

24/10/2008

Questions / Réponses

Point d'information sur la suspension de l'autorisation de mise sur le marché d'Acomplia® (rimonabant)

Acomplia® est un médicament autorisé dans l'ensemble des pays européens depuis juin 2006 dans le traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque, en association au régime et à l'exercice physique. L'Agence européenne du médicament (EMA), à la demande de la Commission Européenne, a finalisé la réévaluation de la balance bénéfice/risque du rimonabant engagée en juin 2008. Le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne a conclu que le rapport bénéfice/risque est désormais défavorable et recommande à la Commission Européenne la suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce médicament.

1. Qu'est ce qu'Acomplia® ?
2. Dans quels cas est-il indiqué ?
3. Quel est son statut en France ?
4. Quelles étaient les données au moment de l'AMM ?
5. Quelles ont été les mesures de surveillance mises en place en France ?
6. Quelles ont été les modifications de l'information depuis la commercialisation ?
7. Quelles sont les raisons de la suspension d'AMM aujourd'hui ?
8. Quelles sont les données en France ?
9. Que devez vous faire si vous êtes traité par Acomplia® ?
10. Qu'en est-t-il des essais cliniques ; que devez-vous faire si vous participez à un essai clinique ?

1. Qu'est ce qu'Acomplia® ?

Le principe actif d'Acomplia® est le rimonabant, qui agit en bloquant des récepteurs spécifiques appelés récepteurs cannabinoïdes CB1, présents dans le cerveau, le tissu adipeux et le foie. En bloquant ces récepteurs, le rimonabant régule la prise alimentaire et le stockage des graisses.

Acomplia® a été autorisé dans l'Union européenne depuis Juin 2006, et il est commercialisé dans 18 Etats Membres de l'Union européenne.

2. Dans quel cas est-il indiqué ?

Il est indiqué dans le traitement des :

- sujets obèses ($IMC^1 \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- **sujets en surpoids** ($IMC^1 > 27 \text{ kg/m}^2$) **présentant des facteurs de risque associés**, tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie (excès de graisses dans le sang).

Il doit **toujours être utilisé en association à un régime hypocalorique et à l'exercice physique.**

La posologie recommandée est de un comprimé à 20 mg par jour.

¹ Indice de Masse Corporelle

3. Quel est son statut en France ?

Acomplia® est disponible sur le marché français depuis le 23 mars 2007. Il est uniquement délivré sur prescription médicale.

Son remboursement est réservé aux patients obèses ($IMC^1 \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et présentant également un diabète de type 2, insuffisamment contrôlé par une monothérapie par metformine ou par sulfamide, avec une HbA1c comprise entre 6,5 % et 10 %.

4. Quelles étaient les données au moment de l'AMM ?

L'efficacité du rimonabant sur la perte de poids a été évaluée chez près de 6 800 patients, dont 5 000 avaient effectivement reçu du rimonabant (5 ou 20 mg par jour), tous les patients devant respecter des mesures hygiéno-diététiques (régime hypocalorique adapté et activité physique).

Après un an de traitement, chez les patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque associés (hypertension artérielle, dyslipidémie), le rimonabant à la dose de 20 mg/jour entraînait une diminution de poids moyenne de 6,5 kg contre 1,6 kg sous placebo. La diminution de poids était de 5,3 kg dans le groupe Acomplia® contre 1,4 kg sous placebo chez les patients diabétiques de type 2 obèses ou en surpoids.

Cette réduction pondérale s'est maintenue chez les patients traités pendant 2 ans, avec toutefois une reprise progressive du poids en cas d'arrêt du traitement.

Au moment de sa mise sur le marché, les essais cliniques montraient que les effets indésirables au cours du traitement par Acomplia®, étaient principalement des troubles **neuropsychiques** : en particulier des troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs et anxiété observés deux fois plus fréquemment qu'avec le placebo, mais aussi de l'irritabilité, insomnie, sensations vertigineuses...Par ailleurs, des troubles **digestifs** tels que nausées, vomissements et diarrhées étaient aussi rapportés fréquemment. Ces effets indésirables avaient donc été mentionnés dans le Résumé des caractéristiques du produit et dans la notice d'Acomplia® et ils avaient justifié d'importantes mises en garde.

5- Quelles ont été les mesures de surveillance mises en place en France ?

Dès la mise sur le marché en mars 2007, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place avec une surveillance renforcée des risques de complications psychiatriques. Les professionnels de santé ont reçu une brochure d'information sur la sécurité d'emploi et le bon usage du produit dont une fiche de bon usage du médicament élaborée par l'HAS et l'Afssaps.

Une participation française aux enquêtes de prescription européennes a aussi été mise en place pour évaluer les conditions d'utilisation du produit en situation réelle, ainsi que le respect de l'AMM.

L'Afssaps a interdit l'utilisation d'Acomplia® dans des préparations magistrales, officinales et hospitalières.

6- Quelles ont été les modifications de l'information depuis la commercialisation ?

Après la mise sur le marché, le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne a suivi de près le médicament et introduit des changements importants dans le Résumé des caractéristiques du produit, dès que de nouvelles informations ont été recueillies.

Ainsi, en juillet 2007, une contre-indication a été introduite pour les patients présentant une dépression caractérisée en cours et/ ou traités par antidépresseurs. Le traitement par Acomplia® devait être arrêté en cas de survenue de dépression. Puis en juin 2008, une évaluation des données de pharmacovigilance a montré que le risque de survenue de troubles dépressifs apparaissait particulièrement pendant les trois premiers mois de traitement et pouvait également survenir chez des patients sans antécédent psychiatrique. Cette situation a conduit à recommander une surveillance étroite de tous les patients sous Acomplia® et tout particulièrement dans les trois premiers mois de traitement.

