

## L'ÉTUDE DU CAS ACOMPLIA : LEÇONS ET PERSPECTIVES

*PIERRE ROSENZWEIG*

**Vice-président « Médecine interne, développement clinique »  
Sanofi Aventis R&D**

### L'étude du cas Acomplia® : leçons et perspectives

**Dr Pierre ROSENZWEIG**  
**Vice-Président**  
**Médecine Interne, Développement Clinique**  
**sanofi-aventis R&D**

## Le patient obèse face à la maladie

- ◆ Les patients obèses essaient de perdre du poids mais le plus souvent échouent <sup>1</sup>
- ◆ Les patients obèses ont souvent des objectifs de perte de poids non réalistes<sup>2</sup>
- ◆ Les difficultés, la frustration née de l'échec peuvent encourager l'utilisation de produits non enregistrés comme médicaments<sup>3</sup>
- ◆ La chirurgie est de plus en plus utilisée mais peut entraîner des complications

Résultat	Poids (kg)	Réduction %
Initial	99	0
Rêve	61	38
Heureux	68	31
Acceptable	74	25
Déception	82	17

<sup>1</sup> Williamson DF et al. *Am J Public Health* 1992;82:1251-7.

<sup>2</sup> Foster et al. *J Consult Clin Psychol.* 1997;65:79

<sup>3</sup> Ipsos-Insight PharmTrends Report, 2004

## Le point de vue médical et réglementaire

- ◆ 5 à 10% de perte de poids durable : un objectif réaliste et médicalement significatif
- ◆ Impact positif sur les facteurs de risque cardiovasculaires : diabète, hypertension artérielle et dyslipidémie<sup>1-2</sup>
- ◆ Amélioration de certaines co-morbidités : apnée du sommeil, arthrose, infertilité
- ◆ Amélioration significative de la qualité de vie<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Colman E. Advisory Committee Meeting January 23, 2006.

<sup>2</sup> Goldstein KR et al. *Qual Life Res* 1999;8:275-277.

<sup>3</sup> NIH guideline 1998.

## Obésité : quelle stratégie thérapeutique ?

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille}^2 (\text{m}^2)}$$

- ◆ IMC  $\geq$  25 : régime et activité physique
- ◆ IMC  $\geq$  27 avec co-morbidité(s) : traitement médicamenteux en complément du régime et de l'activité physique
- ◆ IMC  $\geq$  30 : traitement médicamenteux en complément du régime et de l'activité physique
- ◆ IMC  $>$ 35 avec co-morbidité(s): chirurgie en complément du régime et de l'activité physique

Adapté de :The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH/NHLBI/NAASO; October 2000. NIH publication No. 00-4084.

# Historique du système Endocannabinoïde

**1964** –  $\Delta^9$ -THC, le principe actif du Cannabis<sup>1</sup>

CC1=C(C(=O)OC2=CC=CC=C2C1)O

**$\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol**

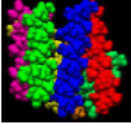
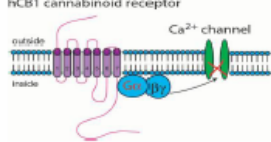
**1992** – L'anandamide, le 1er cannabinoïde endogène<sup>3</sup>

CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)NCCO

**1994** – rimonabant, 1er CB<sub>1</sub> antagoniste

**1991** – Clonage<sup>2</sup> du récepteur humain CB<sub>1</sub>

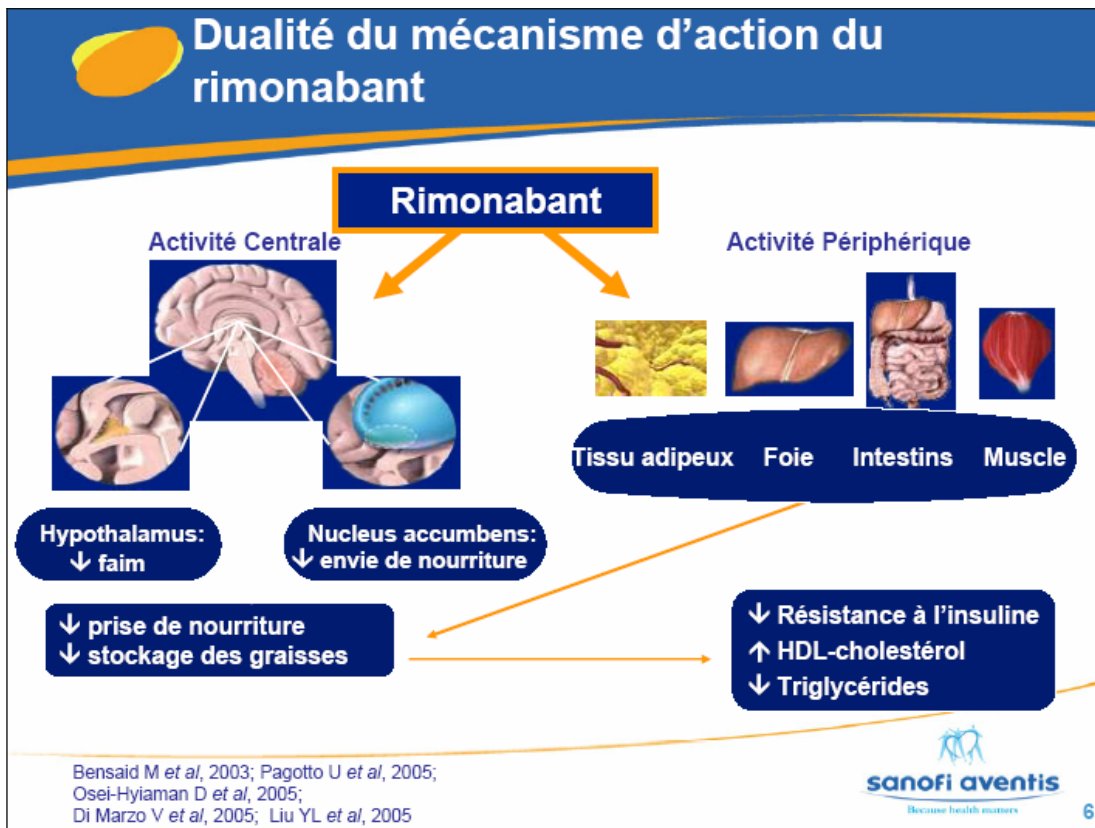
hCB<sub>1</sub> cannabinoid receptor

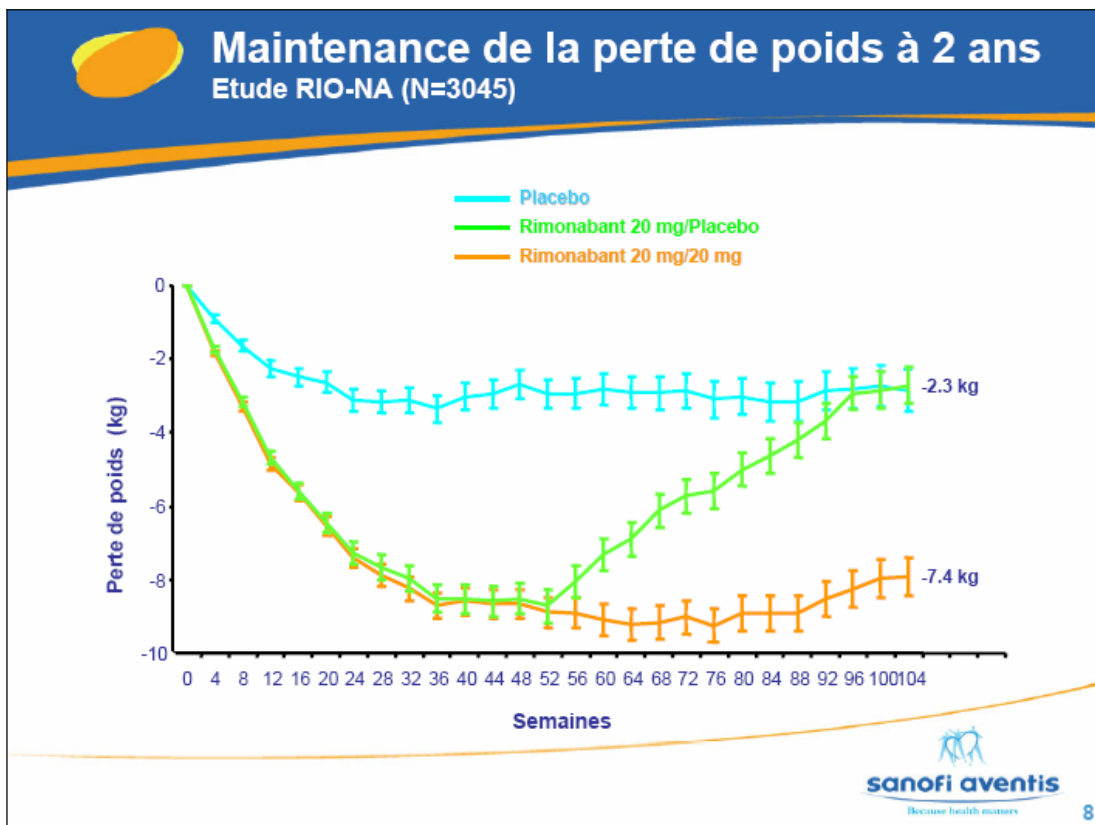
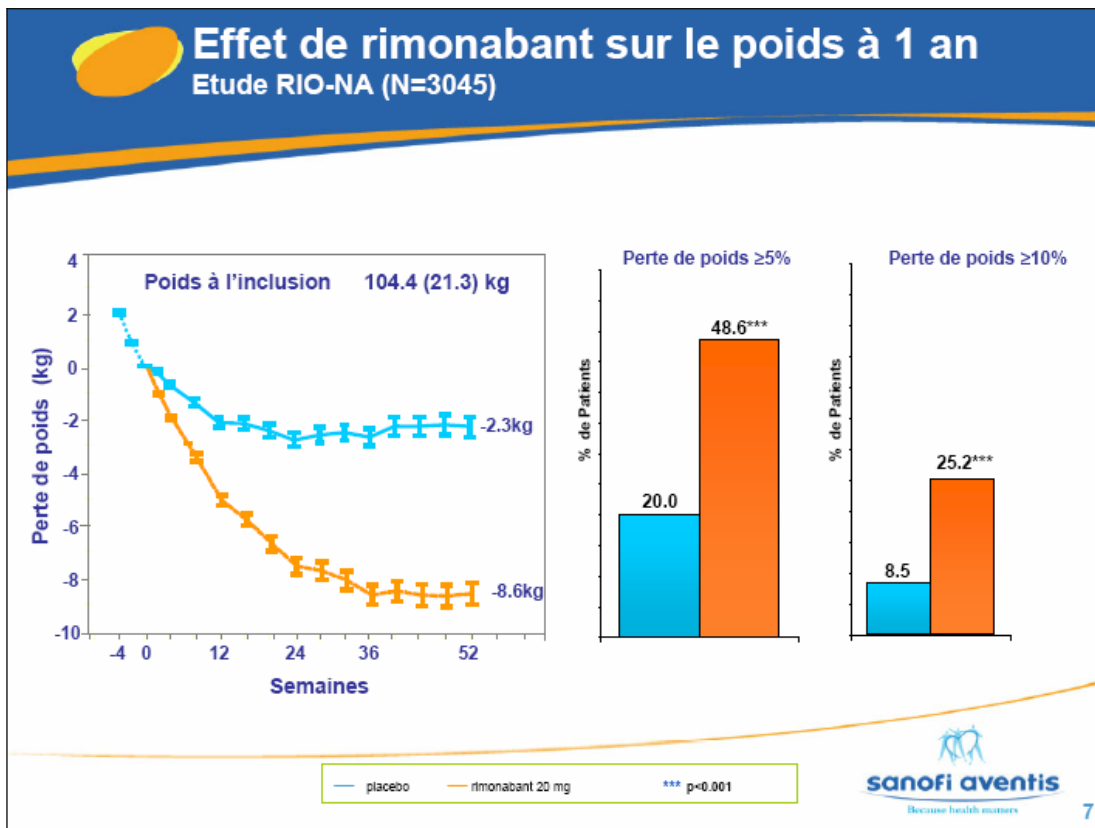


