

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 : 18/03/2022, complétée le 07/04/2022 et le 10/06/2022

Nom du demandeur : RHYTHM PHARMACEUTICALS, INC.

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

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 dus à des variants génétiquement confirmés associés au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

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 contrôle de la faim dus à des variants génétiquement confirmés associés au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

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.

Date :

1 6 JUIN 2022

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE

**Directrice générale adjointe
chargée des opérations**

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, octroyée le 16 juillet 2021, dans l'indication : traitement de l'obésité et contrôle de la faim dus à des variants génétiquement confirmés associés à la perte de fonction biallélique de la pro-opiomélanocortine (POMC), dont le déficit en PCSK1 ou au déficit biallélique en récepteur de la leptine (LEPR), chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

La présente demande d'autorisation d'accès précoce dans le traitement de l'obésité et le contrôle de la faim dus à des variants génétiquement confirmés associés au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus, est en ligne avec la demande d'extension des indications de l'AMM européenne. En effet, cette dernière est en cours d'évaluation auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur 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 initiale.

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 :

Aucune nouvelle donnée non-clinique de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et toxicologie n'a été déposée dans le cadre de la demande d'extension d'indication. Les données actuelles sont jugées suffisantes pour garantir la sécurité des patients dans le cadre de l'accès précoce à cette nouvelle indication.

- Au plan clinique :

Les données d'efficacité reposent principalement sur les résultats de l'étude pivotale de Phase 3 RM-493-023, étude clinique d'1 an avec une période contrôlée versus placebo de 14 semaines.

L'analyse des résultats a porté sur la cohorte pivot SBB, à savoir 31 patients âgés de 6 ans ou plus et atteints d'obésité et de SBB, ayant reçu le setmélanotide, et ayant terminé au moins 1 an de traitement à la date limite prédéfinie de recueil des données). Sur la base des résultats soumis, l'étude semble avoir atteint tous ses critères d'évaluation primaires (perte de poids d'au moins 10 % entre l'inclusion et l'année 1) ou secondaires clés prédéfinis. L'analyse sur le critère primaire préalablement établie s'est portée sur les 12 ans et plus. Pour les moins de 12 ans, des analyses sur la base de Z-scores de l'indice de masse corporelle, plus adaptées à cette catégorie d'âge, ont été appliquées.

Effet d'IMCIVREE sur le poids

Chez les patients de 12 ans et plus, 35,7 % répondaient au critère primaire d'évaluation, obtenant une perte de poids ≥ 10 % après 1 an de traitement par IMCIVREE (Tableau 1).

Le pourcentage de patients obtenant une perte de poids ≥ 10 % à ~ la Semaine 52 était encore plus élevé dans le sous-ensemble de patients de 18 ans et plus, avec environ 47 % (Tableau 1) atteignant ces seuils importants. La perte de poids moyenne en pourcentage à ~ la Semaine 52 était de 7,57 % et la réduction moyenne de l'indice de masse corporelle (IMC) était de -9,09 % (-4,22 kg/m²).

Tableau 1 : Poids (kg) – proportion de tous les patients, des patients présentant un SBB âgés de ≥12 ans et des patients présentant un SBB âgés de ≥18 ans ayant affiché une perte de poids d'au moins 10 % entre l'inclusion et l'année 1

Paramètre	Statistique	SBB ≥12 ans	SBB ≥18 ans
Patients affichant une perte de poids d'au moins 10 % à l'année 1	N	28	15
	%	35,7	46,7
	IC à 95 %	(18,6, 55,9)	(21,3, 73,4)
	Valeur du p	0,0002	0,0003

Chez les patients de moins de 12 ans, environ 52 semaines de traitement par setmélanotide ont conduit à des réductions cliniquement significatives des Z-scores de l'IMC chez 100 % des patients, avec des résultats cohérents observés chez les patients ≥12 ans et <18 ans. Chez les patients pivots de moins de 18 ans, la réduction moyenne du Z-score de l'IMC par rapport à l'inclusion était de 0,75 et la réduction moyenne de l'IMC pour l'âge et le sexe en pourcentage du 95e percentile par rapport à l'inclusion était de 17,3 %.

Effet d'IMCIVREE sur la faim

Les patients âgés de 12 ans et plus capables de rapporter eux-mêmes leur sensation de faim ont consigné leur score maximal de faim chaque jour dans un journal, qui a ensuite été évalué au moyen de l'item 2 du questionnaire Daily Hunger Questionnaire. Un score a été attribué à la faim sur une échelle à 11 points allant de 0 (« pas faim du tout ») à 10 (« le plus faim possible »).

Chez les patients de 12 ans et plus, le traitement par IMCIVREE a conduit à une réduction de 30,5 % de la faim maximale après 1 an.

Allant dans le sens d'un effet d'IMCIVREE sur la perte de poids, des améliorations numériques générales des paramètres cardiométaboliques comme la pression artérielle, les lipides, les paramètres glycémiques et le tour de taille, ont été observées.

Sécurité clinique

L'évaluation de la sécurité de setmélanotide repose sur les données de sécurité de l'ensemble des essais cliniques réalisés, quelle que soit l'indication, c'est-à-dire chez un total de 561 patients qui ont été exposés à au moins une dose.

La durée médiane d'exposition au traitement à partir de l'ensemble des études est de 66 jours (range, 1 à 2,249 days [73.7 mois]) chez les 561 patients traités par setmélanotide. Environ la moitié des patients présentant un SBB ont reçu le setmélanotide pendant au moins 1 an.

Les données de sécurité obtenues à ce jour montrent qu'en général, setmélanotide est bien toléré et qu'il n'existe aucune preuve d'événements de sécurité médicalement graves induits par setmélanotide.

Le tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques est présenté dans le RCP en annexe. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hyperpigmentation et des réactions locales au site d'injection, résultats consistants avec le profil général de sécurité du setmélanotide. L'incidence des réactions au site d'injection est en général un peu plus fréquente dans la population pédiatrique <12 ans. L'incidence des nausées est comparable entre la population pédiatrique (<12 ans), la population adolescente (12 à <18 ans) et la population adulte.

Les mises en gardes spéciales et précautions d'emploi d'IMCIVREE, à savoir la surveillance de la peau, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, la conduite à tenir en cas de priapisme, de dépression, ainsi que dans la population pédiatrique, sont présentées dans le RCP en annexe et sont identiques à celles rapportées dans le cadre de son AMM.

