

Rhythm Pharmaceuticals anuncia la autorización de la Comisión Europea de IMCIVREE® (setmelanotida) para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados a la deficiencia de POMC, PCSK1 y LEPR

Primera opción de tratamiento autorizada en la Unión Europea para estas enfermedades genéticas raras de la obesidad

Rhythm Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: RYTM), empresa biofarmacéutica en fase comercial comprometida con la transformación del cuidado de las personas que viven con enfermedades genéticas raras de la obesidad, ha anunciado hoy que la Comisión Europea (CE) ha concedido la autorización de comercialización a IMCIVREE (setmelanotida) en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados a la deficiencia de proopiomelanocortina (POMC) bialélica, incluida la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1 (PCSK1), o la deficiencia del receptor de leptina (LEPR) bialélico con pérdida de función confirmadas genéticamente en adultos y niños de 6 años de edad o más.

"Los ensayos en fase 3 de Rhythm han confirmado que el tratamiento con IMCIVREE podría producir efectos clínicamente significativos sobre la obesidad y el hambre extremo o hiperfagia. Muchos de los pacientes inscritos en estos estudios experimentaron una pérdida de peso de una magnitud sin precedentes en la historia natural de las enfermedades genéticas raras de la obesidad", declaró Martin Wabitsch, M.D., profesor de medicina y jefe de la División de Endocrinología Pediátrica y Diabetes del Centro Médico de la Universidad de Ulm en Alemania. "Con esta autorización, se nos recuerda la importancia de las pruebas genéticas, para poder identificar y diagnosticar adecuadamente a los pacientes con obesidad por deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR y ofrecer a los pacientes elegibles IMCIVREE, una terapia farmacológica diseñada para abordar la causa subyacente de su enfermedad".

"Con esta autorización ahora en la UE, IMCIVREE se convierte en la primera y única opción de tratamiento disponible para pacientes de países de la UE y otros territorios, incluyendo Irlanda del Norte, para abordar la causa subyacente de las obesidades consecuencia de ciertos defectos genéticos en la vía del receptor de la melanocortina-4 (MC4)", afirmó David Meeker, M.D., presidente y director ejecutivo de Rhythm. "Esto marca un hito importante para las personas de los estados miembros de la UE que viven con obesidad por deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR, que ahora pueden tener acceso a una terapia que ha demostrado reducir el hambre y el peso corporal. Esperamos con interés colaborar estrechamente con las autoridades sanitarias de toda la UE, al tiempo que iniciamos el proceso de reembolso país por país y trabajamos para que IMCIVREE esté disponible para los pacientes elegibles lo antes posible".

La obesidad debida a la deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR es una enfermedad ultra rara causada por variantes en los genes *POMC*, *PCSK1* o *LEPR* que alteran la vía MC4R, que es una vía en el hipotálamo responsable de regular el hambre, el gasto energético y, por consiguiente, el peso corporal.^{i,ii} Las personas que padecen obesidad debido a la deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR luchan contra un hambre extrema e insaciable que comienza a una edad temprana, lo que da lugar a una obesidad severa de inicio temprano.^{iii,iv} Como agonista de MC4R, IMCIVREE está diseñado para restaurar la actividad deteriorada de la vía de MC4R que surge debido a los déficits genéticos aguas arriba del receptor de MC4.

La autorización de la CE de IMCIVREE se basa en los resultados de los mayores estudios realizados hasta la fecha en obesidad debido a la deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR.^v En dos ensayos clínicos en fase 3, el 80 % de los diez pacientes con obesidad debida a la deficiencia de POMC o PCSK1 logró una pérdida de peso corporal superior al 10 % y el 45,5 % de los 11 pacientes con obesidad debida a la deficiencia de LEPR logró una pérdida de peso corporal superior al 10 % tras un año de tratamiento con IMCIVREE. Además, en ambos estudios, se

demonstraron disminuciones significativas en el índice de masa corporal (IMC) en los pacientes que tenían entre 6 y 17 años al inicio del estudio (n=14).

En los ensayos clínicos, IMCIVREE fue bien tolerado en general. Los efectos adversos más frecuentes fueron la reacción en el lugar de la inyección, la hiperpigmentación de la piel y las náuseas. Las advertencias y precauciones incluyen alteraciones en la excitación sexual, depresión e ideas suicidas, pigmentación de la piel y oscurecimiento de los nevos preexistentes.

Indicación de IMCIVREE (setmelanotida)vi

En la UE, IMCIVREE está indicado para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados a la deficiencia de proopiomelanocortina (POMC) bialélica, incluida la PCSK1, o la deficiencia del receptor de leptina (LEPR) bialélico con pérdida de función confirmadas genéticamente en adultos y niños de 6 años de edad o más. El IMCIVREE debe ser prescrito y supervisado por un médico con experiencia en obesidad con etiología genética subyacente.

