

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour le rimonabant (Acomplia®) dans l'obésité ou le surpoids ?

La prise en charge de l'obésité et/ou du surpoids s'inscrit dans un suivi médical adapté et repose avant tout sur le maintien d'un régime hypocalorique et la pratique d'une activité physique régulière. Un traitement médicamenteux ne doit être instauré qu'en deuxième intention, en association à la poursuite de ces mesures.

L' ESSENTIEL

Le rimonabant

Ce médicament est le premier antagoniste sélectif des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) centraux et périphériques. Le système endocannabinoïde participe notamment à l'homéostasie énergétique en agissant sur le métabolisme du glucose et des lipides et sur la sensation de satiété.

Ce mécanisme d'action et les données des essais cliniques font craindre principalement la survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques (troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs, irritabilité, anxiété, vertiges et insomnie). En conséquence, un traitement par rimonabant ne doit pas être instauré chez un patient présentant un épisode dépressif en cours.

Le rapport bénéfice/risque de ce médicament n'a pas été évalué au-delà de 2 ans.

Les indications de l'AMM

Le rimonabant a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le **traitement des patients obèses** (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m²) **ou en surpoids** (IMC > 27 kg/m²) **avec facteurs de risque associés**, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, **en association au régime et à l'exercice physique**.

Il n'a pas été étudié et ne doit pas être prescrit dans d'autres indications (lutte contre la prise de poids liée au sevrage tabagique, amincissement à des fins esthétiques...).

Une indication remboursable limitée

Le remboursement du rimonabant est réservé aux patients **obèses** (IMC ≥ 30 kg/m²) **et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide**, et dont l'HbA1c est comprise entre 6,5 % et 10 %. Le traitement par le rimonabant doit être associé au régime et à l'activité physique.

En effet, la Commission de la Transparence de la HAS considère que le SMR* du rimonabant (en association au traitement antidiabétique oral) n'est suffisant pour justifier sa prise en charge que dans cette indication. Chez ces patients, le SMR est modéré et le médicament apporte une ASMR** mineure.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Quelle est la stratégie thérapeutique contre l'obésité et le surpoids ?

- La **surcharge pondérale** est évaluée par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC = poids en kg/carré de la taille en m). Le surpoids correspond à un IMC compris entre 25 et 29. L'obésité (IMC \geq 30) est une pathologie chronique aux complications potentiellement graves (augmentation du risque cardiovasculaire notamment). Les risques de mortalité et de morbidité sont corrélés au degré de surpoids.
- La **prise en charge** recommandée de la surcharge pondérale repose sur :
 - la **recherche et le traitement des complications ou facteurs de risque associés** (HTA, dyslipidémie, diabète...);
 - les **mesures hygiéno-diététiques** : activité physique, régime alimentaire, voire psychothérapie de soutien.
- Le **traitement médicamenteux** n'est indiqué qu'en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques poursuivies pendant trois mois. Ces dernières doivent être maintenues et associées au médicament :
 - le **rimonabant** (Acomplia[®], voir ci-après) est indiqué dans le traitement de l'obésité ou du surpoids (lorsque l'IMC est supérieur à 27), avec facteurs de risque associés. Sa prise en charge est justifiée dans une partie de ses indications ;
 - **deux autres médicaments, l'orlistat** (Xenical[®]) **et la sibutramine** (Sibutral[®]) ont une indication dans l'obésité et le surpoids, mais la Commission de la Transparence a jugé leur SMR insuffisant et ils ne sont pas remboursables. Ils ne seront pas traités dans le cadre de cette fiche.
- La **chirurgie** (anneau gastrique...) est à réserver à certaines formes d'obésité morbide. Une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire.

Quelles sont les données d'efficacité du rimonabant ?

- L'efficacité du rimonabant sur la perte de poids a été évaluée chez des sujets adultes, obèses ou en surpoids avec comorbidités, sur la base des quatre études cliniques du programme RIO (*Rimonabant In Obesity*) : RIO Diabetes, RIO Lipids, RIO Europe et RIO North America. Ces études randomisées en double aveugle contre placebo, ayant duré 1 à 2 ans, ont inclus au total plus de 6 600 patients, dont 5 000 ont 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).

À la dose de 20 mg/jour, le rimonabant entraîne après un an de traitement une diminution moyenne du poids de 6,5 kg chez les patients obèses ou en surpoids avec comorbidités (contre 1,6 kg sous placebo), et de 5,3 kg chez les patients diabétiques et en surpoids ou obèses (contre 1,4 kg sous placebo). Dans les quatre études RIO, 1 patient sur 2 a perdu au moins 5 % de son poids initial dans le groupe rimonabant 20 mg, contre 1 patient sur 5 dans le groupe placebo.

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

Par ailleurs, une amélioration modeste de certains autres paramètres a été observée. En particulier, chez les patients diabétiques de type 2 obèses ou en surpoids traités par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant, une baisse moyenne de 0,6 % de l'HbA1c a été observée sous rimonabant 20 mg, contre une hausse de 0,1 % sous placebo.

L'effet du rimonabant a été étudié chez des patients bénéficiant d'un régime modérément hypocalorique prescrit par un diététicien et encouragés à augmenter leur activité physique. L'efficacité du traitement ne peut donc pas être dissociée de la prise en charge globale de l'obésité ou du surpoids, qui repose avant tout sur l'application d'un régime hypocalorique et la pratique d'une activité physique régulière.