Conclusion sur le rapport bénéfice/risque :

L'efficacité sur la perte de poids et la diminution de la sensation de faim peut être considérée comme démontrée pour l'ensemble des patients présentant un SBB à partir de 6 ans, sur la base des éléments suivants :

- Il est possible de conclure à des résultats d'efficacité sur le critère primaire significatifs chez tous les patients à partir de 12 ans, avec 36% des patients qui ont obtenu une perte de poids $\geq 10\%$ après 52 semaines de traitement par setmélanotide. Les résultats sur les critères secondaires (variation du poids corporel en pourcentage et variation du score de faim quotidien) dans cette population peuvent également être considérés comme pertinents cliniquement.
- Les analyses complémentaires dans la tranche d'âge des 6 à 11 ans, sur l'évolution du Z-score de l'IMC permettent également de mettre en évidence une efficacité cliniquement significative chez les plus jeunes patients, avec 100% des patients qui ont obtenu une réduction de l'IMC-z score $\geq 0,3$.
- Le schéma posologique est de 2mg/jour pendant 2 semaines (phase d'initiation) puis 3mg/jour. Cette posologie est plus élevée que celle de l'AMM actuelle, considérant la nécessité d'un traitement plus agressif, en lien avec le niveau de gravité du SBB.
- Pour les enfants entre 6 et 15 ans, il est prévu que la phase d'initiation sur 2 semaines soit plus progressive, pour des raisons de sécurité en début de traitement, avec 1mg/jour en semaine 1 puis 2mg/jour en semaine 2, conformément aux posologies utilisées dans l'étude clinique pivot.

Les données de sécurité d'emploi montrent que le setmélanotide est généralement bien toléré et n'indiquent pas de risque majeur potentiel induit par ce médicament, y compris à des doses élevées et chez les plus jeunes. Les effets indésirables généralement associés au setmélanotide sont des réactions au site d'injection et l'hyperpigmentation de la peau. Moins fréquemment, des nausées et des vomissements ont été signalés et des érections pénienes spontanées ont rarement été observées. Aucun événement d'origine mécanistique, tel que l'hypertension, n'a été observé au cours du développement.

Ainsi, considérant l'ensemble de ces données, l'ANSM atteste d'une **présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « IMCIVREE 10 mg/ml, solution injectable » dans l'indication thérapeutique « Traitement de l'obésité et contrôle de la faim dus à des variants génétiquement confirmés associés au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus »**.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

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(s) 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 dus à des variants génétiquement confirmés associés au syndrome de Bardet-Biedl (SBB) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

La prise d'IMCIVREE doit être prescrite et surveillée par un médecin spécialiste de l'obésité à étiologie génétique sous-jacente.

Posologie

Syndrome de Bardet-Biedl

Population adulte et enfants de 16 ans et plus

Pour les adultes et les enfants âgés 16 ans et plus, il convient de suivre la procédure d'augmentation de la dose présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Augmentation de la dose chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de 16 ans ou plus

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaines 1-2	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 2 mg n'est pas bien tolérée, réduire à 1 mg (0,1 ml) une fois par jour. Si la dose de 1 mg une fois par jour est bien tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Après la dose initiale, si une dose ultérieure n'est pas bien tolérée, réduire au niveau de dose précédent. Si la dose réduite est bien tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Population pédiatrique : enfants âgés de 6 à < 16 ans

Pour les enfants âgés de 6 à < 16 ans, il convient de suivre la procédure d'augmentation de la dose présentée dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Augmentation de la dose pour les patients pédiatriques âgés de 6 à < 16 ans

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

Après la dose initiale, si une dose ultérieure n'est pas bien tolérée, réduire au niveau de dose précédent. Si la dose réduite est bien 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 la 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 de la faim dus au SBB 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

Syndrome de Bardet-Biedl

Pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2), aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Pour les adultes et les enfants âgés de 16 ans et plus atteints d'une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2), il convient de suivre la procédure d'augmentation de la dose présentée dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Augmentation de la dose chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de 16 ans ou plus atteints d'une insuffisance rénale sévère

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaines 1-2	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 3 et suivantes (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
Si la réponse clinique est insuffisante et que 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
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2 mg une fois par jour est bien tolérée	2,5 mg une fois par jour	0,25 ml une fois par jour
Si la réponse clinique est insuffisante et que la dose de 2,5 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 bien tolérée, réduire à 0,25 mg (0,025 ml) une fois par jour. Si la dose de 0,25 mg une fois par jour est bien tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Après la dose initiale, si une dose ultérieure n'est pas bien tolérée, réduire au niveau de dose précédent. Si la dose réduite est bien tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Pour les patients âgés de 6 à < 16 ans atteints d'une insuffisance rénale sévère, il convient de suivre la procédure d'augmentation de la dose présentée dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Augmentation de la dose pour les patients pédiatriques âgés de 6 à < 16 ans atteints d'une insuffisance rénale sévère

Semaine	Dose quotidienne	Volume à injecter
Semaines 1-2	0,25 mg une fois par jour	0,025 ml une fois par jour
Semaines 3 – 5 (si la dose de 0,25 mg une fois par jour est bien tolérée)	0,5 mg une fois par jour	0,05 ml une fois par jour
Semaine 6 et suivantes (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
Si la réponse clinique est insuffisante et que 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

Si la dose initiale de 0,25 mg n'est pas bien tolérée, il convient d'arrêter le traitement.

Après la dose initiale, si une dose ultérieure n'est pas bien tolérée, réduire au niveau de dose précédent. Si la dose réduite est bien tolérée, poursuivre l'augmentation de la dose.

Setmélanotide n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale. Setmélanotide ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Population âgée

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 déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Il n'existe pas de données indiquant que des précautions particulières soient nécessaires pour le traitement d'une 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 en utilisant une seringue de volume de 1 ml ou moins, avec une aiguille adaptée à l'injection sous-cutanée. Une aiguille de 0,3 ml doit être utilisée pour administrer la dose de 0,25 mg (0,025 ml, 2,5 unités).

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

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) 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.

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 potentiels liés à l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler avec le temps et entraîner une acidose métabolique. Compte tenu des risques potentiels liés à l'alcool benzylique qui peut s'accumuler avec le temps et entraîner une acidose métabolique, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les 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 débuter 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.

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 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.

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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Tableau 5 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, Eruption cutanée, Sécheresse cutanée, Hyperhidrose, Décoloration cutanée, Lésion cutanée	Éphélides, Erythème, Vergetures, Modification de la couleur des cheveux, Lentigo, Macule, Décoloration des ongles
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
Affections gastro- intestinales	Nausées, vomissements	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, Dysgueusie
Affections des organes de reproduction et du sein	Érection pénienne spontanée	Augmentation de l'érection, Troubles de l'excitation sexuelle, Augmentation de la libido	Trouble de l'excitation sexuelle chez les femmes, Gêne génitale, Troubles génitaux chez la femme, Hyperesthésie génitale

Classification MedDRA par classe d'organe	Fréquence		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques		Dépression, Insomnie,	Cauchemars
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)		Nævus mélanocytaire	Nævus dysplasique
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Dorsalgie, Myalgie, Spasmes musculaires, Douleurs dans les extrémités	Arthralgie, Douleur thoracique musculo-squelettique
Affections oculaires			Décoloration sclérale
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 les événements associés au site d'injection de type érythème, prurit, œdème, douleur, induration, ecchymose, réaction, gonflement, hémorragie, hypersensibilité, hématome, nodule, décoloration, érosion, inflammation, irritation, sensation de chaleur, atrophie, inconfort, 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, acanthosis nigricans, taches café au lait, hyperplasie mélanocytaire, naevus mélanocytaire, pigmentation des ongles, décoloration des gencives, pigmentation des lèvres, décoloration de la langue, hyperpigmentation des gencives, décoloration des muqueuses orales et naevus 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 les vomissements sont généralement survenues au début du traitement (au cours du premier 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 pénienes

Des érections pénienes 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 des concentrations de setmélanotide, pouvant suggérer la présence d'anticorps anti-médicament, n'a été observé. Dans les essais cliniques (RM-493012 et RM-493015), le taux de patients adultes ou pédiatriques atteints d'un déficit en POMC ou LEPR (formes d'obésité dues à un déficit en pro-opiomélanocortine ou en leptine) testés positifs pour les anticorps dirigés contre setmélanotide était de 68 % (19 sur 28), et 32 % ont été testés négatifs. Les résultats des tests de confirmation étaient incertains chez les 68 % de patients testés positifs.