En Estados Unidos, IMCIVREE está indicado para el control de peso crónico en pacientes adultos y pediátricos de 6 años de edad o más con obesidad debida a la deficiencia de proopiomelanocortina (POMC), proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 1 (PCSK1) o receptor de leptina (LEPR). La condición debe confirmarse mediante pruebas genéticas que demuestren variantes en los genes *POMC*, *PCSK1* o *LEPR* que se interpretan como patogénicos, probablemente patogénicos o de importancia incierta (VOUS).

Limitaciones de uso vi

El IMCIVREE debe ser prescrito y supervisado por médicos con experiencia en obesidad con etiología genética subyacente. El IMCIVREE no está indicado para el tratamiento de pacientes con las siguientes condiciones, ya que no se espera que IMCIVREE sea eficaz:

- Obesidad debida a sospecha de deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR con variantes de *POMC*, *PCSK1* o *LEPR* clasificadas como benignas o probablemente benignas;
- Otros tipos de obesidad no relacionados con la deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR, incluida la obesidad asociada con otros síndromes genéticos y la obesidad general (poligénica).

Información importante sobre seguridad vi

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Alteración de la excitación sexual: Pueden producirse reacciones adversas sexuales en pacientes tratados con IMCIVREE. En estudios clínicos con IMCIVRE se produjeron erecciones de pene espontáneas en varones y reacciones adversas sexuales en mujeres. Indique a los pacientes que tengan una erección que dure más de 4 horas que busquen atención médica de emergencia.

Depresión e ideas suicidas: en los ensayos clínicos, se ha notificado depresión en pacientes tratados con setmelanotida. Los pacientes con depresión deben ser supervisados en cada visita médica durante el tratamiento con IMCIVREE. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con IMCIVREE si los pacientes experimentan pensamientos o comportamientos suicidas.

Pigmentación de la piel y oscurecimiento de los nevos preexistentes : la setmelanotida puede llevar a un aumento generalizado de la pigmentación de la piel y al oscurecimiento de los nevos preexistentes debido a su efecto farmacológico. Deben realizarse anualmente exámenes de la piel de todo el cuerpo para supervisar lesiones pigmentarias de la piel preexistentes y nuevas antes y durante el tratamiento con setmelanotida.

Población pediátrica: El uso de IMCIVREE no está aprobado para neonatos o lactantes. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la setmelanotida en niños menores de 6 años. No hay datos disponibles.

Este medicamento contiene 10 mg de alcohol bencílico por ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Las pacientes embarazadas o en periodo de lactancia deben ser advertidas del riesgo potencial del alcohol bencílico excipiente, que podría acumularse con el tiempo y provocar acidosis metabólica. Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, debido al riesgo potencial del alcohol bencílico excipiente que podría acumularse con el tiempo y provocar acidosis metabólica.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 23 %) fueron reacciones en el lugar de la inyección, hiperpigmentación cutánea, náuseas, cefalea, diarrea, dolor abdominal, dolor de espalda, fatiga, vómitos, depresión, infección del tracto respiratorio superior y erección de pene espontánea.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

No hay datos del uso de la setmelanotida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos con respecto a la toxicidad reproductiva. Sin embargo, la administración de setmelanotida a conejas embarazadas resultó en una disminución del consumo materno de alimentos, lo que produjo efectos embrionarios y fetales. Como medida de precaución, IMCIVREE no debe iniciarse durante el embarazo o mientras se intenta quedar embarazada, ya que la pérdida de peso durante el embarazo puede resultar en daño fetal. Si una paciente que está tomando setmelanotida ha alcanzado un peso estable y se queda embarazada, se debería considerar el mantenimiento del tratamiento con setmelanotida ya que no había pruebas de teratogenicidad en los datos no clínicos. Si una paciente que está tomando setmelanotida y que todavía pierde peso queda embarazada, o debe interrumpirse el tratamiento con setmelanotida, o debe reducirse la dosis a la vez que se supervisa que la paciente gane el peso recomendado durante el embarazo. El médico responsable del tratamiento debe supervisar cuidadosamente el peso durante el embarazo en una paciente que esté tomando setmelanotida.

Lactancia

Se desconoce si la setmelanotida se excreta a través de la leche humana. Un estudio no clínico mostró que la setmelanotida se excreta a través de la leche de ratas lactantes. No se detectaron concentraciones cuantificables de setmelanotida en plasma de las crías lactantes. No se puede excluir un riesgo para el recién nacido/lactante. Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con IMCIVREE teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos humanos sobre el efecto de la setmelanotida en la fertilidad. Los estudios en animales no indicaron efectos nocivos con respecto a la fertilidad.

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con el sistema nacional de notificación que aparece en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc.

Consultar [la información completa del producto](#) para IMCIVREEvi.