Devant l'augmentation des problèmes psychiatriques rapportés, le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne a réuni un groupe d'experts composé de diabétologues, cardiologues et psychiatres. Ce groupe s'est réuni en Juin 2008 et a analysé l'ensemble des données d'efficacité et de tolérance disponibles. Ces experts avaient alors conclu que la marge de bénéfice d'Acomplia® s'était réduite par rapport aux risques identifiés depuis sa commercialisation en Europe en 2006. Ils ont également estimé que des données complémentaires étaient nécessaires avant de conclure définitivement sur la balance bénéfice/risque du produit.

A la lumière de ces données, la commission européenne a demandé la réévaluation du rapport bénéfice/risque d'Acomplia®, en application de l'article 20 du règlement européen 726/2004.

7. Quelles sont les raisons de la suspension d'AMM aujourd'hui ?

Le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne a réexaminé l'ensemble des données disponibles à ce jour sur l'efficacité et les risques du rimonabant. Les données incluant celles disponibles depuis la réunion d'experts en juin 2008, sont issues des essais cliniques achevés depuis l'autorisation de mise sur le marché et de la pharmacovigilance.

En ce qui concerne l'**efficacité** du médicament, il a confirmé un effet modeste du rimonabant dans la perte de poids et dans l'amélioration de certains paramètres lipidiques et glycémiques. Cependant, les nouvelles données en situation réelle d'utilisation indiquent que les patients ont tendance à arrêter leur traitement prématurément. Cette pratique de traitement à court terme limite les effets bénéfiques attendus d'Acomplia® observés dans les essais cliniques. De plus, aucun élément n'est disponible à ce jour pour confirmer l'effet à long terme d'Acomplia® sur la prévention cardiovasculaire du rimonabant.

En ce qui concerne le **risque**, le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne a confirmé que les risques d'effets indésirables psychiatriques, incluant essentiellement des troubles dépressifs, de l'anxiété et de l'agressivité, sont multipliés par deux chez les patients obèses ou en surpoids traités par Acomplia® par rapport aux patients non traités. D'après les données issues des études récentes ou en cours, il apparaît que les troubles psychiatriques sévères pourraient être plus fréquents que dans les essais cliniques ayant conduit à l'AMM.

Ainsi entre juin et août 2008, au cours d'études cliniques en cours, 5 cas de suicide ont été rapportés chez patients recevant du rimonabant, contre un seul cas chez les patients recevant du placebo.

Depuis la commercialisation, une augmentation importante des effets psychiatriques graves a été rapportée, incluant des suicides. Il a été également constaté qu'une proportion significative de patients étaient traités par antidépresseurs bien que toujours traités par rimonabant, alors que l'utilisation simultanée de ces deux médicaments est contre-indiquée depuis 2007.

Aucun facteur prédisposant à des risques dépressifs en cours de traitement n'a pu être identifié. Il a donc été considéré que l'introduction de mesures restrictives supplémentaires ne permettrait pas de diminuer de manière acceptable le niveau de risque de troubles psychiatriques chez les patients traités.

En définitive, **au vu de l'ensemble des données les plus récentes, le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne a estimé que le rapport bénéfice/ risque du rimonabant est défavorable** dans le traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque. Le comité a donc recommandé la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament dans tous les pays de l'Union européenne.

8. Quelles sont les données en France ?

En France entre mars 2007 et juillet 2008, environ 220 000 patients ont été traités par Acomplia®.

A ce jour il est estimé qu'environ 50 000 patients sont en cours de traitement.

Sur les 1 366 notifications d'effets indésirables recueillis jusqu'à fin juillet 2008, 1 162 cas sont confirmés par un professionnel de santé. Parmi ces derniers, 385 cas de troubles dépressifs ont été rapportés, dont 125 cas sont graves. Il s'agit essentiellement de cas de dépressions, troubles de l'humeur, morosité, comportement suicidaire, rapportés dans environ la moitié des cas, au cours du premier mois de traitement.

9. Que devez vous faire si vous êtes traité par Acomplia® ?

Si des signes de dépression (tels qu'une tristesse, une envie de pleurer, une anxiété, des idées noires, une perte d'énergie...) sont apparus depuis que vous êtes traité par Acomplia®, l'arrêt du traitement est indispensable. Aussi consultez rapidement votre médecin traitant, qui vous prendra en charge.

Si vous êtes traité par Acomplia®, et que vous tolérez bien le traitement en cours, vous devez consulter sans urgence votre médecin ou votre pharmacien, afin de discuter de la conduite à tenir.

Il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement par Acomplia® immédiatement, toutefois si vous souhaitez l'arrêter, vous pouvez le faire à tout moment.

10. Qu'en est-t-il des essais cliniques ; que devez-vous faire si vous participez à un essai clinique ?

L'Afssaps se concerta avec les agences des autres pays Européens concernés par les essais cliniques, et avec le laboratoire, pour arrêter les dispositions à prendre concernant les essais cliniques en cours. Seuls les essais cliniques portant sur de nouvelles indications sont maintenus pour le moment.

Si vous participez à un essai clinique vous devez vous rapprocher du médecin qui conduit l'essai pour obtenir des informations ou pour demander l'arrêt de votre traitement.