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.

Un patient pédiatrique présentant un SBB âgé de ≥ 12 ans a été confirmé positif pour les anticorps dirigés contre setmélanotide, avec un très faible titre.

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 de SBB (n=8 pour la tranche d'âge 6 to <12 ans, n=20 pour la tranche d'âge 12 to <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 après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, 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

Déficit en POMC, y compris en PCSK1, et déficit en LEPR (indication de l'AMM)

La sécurité et l'efficacité de setmélanotide dans le traitement de l'obésité par déficit en POMC et LEPR ont été établies dans deux études pivot en ouvert, aux méthodologies identiques, d'une durée de 1 an, comportant chacune une période de retrait en double aveugle et contrôlée versus placebo :

- L'étude 1 (RM-493-012) a inclus des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité par déficit en POMC (dont PCSK1) génétiquement confirmée.
- L'étude 2 (RM-493-015) a inclus des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité par déficit en LEPR génétiquement confirmée.

Syndrome de Bardet-Biedl (indication de l'Accès Précoce)

Étude 3 (RM-493-023)

La sécurité et l'efficacité d'IMCIVREE pour le traitement des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité due à un SBB ou à un Syndrome d'Alström (SA) ont été évaluées dans une étude clinique d'1 an avec une période contrôlée versus placebo de 14 semaines (Étude 3 [RM-493-023]). L'étude incluait des patients âgés de 6 ans et plus atteints d'obésité et de SBB ou de SA. Les patients adultes présentaient un IMC ≥ 30 kg/m². Les patients pédiatriques présentaient un IMC ≥ 97 e percentile en utilisant les évaluations des courbes de croissance.

Les patients éligibles ont été inclus dans une période de traitement randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo, de 14 semaines (Période 1) suivie d'une période de traitement en ouvert de 38 semaines (Période 2) dans laquelle tous les patients ont reçu setmélanotide. Afin de maintenir l'aveugle pendant la Période 2, une augmentation de la dose jusqu'à une dose fixe de 3 mg a été réalisée pendant les 2 premières semaines de la Période 1 et de la Période 2.

Au total, 50 patients ont été recrutés et ont reçu setmélanotide, dont 36 patients dans la cohorte pivot SBB/AS (patients présentant un SBB ou un SA ayant terminé au moins 1 an de traitement à la date limite prédéfinie de recueil des données). Les analyses primaire et secondaire évaluant l'efficacité ont été conduites chez les patients de la cohorte pivot SBB/SA âgés de ≥ 12 ans ; des analyses de sous-groupe ont été conduites chez tous les patients de la cohorte SBB pivot âgés de ≥ 12 ans, âgés de < 18 ans et âgés de ≥ 18 ans, afin de représenter plus précisément l'impact de la croissance et du développement sur l'analyse de la perte de poids (Tableau 6).

Tableau 6 : Nombre de patients par cohorte et catégorie d'âge (étude 3 [ensemble d'analyse intégral])

Cohorte	6 à <12 ans (n)	≥12 ans (n)	6 à <18 ans (n)	≥18 ans (n)	Total (n)
Tous les patients présentant un SBB/SA	11	39	26	24	50
Patients présentant un SBB/SA – cohorte pivot	5	31	19	17	36
Patients présentant un SBB - cohorte pivot	3	28	16	15	31

Sur les 31 patients inclus dans les analyses primaire et secondaire évaluant l'efficacité, (patients pivots présentant un SBB et un SA, âgés de ≥12 à 17 ans) ; 45 % étaient des hommes ; 84 % étaient blancs, et l'IMC moyen était de 43,5 kg/m² (plage : 24,4-83,0 kg/m²) à l'inclusion.

Effet d'IMCIVREE sur le poids

Chez les patients atteints d'obésité due à un SBB ou un SA âgés de ≥12 ans, 32,3 % répondaient au critère primaire d'évaluation, obtenant une perte de poids ≥ 10 % après 1 an de traitement par IMCIVREE (Tableau 17).

Patients présentant un Syndrome de Bardet-Biedl (SBB)

Chez les patients présentant un SBB âgés de ≥12 ans, respectivement 35,7 % (Tableau 7) et 50 % ont obtenu une perte de poids ≥ 10 % et ≥ 5 % à ~ la Semaine 52 et la perte de poids moyenne en pourcentage entre l'inclusion et ~ la Semaine 52 était de -6,47 % ($p \leq 0,0001$) (Tableau 8).

Le pourcentage de patients présentant un SBB obtenant une perte de poids ≥ 10 % et ≥ 5 % à ~ la Semaine 52 était encore plus élevé dans le sous-ensemble de patients présentant un SBB âgés de ≥18 ans, avec environ 47 % (Tableau 7) et 60 % respectivement atteignant ces seuils importants. La perte de poids moyenne en pourcentage à ~ la Semaine 52 était de 7,57 % (Tableau 18) et la réduction moyenne de l'IMC était de -9,09 % (-4,22 kg/m²).

L'effet d'IMCIVREE sur le poids corporel chez les patients évalués comme présentant une altération cognitive par l'investigateur était similaire à celui des patients sans altération cognitive.

Tableau 7 : Poids (kg) – proportion de tous les patients, des patients présentant un SBB âgés de ≥12 ans et des patients présentant un SBB âgés de ≥18 ans ayant affiché une perte de poids d'au moins 10 % entre l'inclusion et l'année 1 (étude 3 [ensemble d'analyse intégral])

Paramètre	Statistique ¹	Tous les patients ² ≥12 ans	SBB ≥12 ans	SBB ≥18 ans
Patients affichant une perte de poids d'au moins 10 % à l'année 1	N	31	28	15
	%	32,3	35,7	46,7
	IC à 95 % ¹	16,7, 51,4	(18,6, 55,9)	(21,3, 73,4)
	Valeur du p	0,0006	0,0002	0,0003

1 Le % estimé, l'intervalle de confiance à 95 % et la valeur de p reposent sur la règle de Rubin. La valeur de P est unilatérale et comparée avec $\alpha = 0,025$.

2 Six (6) patients (19,35 %) avaient des mesures manquantes à 52 semaines en raison de l'arrêt de l'étude et ont été considérés comme un échec.

