,95, 82,19	
	Valeur p		<0,0001	
Abréviations : IMC = indice de masse corporelle ; IC = intervalle de confiance ; mITT = intention de traiter modifiée ; SE = erreur standard.				

Le questionnaire quotidien sur la faim (échelle de 11 points : 0 = « pas du tout faim », 10 = « très faim ») a été utilisé pour évaluer la faim chez les patients âgés de 12 ans ou plus capables de s'auto-évaluer. Après 52 semaines, setmélanotide a réduit de manière significative la moyenne hebdomadaire du score de faim quotidien le plus élevé/le plus faible (LSM $-2,73$ contre $-1,45$; $p = 0,0086$) et le score de faim quotidien moyen (LSM $-2,85$ contre $-1,40$; $p = 0,0016$) par rapport au placebo.

Le questionnaire sur les symptômes de l'hyperphagie (4 items) a été administré à des patients âgés de 12 ans et plus capables de s'auto-évaluer, afin d'évaluer la fréquence des symptômes de faim au cours des dernières 24 heures (jamais, 1 à 2 fois, ≥ 3 fois) et d'obtenir un score composite. Après 52 semaines, les scores composites ont diminué de manière significative avec setmélanotide par rapport au placebo (LSM $-0,30$ contre $-0,14$; $p = 0,0028$). Pour les patients incapables de s'auto-évaluer, les soignants ont rempli un questionnaire en 5 points utilisant la même échelle. Après 52 semaines, les scores ont également diminué de manière significative avec setmélanotide par rapport au placebo (LSM $-0,65$ contre $-0,24$; $p = 0,0004$).

La qualité de vie a été évaluée après 52 semaines à l'aide de l'échelle Impact of Weight on Quality of Life Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT, adultes) et IWQOL-Kids (âgés de 11 à moins de 18 ans). Setmélanotide a montré des améliorations statistiquement significatives par rapport au placebo en termes de score total chez les adultes et les adolescents. Les adultes ont également présenté des améliorations statistiquement significatives de la fonction physique avec setmélanotide par rapport au placebo.

Après 52 semaines, setmélanotide a montré des améliorations statistiquement significatives des paramètres cardiométaboliques (pression artérielle systolique et diastolique, lipides et HbA1C), de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase par rapport au placebo.

Population pédiatrique

Dans les études cliniques, 116 des patients traités par setmélanotide étaient âgés de 2 à <18 ans à l'inclusion (21 patients atteints de déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR et 33 patients atteints du SBB et 62 patients atteints d'obésité hypothalamique acquise). Dans l'ensemble, l'efficacité et la sécurité chez les jeunes étaient similaires à celles constatées chez les patients plus âgés, avec des diminutions significatives de l'IMC démontrées chez les patients de 2 à <6 ans atteints de déficit en POMC, PCSK1 ou du syndrome de Bardet Biedl. 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.

Immunogénicité

L'incidence observée des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre setmélanotide dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du dosage. Les différences de méthodes de dosage

empêchent toute comparaison pertinente de l'incidence des AAM dans les études pivots portant sur setmélanotide avec celle observée dans d'autres études.

Chez les patients atteints du SBB ou présentant un déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR, les données sont insuffisantes pour caractériser la réponse des AAM dirigés contre setmélanotide et les effets des AAM sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité d'emploi ou l'efficacité de setmélanotide.

Par électrochemiluminescence (ECL), des anticorps dirigés contre setmélanotide ont été observés chez un patient âgé de 2 à moins de 6 ans de l'étude, dont la positivité a été confirmée avec un faible titre et sans AAM positifs ultérieurs. Aucun anticorps anti-médicament (AAM) dirigé contre setmélanotide n'a été observé chez les patients atteints d'obésité hypothalamique acquise, à l'aide de la même méthode d'ECL).

Compte tenu du faible nombre de patients positifs aux AAM anti-setmélanotide et de la taille limitée de l'échantillon, l'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité d'emploi ou l'efficacité de setmélanotide est inconnu.

A l'aide d'un test immuno-enzymatique direct, une faible incidence d'anticorps anti-alpha-MSH a été observée à ce jour dans les études cliniques. Ces anticorps peuvent être préexistants ou apparaître au cours du traitement.

Chez les patients atteints d'obésité hypothalamique acquise, 3 % des patients adultes et pédiatriques de 4 ans et plus ont été confirmés positifs pour les anticorps anti-alpha-MSH en utilisant la même méthode d'ECL.

En raison de cette faible incidence, les données disponibles sont insuffisantes pour caractériser les effets des anticorps anti-alpha-MSH sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité d'emploi ou l'efficacité de setmélanotide. Aucun des patients présentant un déficit en POMC ne présentait d'anticorps anti-alpha-MSH.

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).

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_{max} 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 setmélánotide 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 setmélánotide.

Distribution

Le volume apparent moyen de distribution de setmélánotide 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 setmélánotide aux protéines plasmatiques humaines est de 79,1 %.

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

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

Biotransformation

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

Élimination

La demi-vie d'élimination effective ($t_{1/2}$) de setmélánotide était d'environ 11 heures. La clairance apparente totale de setmélánotide 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 setmélánotide 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_{max} de setmélánotide 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

Setmélánotide 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 setmélánotide 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

Setmélánotide 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 setmélánotide variait selon le poids corporel d'après une relation allométrique fixe.

Sexe

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de setmélánotide 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/m²/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/m²/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

Acide chlorhydrique (pour ajuster le pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

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.