Rejet de la demande d'autorisation de mise sur le marché de Qsiva (phentermine/topiramate) - Décision de l'Agence européenne des médicaments

Le 18 octobre 2012, le Comité des médicaments à usage humain (CMUH) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a rendu un avis défavorable, recommandant le rejet de la demande d'autorisation de mise sur le marché de Qsiva, médicament destiné au traitement de l'obésité.

La France, qui était co-rapporteur lors de la procédure d'évaluation de ce dossier, a fermement soutenu cette position.

Le laboratoire Vivus BV, à l'origine de cette demande, aura la possibilité, dans les 15 jours suivant la notification de cet avis, d'en solliciter le ré-examen.

Qu'est ce que Qsiva ?

Qsiva est un médicament composé de deux substances actives : la phentermine et le topiramate. Il devait être disponible sous forme de gélule à libération modifiée.

Quelles étaient les indications attendues de Qsiva ?

Il était prévu que Qsiva soit utilisé pour traiter les patients atteints d'une obésité sévère (IMC ≥ 35 kg/m^2) ou des patients présentant une obésité (IMC[1] ≥ 30 kg/m^2) associé à des facteurs de risque liés au poids tels que l'hypertension artérielle, le diabète de type 2 ou une hyperlipidémie (taux anormalement élevé de graisses dans le sang).

Quel est le mode d'action du Qsiva ?

Les deux substances actives du Qsiva sont anorexigènes (diminution de l'appétit). L'effet anorexigène de la phentermine est dû à la libération d'une substance chimique, appelée noradrénaline, au niveau de l'hypothalamus (région du cerveau qui régule l'appétit).

Le topiramate est sensé agir par une augmentation de la dépense énergétique de l'organisme, une réduction du rendement énergétique et de l'appétence des patients pour la nourriture. Son mode d'action exact n'est toutefois pas connu.

Quelles étaient les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande ?

Les effets de Qsiva ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés

chez l'homme.

Quatre études principales, portant sur environ 4 000 patients obèses ou en surpoids, ont comparé un traitement par Qsiva à un placebo (traitement fictif) et à un traitement par la phentermine ou le topiramate, administrés seuls. Deux de ces études ont inclus des patients présentant des facteurs de risque liés au poids tels qu'un diabète, une hypertension artérielle ou un taux anormalement élevé de graisses ou de sucre dans le sang.

Les principaux critères d'efficacité étaient la perte de poids et le nombre de patients ayant eu une perte de poids de 5 % après 28 ou 56 semaines de traitement. Dans l'une des études, les patients ont été traités plus longtemps et l'efficacité a été évaluée après 108 semaines.

Quels ont été les principales raisons amenant le CMUH à rejeter la demande ?

Le CMUH relève que, lors des études principales, des pertes de poids, intéressantes d'un point de vue clinique, ont été obtenues, mais que les effets cardiovasculaires à long terme sont préoccupants, en particulier du fait de l'augmentation de la fréquence cardiaque par la phentermine. Par ailleurs, les effets psychiatriques (des cas de dépression et d'anxiété ont été rapportés au cours des études cliniques) et cognitifs (tels que problèmes de mémoire et d'attention), liés à la présence de topiramate dans Qsiva, sont inquiétants sur le long terme. Le topiramate est également connu pour être potentiellement dangereux pour l'enfant, au cours de grossesse.

Le CMUH estime qu'il existe une forte probabilité que, si le médicament était autorisé, il ne soit pas strictement utilisé par les patients auxquels il serait indiqué. Le laboratoire a proposé des mesures pour minimiser ce risque, mais celles-ci semblent difficiles à mettre en œuvre.

Par conséquent le CMUH, conclut que les bénéfices de Qsiva ne l'emportent pas sur les risques et recommande le rejet de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Quels sont les conséquences de ce rejet pour les patients participant à des essais cliniques ?

Le laboratoire a indiqué au CMUH qu'il n'y aurait aucune conséquence pour les patients participant à des essais cliniques.

Lire aussi

- Évaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement (17/07/2012) (517 ko)- Rapport d'expertise (17/07/2012)

---

[1] MC = indice de masse corporelle (rapport du poids du sujet sur sa taille au carré)

Ce document questions/réponses est disponible sur le site Internet de l'EMA : www.ema.europa.eu