Tableau 8 : Évolution en pourcentage du poids entre l'inclusion et l'année 1 chez tous les patients, les patients présentant un SBB âgés de ≥12 ans et les patients présentant un SBB âgés de ≥18 ans (étude 3 [ensemble d'analyse intégral])

Paramètre	Statistique ¹	Tous les patients ² ≥12 ans	SBB ≥12 ans	SBB ≥18 ans
Valeur de référence (kg)	N	31	28	15
	Moyenne (DS)	117,03 (29,363)	115,93 (26,700)	128,43 (16,591)
	Médiane	113,47	114,53	129,83
	Min, Max	68,1, 191,8	68,1, 173,8	105,2, 167,3
Évolution réelle entre l'inclusion et l'année 1 (kg)	Moyenne (DS)	-5,90 (9,293)	-7,42 (8,208)	-9,42 (9,393)
	Médiane	-4,37	-5,23	-8,13
	Min, Max	-27,0, 13,8	-27,0, 7,5	-27,0, 7,5
	IC à 95 % *	-9,31, -2,49	-10,60, -4,24	-14,63, -4,22
	Valeur de p	0,0007	<0,0001	0,0008
Évolution en pourcentage entre l'inclusion et l'année 1 (%)	Moyenne (DS)	-5,21 (7,895)	-6,47 (6,970)	-7,57 (7,139)
	Médiane	-3,57	-4,58	-6,16
	Min, Max	-20,5, 13,9	-20,5, 4,5	-18,6, 4,5
	IC à 95 % *	-8,10, -2,31	-9,17, -3,77	-11,52, -3,62
	Valeur de p	0,0005	<0,0001	0,0005

1 L'intervalle de confiance à 95 % et la valeur de p reposent sur la règle de Rubin. La valeur de P est unilatérale et comparée avec alpha=0,025

2 Six (6) patients (19,35 %) avaient des mesures manquantes à 52 semaines en raison de l'arrêt de l'étude et ont été considérés comme présentant une évolution en pourcentage = 0.

Chez les patients présentant un SBB âgés de <12 ans, environ 52 semaines de traitement par setmélanotide ont conduit à des réductions cliniquement significatives des Z-scores de l'IMC chez 100 % des patients, avec des résultats cohérents observés chez les patients ≥12 ans et <18 ans. Chez les patients pivots présentant un SBB âgés de < 18 ans, la réduction moyenne du Z-score de l'IMC par rapport à l'inclusion était de 0,75 (Tableau 9) et la réduction moyenne de l'IMC pour l'âge et le sexe en pourcentage du 95^e percentile par rapport à l'inclusion était de 17,3 %.

Tableau 9 : Évolution du Z-score de l'IMC entre l'inclusion et l'année 1 chez les patients présentant un SBB âgés de <12 ans, de 12 à <18 ans et de <18 ans (étude 3 [ensemble d'analyse intégral])

Paramètre	Statistique ¹	SBB <12 ans	SBB ≥12 à <18 ans	SBB <18 ans
Valeur de référence (Z-score de l'IMC)	N	3	13	16
	Moyenne (DS)	4,57 (0,858)	3,55 (1,381)	3,74 (1,339)
	Médiane	4,37	3,18	3,54
	Min, Max	3,8, 5,5	1,8, 7,1	1,8, 7,1
Évolution réelle entre l'inclusion et l'année 1 (Z-score de l'IMC)	Moyenne (DS)	3	11	14
	Médiane	-0,82 (0,472)	-0,74 (0,476)	-0,75 (0,458)
	Min, Max	-0,96	-0,74	-0,77
	IC à 95 % *	-1,2, -0,3	-1,9, -0,2	-1,9, -0,2
	Valeur de p	-1,99, 0,35	-1,06, -0,42	-1,02, -0,49
	Moyenne (DS)	0,0478	0,0002	<0,0001

¹ L'intervalle de confiance à 95 % et la valeur de p reposent sur la règle de Rubin. La valeur de P est unilatérale et comparée avec alpha=0,025

Effet d'IMCIVREE sur la faim

Les patients âgés de 12 ans et plus capables de rapporter eux-mêmes leur sensation de faim ont consigné leur score maximal de faim chaque jour dans un journal, qui a ensuite été évalué au moyen de l'item 2 du questionnaire Daily Hunger Questionnaire. Un score a été attribué à la faim sur une échelle à 11 points allant de 0 (« pas faim du tout ») à 10 (« le plus faim possible »). Les moyennes hebdomadaires des scores quotidiens de faim maximale après 1 an de traitement sont résumées dans le Tableau 110.

Chez les patients atteints d'obésité due à un SBB ou un SA, le traitement par IMCIVREE a conduit à une réduction de 30,9 % de la pire faim/faim maximale (Tableau 10), une réduction de 32,6 % de la faim moyenne sur 24 heures et une réduction de 36,7 % de la faim matinale chez les patients présentant un SBB/SA âgés de ≥ 12 ans. Une amélioration de ≥ 25 % du score de pire faim/faim maximale à la Semaine 52 a été obtenue chez 62,5 % ($p \leq 0,0001$) des patients.

Patients présentant un syndrome de Bardet-Biedl (SBB)

Chez les patients présentant un SBB âgés de ≥ 12 ans, le traitement par IMCIVREE a conduit à une réduction de 30,5 % de la pire faim/faim maximale après 1 an.

Tableau 10 : Scores quotidiens de faim – évolution entre l'inclusion et l'année 1 chez tous les patients et chez les patients présentant un SBB âgés de ≥ 12 ans (étude 3 [ensemble d'analyse intégral])

Moment	Statistique	Tous les patients ≥ 12 ans	SBB ≥ 12 ans
Inclusion	N	16	14
	Moyenne (DS)	7,29 (1,952)	6,99 (1,893)
	Médiane	7,71	7,29
	Min, Max	4,0, 10,0	4,0, 10,0
Semaine 52	N	16	14
	Moyenne (DS)	5,03 (2,372)	4,87 (2,499)
	Médiane	5,29	4,43
	Min, Max	2,0, 10,0	2,0, 10,0
Évolution à la semaine 52	N	16	14
	Moyenne (DS)	-2,26 (1,955)	-2,12 (2,051)
	Médiane	-1,90	-1,69
	Min, Max	-6,7, 0,0	-6,7, 0,0
	IC à 95 % ¹	-3,30, -1,22	-3,31, -0,94
	Valeur de p ¹	0,0002	0,0010
Évolution en % la semaine 52	N	16	14
	Moyenne (DS)	-30,91 (24,733)	-30,45 (26,485)
	Médiane	-27,50	-25,00
	Min, Max	-77,0, 0,0	-77,0, 0,0
	IC à 95 % ¹	-44,09, -17,73	-45,74, -15,16
	Valeur de p ¹	<0,0001	0,0004

Abréviations : IC=intervalle de confiance ; Max=maximum ; Min=minimum ; DS=déviation standard.

¹ L'intervalle de confiance à 95% et la valeur de p reposent sur la règle de Rubin. La valeur de P est unilatérale. Remarque : L'inclusion est la dernière évaluation réalisée avant le début de la setmélanotide dans les deux études.

Remarque : L'évaluation sur le Daily Hunger Questionnaire n'est pas réalisée chez les patients âgés de <12 ans ni les patients présentant, de l'avis de l'Investigateur, une altération cognitive.