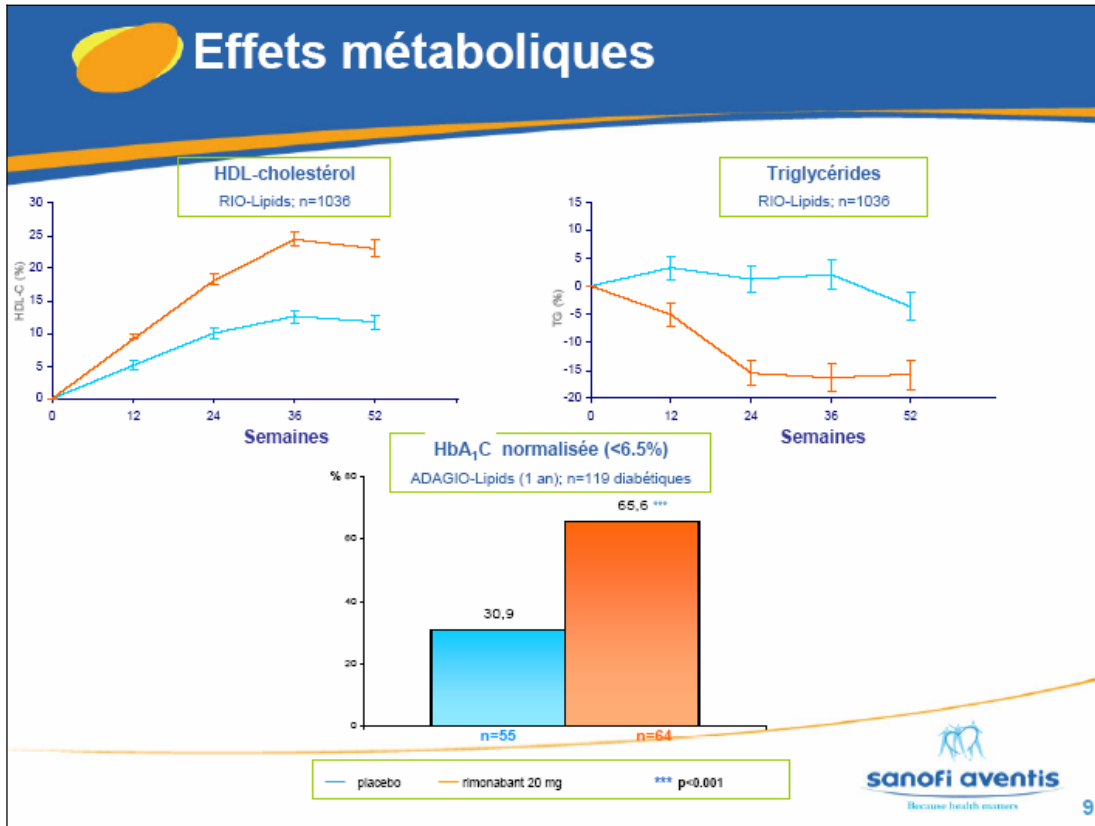
1. Gaoni Y, et al. *J Am Chem Soc.* 1964;86:1646-1647.  
2. Gerard CM, et al. *Biochem J.* 1991;279(Pt 1):129-134.  
3. Devane WA, et al. *Science.* 1992;258:1946-1949.

**sanofi aventis**  
Because health matters

5










## Acomplia® (rimonabant) et dépression


	Placebo N=2474	Rimonabant 20 mg N=2742
Tout trouble de l'humeur et symptôme dépressif	4.5%	8.4%
dont : dépression caractérisée	1.7%	3.9%

Pool 4 études RIO, EFC5031, EFC5745, ACT3801

 Because health matters 10


## Aspects réglementaires

- ◆ Juin 2006 - Approbation en Europe :
  - ▶ Traitement des patients obèses ou en surpoids avec des facteurs de risque associés tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie
- ◆ Janvier 2007 – Avis favorable de la commission de la Transparence
  - ▶ Service médical modéré chez les patients obèses et diabétiques
  - ▶ Remboursement réservé aux patients obèses et diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés
- ◆ Juin 2007 – L'advisory committee de la FDA vote NON
- ◆ Juillet 2007 – Le CHMP confirme le Bénéfice/Risque positif
  - ▶ Contre-indications supplémentaire « Dépression caractérisée en cours et/ou patients traités par antidépresseurs »
- ◆ Mai/Juin 2008 – Le CHMP renforce les mises en garde sur les risques de dépression et de suicide
  - ▶ CHMP « Scientific Advisory Group » : la marge du bénéfice/risque s'est réduite
- ◆ Septembre 2008 – Avis défavorable de la commission de la Transparence
  - ▶ Compte-tenu des effets « très faibles sur le poids des diabétiques et ...des préoccupations majorées en termes de tolérance »
- ◆ Octobre 2008 – Suspension en Europe:
  - ▶ Le CHMP considère que le ratio bénéfice/risque est maintenant insuffisant

