

10 avril 2009

## Rimonabant (Acomplia®)

### Données techniques

L'autorisation de mise sur le marché d'ACOMPLIA® est abrogée depuis le 16 janvier 2009. Elle était suspendue depuis le 13 novembre 2008 en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable par l'ensemble des états membres européens.

ACOMPLIA® a obtenu une autorisation de mise sur le marché via une procédure européenne centralisée le 19 juin 2006. Il était indiqué dans le traitement des sujets obèses (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>), ou en surpoids (IMC supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup>) avec des facteurs de risque associés, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association à un régime hypocalorique et à l'exercice physique.

Le rimonabant régule la prise alimentaire et le stockage lipidique en inhibant les effets des agonistes cannabinoïdes au niveau du système nerveux central, des tissus adipeux et du foie.

Il était commercialisé depuis le 23 mars 2007 avec un statut de médicament d'exception disponible uniquement sur prescription médicale.

La mise sur le marché d'ACOMPLIA® a été accompagnée d'un plan de gestion des risques (PGR) européen visant à assurer le bon usage et la sécurité d'emploi du médicament. En complément du PGR européen, l'Afssaps a mis en place une surveillance renforcée avec un plan de minimisation des risques impliquant les réseaux de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicovigilance.

### **Historique de la surveillance du médicament**

Dès sa mise sur le marché, le risque de troubles de l'humeur et de dépression était mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice d'ACOMPLIA®.

En juillet 2007, une analyse des données de pharmacovigilance conduit à ajouter une contre-indication pour les patients présentant une dépression caractérisée en cours et/ou traités par antidépresseurs.

En juillet 2008, une nouvelle évaluation des données de pharmacovigilance montre que les troubles dépressifs peuvent également survenir chez des patients sans antécédent psychiatrique. Cette situation conduit les autorités à recommander une surveillance étroite de tous les patients sous ACOMPLIA® et tout particulièrement dans les trois premiers mois de traitement.

Le 23 octobre 2008, une réévaluation du bénéfice et du profil de risque du rimonabant a conduit l'EMA à recommander la suspension de l'AMM de ce médicament, le rapport bénéfice/risque étant désormais considéré comme défavorable dans le traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque. En effet, l'efficacité en situation réelle de prescription, avec une durée moyenne de traitement estimée à 3 mois, est moindre que celle attendue sur la base des essais cliniques. De plus, des troubles dépressifs parfois sévères peuvent survenir chez des patients ne présentant aucun facteur de risque, en dehors de l'obésité. L'absence d'identification de facteurs prédisposant à des risques dépressifs en cours de traitement rend difficilement maîtrisable ce risque en situation réelle de prescription.

En France, entre mars 2007 et juillet 2008, environ 220 000 patients ont été traités par ACOMPLIA®. Au moment de la suspension d'AMM, il était estimé que 50 000 patients étaient en cours de traitement. Sur les 1 366 notifications d'effets indésirables recueillies jusqu'à fin juillet 2008, 1 192 cas ont été confirmés par un professionnel de santé, dont 385 cas de troubles dépressifs parmi lesquels 125 graves.

Le 5 novembre 2008, après concertation avec les agences des autres pays d'Europe concernés et avec le laboratoire, l'Afssaps a décidé de suspendre l'essai clinique international Crescendo en France compte tenu des effets psychiatriques observés. Cet essai, dont l'objectif était d'évaluer l'effet préventif du rimonabant comparativement au placebo sur la survenue du risque cardiovasculaire chez les personnes obèses à haut risque de complication cardiovasculaire, avait inclus plus de 18 000 personnes dont environ 500 en France. Au cours de cet essai, 6 cas de décès par suicide ont été observés, dont 5 chez des patients sous rimonabant et un chez un patient sous placebo.

Le 5 décembre 2008, le titulaire ne disposant d'aucune nouvelle donnée clinique qui permettrait de lever la suspension, a demandé le retrait de l'AMM d'ACOMPLIA®.