Allant dans le sens d'un effet d'IMCIVREE sur la perte de poids, des améliorations numériques générales des paramètres cardiométaboliques comme la pression artérielle, les lipides, les paramètres glycémiques et le tour de taille, ont été observées.

Population pédiatrique

Dans les études cliniques, 49 des patients traités par setmélanotide étaient âgés de 6 à 17 ans à l'inclusion (14 patients avec déficit en POMC, PCSK1 ou LEPR et 28 patients avec 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).

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 par ailleurs sains atteints d'obésité (N=6) une fois par jour pendant 12 jours 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 composé de 120 patients répartis dans 8 études, menées chez des volontaires par ailleurs sains atteints d'obésité 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 par ailleurs sains atteints d'obésité 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 intraindividuelle était de 27,6 %.

La PK de setmélanotide chez les patients présentant un SBB était similaire à celle obtenue dans la population présentant un déficit en POMC, PCSK1 et LEPR, ce qui suggère que la maladie seule n'a pas d'incidence sur la PK du 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 P-gp ou 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 ($t_{1/2}$) 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 administrée 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 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 obtenues dans un petit échantillon de patients âgés ne suggèrent pas de changements marqués de l'exposition au setmélanotide avec l'âge. Toutefois, ces données sont trop limitées pour tirer des conclusions définitives.

Insuffisance rénale

Syndrome de Bardet-Biedl

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

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60-89 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe de 30-59 mL/min/1,73 m²). Des ajustements posologiques sont recommandés pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe de 15-29 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.2). Setmélanotide ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance rénale terminale (DFGe <15 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.2).

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. IMCRIVÉE 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 génotoxicité, de carcinogénicité, 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-distearoyl-glycero-3-phosphoéthanolamine (mPEG-2000-DSPE)

Carmellose sodique

Mannitol

Phénol

Alcool benzylique

Édétate 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

2 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.

Présentation : 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, INC.
222 BERKELEY STREET,
BOSTON,
MA 02116 USA

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 : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non applicable

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Carton

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Imcivree 10mg/ml, solution injectable
setmélanotide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mPEG-2000-DSPE, carmellose sodique, mannitol, phénol, alcool benzylique, édétate disodique, eau pour préparations injectables.

Consulter la notice pour des informations complémentaires

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
1 flacon multidose (1 ml).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour usage par voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à protéger de la lumière.

Flacon avant ouverture

À conserver au réfrigérateur.

Après ouverture

À conserver à une température inférieure à 30 °C.

Jeter au rebut après 28 jours.

Date d'ouverture :

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

<Sans objet.>

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

RHYTHM PHARMACEUTICALS, INC.

222 BERKELEY STREET,

BOSTON,

MA 02116 USA

Exploitant

PHARMABLUÉ

9 RUE PERCIER

75008 PARIS

FRANCE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : 34009 302 365 6 7

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. »

15. INDICATIONS D'UTILISATION

<Sans objet.>

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

IMCIVREE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN: {numéro}

NN

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

<Sans objet.>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<Sans objet.>

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

<Sans objet.>

3. DATE DE PEREMPTION

<Sans objet.>

4. NUMERO DU LOT

<Sans objet.>

5. AUTRES

<Sans objet.>

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION}

Imcivree 10 mg/ml, solution injectable

setmélanotide

2. MODE D'ADMINISTRATION

Administration par voie sous-cutanée

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Flacon multidose (1mL)

6. AUTRES

<Sans objet.>

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Imcivree 10 mg/ml, solution injectable

Setmélanotide

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament** : elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que IMCIVREE et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMCIVREE ?
3. Comment utiliser IMCIVREE ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Imcivree ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE IMCIVREE ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

IMCIVREE contient la substance active setmélanotide. Il est utilisé chez les adultes ou les enfants à partir de 6 ans dans le traitement de l'obésité provoquée par certaines maladies génétiques qui affectent la manière dont le cerveau contrôle la sensation de faim.

Les maladies génétiques traitées par ce médicament sont les suivantes :

- Syndrome de Bardet-Biedl (SBB)

Les personnes atteintes de ces maladies ne possèdent pas certaines substances naturelles qui jouent un rôle dans le contrôle de l'appétit, ou bien ces substances ne fonctionnent pas correctement chez elles. Leur sensation de faim est alors accrue, ce qui entraîne une obésité. Ce médicament contribue à restaurer le contrôle de l'appétit et limite les symptômes de leur maladie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER IMCIVREE ?

N'utilisez jamais IMCIVREE

- si vous êtes allergique à setmélanotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser IMCIVREE.

Avant et pendant le traitement par ce médicament, votre médecin doit examiner votre peau pour contrôler les marques ou les zones plus sombres. Pendant le traitement, il est possible que vous présentiez davantage de marques ou de zones plus sombres sur votre peau. Effectuer un bilan avant

le traitement vous aidera à identifier toute nouvelle marque qui pourrait apparaître après avoir commencé à utiliser ce médicament.

Chez les patients de sexe masculin, il est très fréquent (chez plus d'un patient sur 10) de présenter des érections spontanées du pénis pendant l'utilisation de ce médicament. Si vous avez une érection de plus de 4 heures, veuillez consulter un médecin en urgence. En l'absence de traitement, les érections prolongées (priapisme) peuvent réduire votre capacité à avoir des érections à l'avenir.

Enfants

Ne donnez pas ce médicament à des enfants de moins de 6 ans, car il n'existe aucune information sur son utilisation avant cet âge.

Autres médicaments et IMCIVREE

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

IMCIVREE avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il est recommandé de ne pas utiliser IMCIVREE pendant la grossesse ou en cas de tentative de grossesse, car il n'a pas été étudié chez la femme enceinte. La perte de poids pendant la grossesse peut être néfaste pour l'enfant à naître.

Si vous allaitez, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament. Le cas échéant, votre médecin vous parlera des bénéfices et des risques de la prise d'IMCIVREE pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

IMCIVREE contient de l'alcool benzylique

Ce médicament contient 10 mg d'alcool benzylique par ml, ce qui équivaut à 1 mg pour chaque mg de votre dose.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. En effet, l'alcool benzylique peut s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets indésirables (appelés « acidose métabolique »).

Si vous avez une maladie du foie ou du rein, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. En effet, l'alcool benzylique peut s'accumuler dans votre corps et entraîner des effets indésirables (appelés « acidose métabolique »).

IMCIVREE contient du sodium

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

3. COMMENT UTILISER IMCIVREE ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

IMCIVREE est administré une fois par jour sous la forme d'une injection sous la peau, en début de journée. Ce médicament est destiné à une utilisation à long terme.

Votre médecin vous indiquera la dose correcte à injecter.

Syndrome de Bardet-Biedl

Pour les enfants âgés de 16 ans ou plus et les adultes pour le syndrome de Bardet-Biedl, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	Dose quotidienne en mg	Volume à injecter une fois par jour
Semaines 1–2	2 mg	0,2 ml
Si les effets indésirables sont acceptables	3 mg	0,3 ml

Si les effets indésirables de la dose initiale de 2 mg ne sont pas acceptables, elle sera réduite à 1 mg (0,1 ml). Si les effets indésirables de la dose de 1 mg une fois par jour sont acceptables, l'augmentation de la dose sera poursuivie.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose ultérieure ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au niveau de dose précédent. Si les effets indésirables de la dose réduite sont bien tolérés, l'augmentation de la dose sera poursuivie.