Acerca de Rhythm Pharmaceuticals

Rhythm es una empresa biofarmacéutica en fase comercial comprometida con la transformación del paradigma de tratamiento para personas que viven con enfermedades genéticas raras de la obesidad. La medicina de precisión de la empresa, IMCIVREE (setmelanotida), fue aprobada en noviembre de 2020 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para el control crónico del peso en pacientes adultos y pediátricos de 6 años de edad y mayores con obesidad debida a la deficiencia de POMC, PCSK1 o LEPR confirmada por pruebas genéticas y por la Comisión Europea (CE) en julio de 2021 para el tratamiento de la obesidad y el control del hambre asociados a la deficiencia de POMC bialélico, incluido PCSK1, o la deficiencia de LEPR bialélico con pérdida de función confirmadas genéticamente en adultos y niños de 6 años de edad o más. El IMCIVREE es la primera terapia

aprobada por la FDA y autorizada por la CE para estas enfermedades genéticas raras de la obesidad. Rhythm está potenciando un amplio programa de desarrollo clínico para la setmelanotida en otras enfermedades genéticas raras de la obesidad. La empresa está aprovechando el motor de Rhythm y la mayor base de datos de ADN de obesidad conocida, ahora con aproximadamente 37.500 muestras secuenciales, para mejorar la comprensión, el diagnóstico y el cuidado de las personas que viven con obesidad severa debida a ciertas deficiencias genéticas. La empresa tiene su sede en Boston, MA.

Declaraciones prospectivas

Este comunicado de prensa contiene declaraciones prospectivas en el sentido de la Ley de Reforma de Litigios de Valores Privados de 1995. Todas las declaraciones contenidas en este comunicado de prensa que no estén relacionadas con cuestiones de hechos históricos deben considerarse declaraciones prospectivas, incluidas, entre otras, declaraciones sobre el potencial, la seguridad, la eficacia y el progreso normativo y clínico de la setmelanotida, nuestras expectativas en torno a posibles presentaciones normativas, aprobaciones y plazos de las mismas, y nuestra estrategia y planes de negocio, incluyendo la comercialización de la setmelanotida. Las declaraciones que utilizan palabras como «esperar», «anticipar», «creer», «puede», «voluntad» y términos similares también son declaraciones prospectivas. Estas declaraciones están sujetas a numerosos riesgos e incertidumbres, incluidos, entre otros, el impacto de nuestra transición de la gestión, nuestra capacidad de inscribir a pacientes en ensayos clínicos, el diseño y el resultado de los ensayos clínicos, el impacto de la competencia, la capacidad de lograr u obtener las aprobaciones normativas necesarias, los riesgos asociados con el análisis de datos y la elaboración de informes, nuestra liquidez y gastos, el impacto de la pandemia de COVID-19 en nuestros negocios y operaciones, incluidos nuestros estudios preclínicos, ensayos clínicos y perspectivas de comercialización, y condiciones económicas generales, y los otros factores importantes discutidos bajo el título «Factores de riesgo» en nuestro Informe Trimestral en el Formulario 10-Q para el periodo trimestral cerrado el 31 de marzo de 2021 y nuestros otros documentos presentados ante la Comisión de Valores y Bolsa. Salvo que lo exija la ley, no asumimos ninguna obligación de realizar revisiones de las declaraciones prospectivas contenidas en esta publicación ni de actualizarlas para reflejar los acontecimientos o circunstancias que se produzcan después de la fecha de esta publicación, ya sea como resultado de nueva información, desarrollos futuros o de otro tipo.

Contacto corporativo:

David Connolly

Director de Relaciones con los Inversores y Comunicaciones Corporativas

Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

857-264-4280

dconnolly@rhythmtx.com

Contacto del inversor:

Hannah Deresiewicz

Stern Investor Relations, Inc.

212-362-1200

hannah.deresiewicz@sternir.com

Contacto de prensa:

Adam Daley

Berry & Company Relaciones públicas

212-253-8881

adaley@berrypr.com

US-SET-2100029 07/2021

i Huvenne H, Duberne B, Clément K, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016 (Formas genéticas raras de obesidad: enfoque clínico y tratamientos actuales en 2016). *Obes Facts* (Hechos sobre obes.). 2016; 9(3):158-173.

ii Ellacott KL, Cone RD. The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: lessons from mouse models (El papel del sistema central de

melanocortina en la regulación de la ingesta de alimentos y la homeostasis energética: lecciones de modelos de ratón). *Phonos Trans R Soc Land B Biol Sci.* 2006; 361(1471):1265-1274.

iii Ayers KL, Glicksberg BS, Garfield AS, et al. Melanocortin 4 receptor pathway dysfunction in obesity: patient stratification aimed at MC4R agonist treatment (Disfunción de la vía del receptor de la melanocortina 4 en la obesidad: estratificación del paciente dirigida al tratamiento con agonistas del MC4R). *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(7):2601-2612.

iv Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC variants in humans (Obesidad severa de inicio temprano, insuficiencia suprarrenal y pigmentación del cabello rojo causada por variantes de POMC en humanos). *NAT Genet.* 1998; 19(2):155-157.

v Clément, K., et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials (Eficacia y seguridad de la setmelanotida, un agonista del MC4R, en individuos con obesidad severa debido a la deficiencia de LEPR o POMC: ensayos de fase 3, abiertos, multicéntricos y de brazo único). *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* Primero en línea (2020). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30364-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30364-8)

Vi Para obtener la información completa del producto, consulte el Resumen de las características del producto que se encuentra en www.ema.europa.eu.