 Because health matters 11


## Situation de la R&D dans l'industrie

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Marché
<b>Effet central &amp; périphérique</b> <i>Antagoniste CB1</i>		<del>ibipinabant</del> A-733-2207	<del>taranabant</del> <del>atenabant</del>	<del>rimonabant</del> (2006)
<b>Effet périphérique</b>			cetillistat	orlistat (1998) orlistat OTC (2007/2009-US/EU)
<b>Effet central</b>	ATHX-105 PSN-602, etc	tesofensine velneperit obinepitide SCH-497079	lorcaserine	sibutramine (1998)
<b>Effet métabolique</b> <i>(obésité chez le diabétique)</i>	remogliflozin troglusquimine PSN-821 etc	pramlintide <i>(+ metreleptin)</i> TA-7234 R-256918 etc	liraglutide	
<b>Combinaisons produits connus</b>		bupropion + zonisamide	bupropion + naltrexone phentermine + topiramate	

 Because health matters **12**

## Conclusion - Perspectives (1)

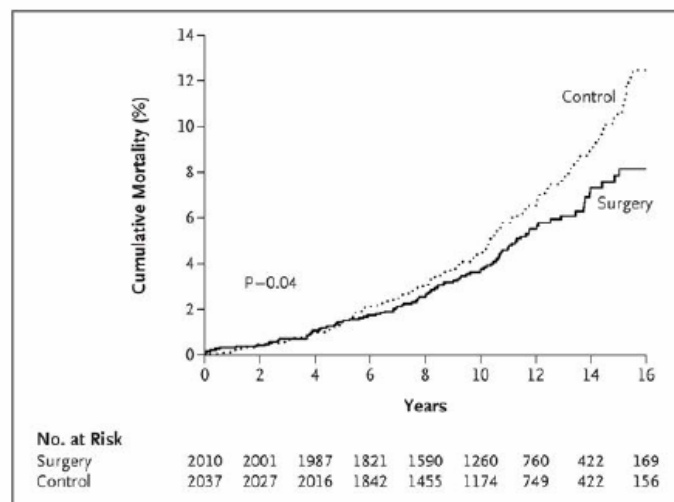
- ◆ Le traitement pharmacologique de l'obésité (en complément du régime) représente un besoin médical non satisfait
  - Perdre du poids/ne pas en reprendre sont des objectifs de traitement au long cours
  - L'évaluation de la sécurité d'emploi nécessite des études longues et dans de larges populations

 Because health matters **13**

## Conclusion - Perspectives (2)

- ◆ La seule perte de poids peut être un bénéfice insuffisant si le risque est jugé significatif
  - ▶ Médicaments à faible risque et ... efficacité limitée
  - ▶ Médicaments visant les complications de l'obésité (diabète, ...)
  - ▶ Médicaments ayant démontré un bénéfice de morbidité significatif (cardiovasculaire, ...)

## Mortalité après chirurgie bariatrique Etude Prospective (cohorte)





## Mortalité après chirurgie gastrique Etude Rétrospective

Causes	Sujets			
	Groupe Chirurgie (N=9949)		Groupe Contrôle (N=9628)	
	No.	No./10.000 Personne-année	No.	No./10.000 Personne-année
Toutes causes de décès	288	37.2	425	61.1
Tous décès dus à une maladie	198	25.6	380	54.7
Maladies cardiovasculaires	66	8.5	134	19.3
Diabète	2	0.3	24	3.5
Cancer	42	5.4	102	15.0
Autres maladies	88	11.4	120	17.0
Suicide	21	2.7	8	1.2

Adapté de : d'Adams et al - N Engl J Med 2007; 357: 753-761