Si les effets indésirables de la dose de 3 mg ne sont pas acceptables, elle sera réduite à 2 mg et vous continuerez à cette dose.

Pour les patients âgés de 6 à moins de 16 ans, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	Dose quotidienne en mg	Volume à injecter une fois par jour
Semaine 1	1 mg	0,1 ml
Semaine 2 (si les effets indésirables sont acceptables)	2 mg	0,2 ml
Semaine 3 (si les effets indésirables sont acceptables)	3 mg	0,3 ml

Si les effets indésirables de la dose initiale de 1 mg ne sont pas acceptables, elle sera réduite à 0,5 mg (0,05 ml). Si les effets indésirables de la dose de 0,5 mg sont acceptables, l'augmentation de la dose sera poursuivie.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose ultérieure ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au niveau de dose précédent. Si les effets indésirables de la dose réduite sont bien tolérés, l'augmentation de la dose sera poursuivie.

Si les effets indésirables de la dose de 3 mg ne sont pas acceptables, elle sera réduite à 2 mg et vous continuerez à cette dose.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, aucune modification du schéma posologique n'est nécessaire.

Pour les adultes et les enfants âgés de 16 ans ou plus présentant une insuffisance rénale sévère, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	Dose quotidienne en mg	Volume à injecter une fois par jour
Semaines 1–2	0,5 mg	0,05 ml
Semaine 3 et suivantes (si les effets indésirables sont acceptables)	1 mg	0,1 ml
Si la dose ne suffit pas et que les effets indésirables sont acceptables	2 mg	0,2 ml

Si la dose ne suffit pas et que les effets indésirables sont acceptables	2,5 mg	0.25 ml
Si la dose ne suffit pas et que les effets indésirables sont acceptables	3 mg	0,3 ml

Si les effets indésirables de la dose initiale de 0,5 mg ne sont pas acceptables, elle sera réduite à 0,25 mg (0,025 ml). Si les effets indésirables de la dose de 0,25 mg une fois par jour sont acceptables, l'augmentation de la dose sera poursuivie.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose ultérieure ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au niveau de dose précédent. Si les effets indésirables de la dose réduite sont bien tolérés, l'augmentation de la dose sera poursuivie.

Si les effets indésirables de la dose de 3 mg ne sont pas acceptables, elle sera réduite à 2,5 mg et vous continuerez à cette dose.

Pour les enfants âgés de 6 à moins de 16 ans présentant une insuffisance rénale sévère, les doses recommandées sont les suivantes :

Semaine de traitement	Dose quotidienne en mg	Volume à injecter une fois par jour
Semaines 1-2	0,25 mg	0,025 ml
Semaines 3-5 (si les effets indésirables sont acceptables)	0,5 mg	0,05 ml
Semaine 6 et suivantes (si les effets indésirables sont acceptables)	1 mg	0,1 ml
Si la dose n'est pas suffisante et que les effets indésirables sont acceptables	2 mg	0,2 ml

Si les effets indésirables de la dose initiale de 0,25 mg ne sont pas acceptables, le traitement sera arrêté.

Après la dose initiale, si les effets indésirables d'une dose ultérieure ne sont pas acceptables, la dose sera réduite au niveau de dose précédent. Si les effets indésirables de la dose réduite sont bien tolérés, l'augmentation de la dose sera poursuivie.

Si les effets indésirables de la dose de 2 mg ne sont pas acceptables, elle sera réduite à 1 mg et vous continuerez à cette dose.

Votre médecin devra régulièrement vérifier si le médicament fonctionne bien et pourra ajuster la dose, si nécessaire. Chez les enfants et les adolescents en pleine croissance, il convient d'évaluer les répercussions de la perte de poids sur la croissance et le développement.

Ce médicament est destiné à une utilisation à long terme. L'interruption de l'utilisation ou une utilisation irrégulière pourraient entraîner une rechute ou une aggravation de vos symptômes. Assurez-vous de bien suivre le schéma de traitement indiqué par votre médecin ou votre pharmacien.

Comment injecter IMCIVREE

IMCIVREE est injecté dans la couche adipeuse située sous la peau, au niveau de l'abdomen. Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous montrera comment procéder. Une fois que vous êtes suffisamment à l'aise pour effectuer les injections vous-même, vous pourrez les faire à domicile.

IMCIVREE doit être injecté en début de journée pour maximiser la réduction de faim pendant vos heures d'activité. IMCIVREE peut être administré indépendamment de vos repas.

Avant d'injecter IMCIVREE veuillez lire attentivement les instructions suivantes.

Étape 1. Se préparer pour l'injection

- Réunissez le matériel dont vous aurez besoin et placez-le sur une surface propre et plate.

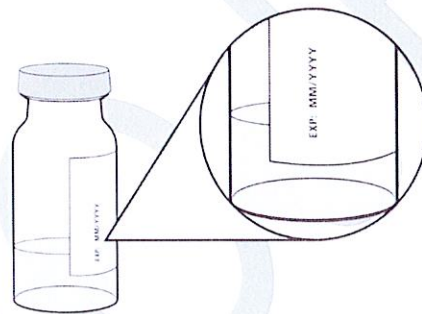
Vous aurez besoin des éléments suivants, fournis séparément :



- Lavez-vous les mains au savon et à l'eau chaude.
- Ouvrez les emballages de deux lingettes imbibées d'alcool et d'une compresse.

Étape 2. Examiner le flacon

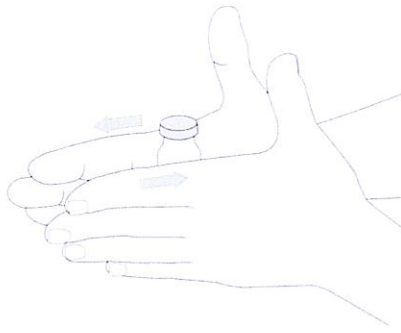
- Vérifiez la date de péremption sur l'étiquette du flacon, après la mention « EXP » : MM/AAAA.



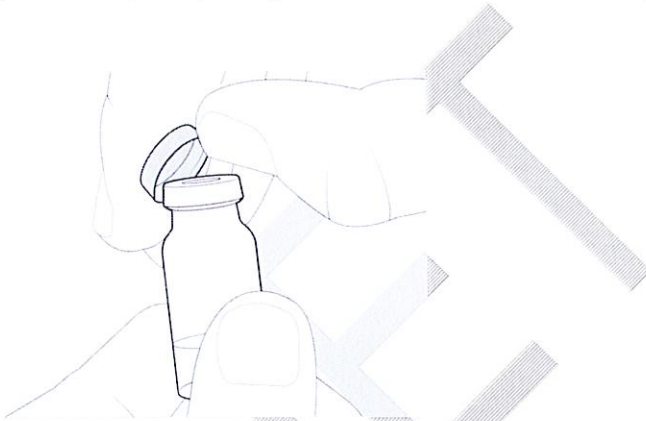
- Le liquide doit être transparent à jaunâtre.
- N'utilisez jamais ce produit si :
 - la date de péremption est dépassée
 - le liquide est trouble
 - des particules flottent dans le flacon
 - le capuchon en plastique sur un nouveau flacon est abîmé ou absent
 - le flacon a été conservé à des températures supérieures à 30 °C.

Étape 3. Préparer le flacon

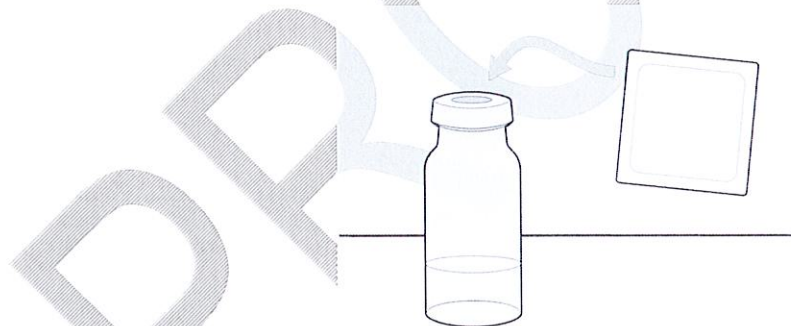
- Laissez le flacon atteindre la température ambiante avant utilisation. Pour ce faire, vous pouvez soit retirer le flacon du réfrigérateur 15 minutes avant l'injection, soit faire doucement rouler le flacon entre les paumes de vos mains pendant 60 secondes.
 - Pour réchauffer le flacon, n'utilisez pas d'eau chaude et ne le passez pas au micro-ondes ou dans d'autres dispositifs
 - N'agitez pas le flacon



- Si le flacon est neuf, retirez le capuchon en plastique et jetez-le avec vos ordures ménagères.



- Nettoyez la partie supérieure du bouchon gris du flacon à l'aide d'une lingette imbibée d'alcool. Jetez la lingette usagée avec vos ordures ménagères.
- Ne retirez pas le bouchon du flacon

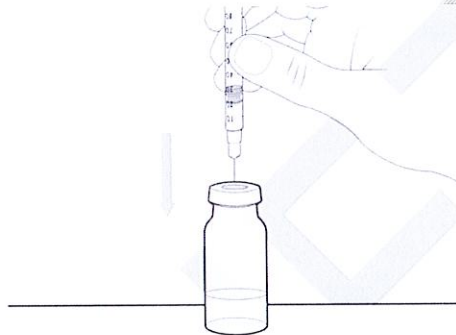


Étape 4. Préparer la seringue

- Utilisez une seringue de 1 ml ou moins avec une aiguille adaptée à l'injection sous la peau.
- En laissant le capuchon de l'aiguille en place, tirez sur le piston pour remplir l'aiguille d'une quantité d'air équivalente à la quantité de médicament à administrer.



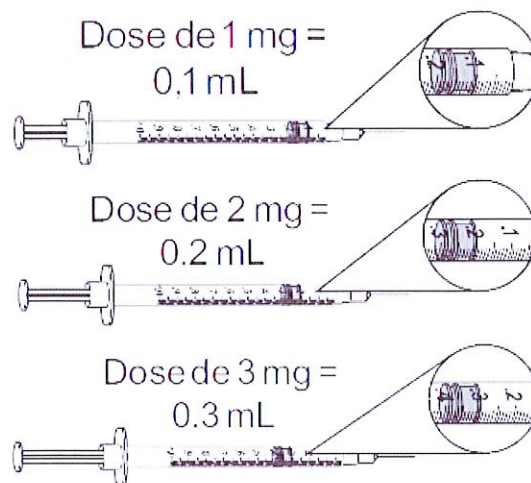
- Retirez le capuchon de l'aiguille. Pour ce faire, tirez dessus à la verticale, jamais vers vous.
- Placez le flacon à la verticale sur une surface plane. En maintenant la seringue, placez-la directement au-dessus du flacon. Insérez l'aiguille verticalement dans le flacon, au centre du bouchon gris.



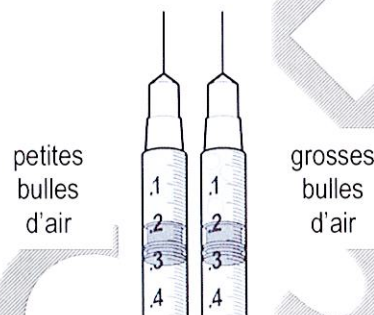
- Appuyez sur le piston de manière à évacuer l'air de l'aiguille dans le flacon.
- Sans retirer l'aiguille, retournez doucement le flacon.
- Assurez-vous que la pointe de l'aiguille est entièrement immergée dans le médicament et ne se trouve pas en l'air au-dessus du médicament.



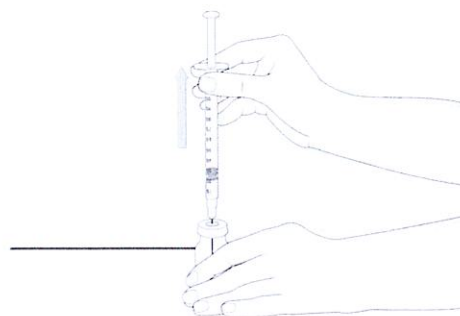
- Tirez lentement sur le piston, de manière à remplir la seringue avec la quantité de médicament qui correspond à votre dose. En mesurant la dose, assurez-vous de lire les unités en commençant à partir de l'extrémité la plus proche du capuchon en caoutchouc noir.



- Laissez l'aiguille dans le flacon et vérifiez qu'il n'y a pas de grosses bulles d'air dans la seringue.



- Les bulles d'air devront être éliminées de la seringue. Pour ce faire :
 - Tapotez doucement le côté de la seringue à l'aide d'un doigt pour déplacer la bulle d'air vers le haut de la seringue.
 - Videz la seringue dans le flacon.
 - Recommencez les étapes ci-dessus pour remplir à nouveau votre seringue. Tirez sur le piston plus lentement que la fois précédente, en vous assurant que le bout de l'aiguille reste bien immergé dans le liquide afin de réduire le risque d'avoir des bulles d'air.
- Une fois qu'il n'y a plus de grosses bulles d'air dans la seringue, placez le flacon à la verticale sur une surface dure.
- Maintenez le flacon à l'aide d'une main, et le corps de la seringue du bout des doigts de l'autre main. Retirez l'aiguille du flacon à la verticale.



- Placez la seringue sur une surface dure en vous assurant que l'aiguille ne touche pas la surface. Ne remettez pas le capuchon sur l'aiguille.

Étape 5. Préparer le site d'injection

- Choisissez une zone de votre abdomen pour effectuer l'injection.
- Changez de site d'injection tous les jours.
- Assurez-vous que le site d'injection se trouve à au moins 5 cm de votre nombril.
- N'effectuez pas l'injection dans une zone rouge, gonflée ou irritée.

5 cm

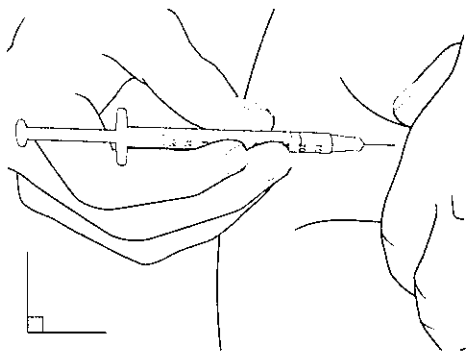
- Nettoyez le site d'injection choisi à l'aide de votre deuxième lingette imbibée d'alcool d'un mouvement circulaire.
- Laissez la peau sécher pendant environ 10 secondes.
- Ne touchez pas, ne ventilez pas et ne soufflez pas sur la zone nettoyée.

Étape 6. Injecter IMCIVREE

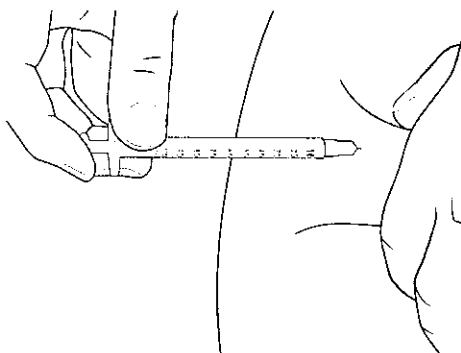
- Placez la seringue entre le pouce et l'index de la main avec laquelle vous écrivez.
- Pincez doucement environ 5 cm de peau entre le pouce et l'index de votre autre main. Ne lâchez pas le pli de peau avant d'avoir terminé l'injection.



- Maintenez le milieu de la seringue à un angle de 90° par rapport à votre peau et insérez l'aiguille dans le site d'injection à la verticale, en vous assurant de la faire pénétrer entièrement
- Ne maintenez pas le piston et ne le poussez pas pendant que vous insérez l'aiguille



- En maintenant le corps de la seringue entre votre pouce et votre majeur, poussez lentement le piston avec votre index pour injecter le médicament.



- Comptez jusqu'à 5 après avoir injecté IMCIVREE pour avoir la certitude qu'il n'y a plus de médicament dans la seringue.
- Lâchez le pli de peau et retirez la seringue.
- Appuyez doucement sur le site d'injection avec une compresse, puis jetez la compresse avec les ordures ménagères.
- Placez la seringue usagée dans un contenant à objets piquants et coupants. Ne la jetez pas avec les ordures ménagères.
- Si votre flacon n'est pas encore vide, remettez-le dans son emballage et conservez-le soit au réfrigérateur, soit dans un endroit sûr à une température inférieure à 30 °C, jusqu'au moment de votre prochaine dose.

Si vous avez utilisé plus d'IMCIVREE que vous n'auriez dû

Si vous ou votre enfant avez utilisé plus d'IMCIVREE que vous n'auriez dû, contactez votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser IMCIVREE

Si vous oubliez une injection, sautez cette dose et administrez votre prochaine dose à l'heure habituelle. Ne mettez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser IMCIVREE

Si vous arrêtez d'utiliser ce médicament, votre faim pourrait réapparaître et vous pourriez arrêter de perdre du poids.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)

- Zones ou taches sombres sur la peau
- Douleur, hématome ou inflammation (rougeur et/ou gonflement) au site d'injection
- Nausées ou vomissements
- Maux de tête
- Érections pénéennes spontanées

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Peau sèche, rouge ou qui démange
- Éruption cutanée
- Douleur
- Transpiration accrue
- Chute des cheveux
- Zones ou taches décolorées sur la peau
- Lésions sur la peau
- Sensation de fatigue
- Sensation de faiblesse
- Sécheresse de la bouche
- Diarrhée
- Constipation
- Douleurs à l'estomac
- Sensation d'étourdissement
- Augmentation des érections pénéennes
- Difficultés à dormir
- Sentiment de dépression
- Modification de l'excitation sexuelle
- Augmentation de la libido
- Tumeur de la peau
- Mal de dos
- Crampes musculaires
- Douleurs dans les bras ou les jambes
- Bouffées de chaleur
- Vertiges

Peu fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 100)

- Taches brunes ou taches de rousseur sur la peau
- Rougeur de la peau
- Lignes ou vergetures sur la peau
- Modification de la couleur des cheveux
- Décoloration des ongles
- Douleur thoracique
- Sensibilité au chaud ou au froid
- Démangeaisons autour du site d'injection
- Frissons
- Gencives décolorées
- Ballonnements
- Augmentation de la quantité de salive
- Flatulence
- Maux d'estomac
- Somnolence
- Troubles du goût
- Incapacité à obtenir ou maintenir l'excitation sexuelle chez la femme
- Inconfort ou sensibilité génital(e)
- Trouble génital chez la femme
- Cauchemars
- Excroissance plate et colorée sur la peau
- Douleurs articulaires

- Douleurs dans les muscles ou les os de la poitrine
- Jaunissement des yeux

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER IMCIVREE ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

IMCIVREE doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8 °C, jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'emballage. IMCIVREE peut aussi être conservé à température ambiante, à condition qu'elle ne dépasse pas 30 °C, pendant un maximum de 30 jours ou jusqu'à la date de péremption, selon ce qui arrive en premier. Conservez tous les flacons (même ceux qui sont ouverts) dans leur emballage d'origine afin de les protéger de la lumière. Après avoir ouvert un flacon pour la première fois, jetez-le après 28 jours.

Ne congelez pas ce médicament.

Si IMCIVREE est exposé à des températures supérieures à 30 °C, ne l'utilisez pas et jetez-le conformément aux directives locales. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez qu'il est opaque ou que des particules flottent à l'intérieur.

Utilisez toujours une nouvelle seringue pour chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient IMCIVREE

- La substance active est setmélanotide. Chaque flacon multidose contient 10 mg de setmélanotide dans 1 ml de solution.
- Les autres composants sont :
 - Alcool benzylique (voir la rubrique 2, Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMCIVREE)
 - Sel de sodium N-(carbonyle-méthoxypolyéthylène glycol 2000)-1,2-distearoyl-glycero-3-phosphoéthanolamine (mPEG-2000-DSPE)
 - Carmellose sodique (voir la rubrique 2, Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMCIVREE)
 - Mannitol
 - Phénol
 - Édétate disodique (voir la rubrique 2, Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMCIVREE)
 - Eau pour préparations injectables

Qu'est-ce que IMCIVREE et contenu de l'emballage extérieur

IMCIVREE est une solution limpide, incolore à légèrement colorée

Ce médicament se présente sous la forme de flacons en verre transparent dotés d'un bouchon et d'un capuchon, contenant 1 ml de solution injectable.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

RHYTHM PHARMACEUTICALS, INC.
222 BERKELEY STREET,
BOSTON,
MA 02116 USA

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

PHARMABLUE
9 RUE PERCIER
75008 PARIS
FRANCE

Fabricant

RECIPHARM MONTS
18 RUE DE MONTBAZON
37260 MONTS
FRANCE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

{mois AAAA}.