- En conséquence, l'indication retenue par l'AMM est limitée au traitement des sujets obèses (IMC \geq 30 kg/m²) ou en surpoids (IMC > 27 kg/m²) avec des facteurs de risque associés, tels que le diabète de type 2 ou une dyslipidémie, en association à un régime hypocalorique et à l'exercice physique. La posologie reconnue par l'AMM est de 20 mg/jour.

Quel est l'avis de la HAS ?

- Lors de l'examen du dossier du rimonabant, la Commission de la Transparence de la HAS a constaté qu'elle ne disposait :
 - d'aucune donnée évaluant l'effet du rimonabant sur la morbi-mortalité ;
 - d'aucune donnée au-delà de 2 ans de traitement ;
 - d'aucune étude clinique comparative directe entre le rimonabant et un autre médicament.

Selon la Commission de la Transparence, le service médical rendu (SMR) par le rimonabant est modéré chez les patients à la fois obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide, en association au traitement antidiabétique oral, au régime et à l'activité physique. Chez ces patients, le rimonabant apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV).

Le service médical rendu par le rimonabant est insuffisant dans les autres indications autorisées par l'AMM.

Conformément à l'avis de la Commission de la Transparence, le remboursement d'Acomplia® est limité aux patients à la fois obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide, et dont l'HbA1c est comprise entre 6,5 % et 10 %. Le rimonabant représente une nouvelle possibilité thérapeutique chez ces patients.

- La Commission de la Transparence souligne que le traitement par rimonabant sur ce terrain doit être associé au traitement antidiabétique oral, au régime et à l'activité physique.
- Par ailleurs, la Commission de la Transparence ne recommande pas la prescription du rimonabant chez les patients ayant un antécédent de dépression caractérisée.

Quels sont les risques liés à la prise de rimonabant ?

- Au cours des essais cliniques d'une durée d'un an, les effets indésirables les plus fréquemment observés à la dose de 20 mg par jour de rimonabant ont été principalement d'ordre neuropsychique et digestif. Ils résultent du mode d'action pharmacologique du médicament.
- Au cours de la première année de traitement, le rimonabant est susceptible d'entraîner :
 - des troubles dépressifs : 3,2 % des patients traités, contre 1,6 % sous placebo ;
 - des troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs : 4,8 % des patients traités, contre 3,1 % sous placebo ;
 - une anxiété : 5,6 % des patients traités, contre 2,4 % sous placebo ;
 - des troubles du sommeil, majoritairement des insomnies : 5,4 % des patients traités, contre 3,2 % sous placebo ;
 - des sensations vertigineuses : 7,5 % des patients traités, contre 4,9 % sous placebo ;
 - des hypoesthésies : 1,6 % des patients traités, contre 0,6 % sous placebo ;
 - des nausées (11,9 % des patients traités), de la diarrhée (6,3 %) et des vomissements (4 %), contre 4,9 %, 4,8 % et 2,2 % sous placebo.

Globalement, 15,7 % des patients ayant reçu du rimonabant (contre 7,8 % sous placebo) ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'effets indésirables. Les effets le plus souvent en cause ont été : nausées, troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs, troubles dépressifs, anxiété et sensations vertigineuses.

Par ailleurs, il a été mis en évidence chez l'animal que le rimonabant pouvait avoir un effet proconvulsivant.

- En conséquence :
 - **Acomplia® ne doit pas être prescrit chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé.** Un traitement adapté du syndrome dépressif doit d'abord être instauré et le traitement par rimonabant ne pourra être envisagé qu'une fois l'épisode dépressif guéri. En effet, il n'est pas recommandé d'utiliser le rimonabant chez les patients traités par antidépresseurs en raison du nombre limité de données sur l'association antidépresseurs et rimonabant.
 - Le traitement par rimonabant ne doit être instauré qu'avec une grande prudence chez les patients présentant des antécédents dépressifs et doit dans ce cas faire l'objet d'une surveillance attentive, en particulier durant les premiers mois de traitement.
 - Une surveillance particulière est nécessaire chez les patients traités par Acomplia® ayant des antécédents d'épilepsie ou d'épisodes convulsifs.
 - Acomplia® ne doit pas être utilisé chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée.
 - Acomplia® ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère.
 - L'utilisation d'Acomplia® est contre-indiquée pendant l'allaitement. Elle n'est pas recommandée pendant la grossesse : toute patiente sous traitement signalant la survenue d'une grossesse doit être dirigée vers un spécialiste pour avis.

Prescription du rimonabant

Indications de l'AMM

Traitement des sujets obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou en surpoids ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$) avec des facteurs de risque associés, tels que le diabète de type 2 ou une dyslipidémie. Chez ces patients, le rimonabant doit être associé à un régime hypocalorique et à l'exercice physique.

Indication de prise en charge

Traitement des patients à la fois obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide et dont l'HbA1c est comprise entre 6,5 % et 10 %. Chez ces patients, le rimonabant doit être associé au traitement antidiabétique oral, à un régime hypocalorique et à l'exercice physique.

Ordonnance de médicament d'exception

Taux de prise en charge dans cette indication : 35 %. Une décision sur la prise en charge à 100% en ALD sera prise d'ici juin 2007.

Autres cas

Ordonnance ordinaire
+ Mention « N.R. » obligatoire

Prix

71,63 € (28 cp)

Coût du traitement journalier

2,56 €

- La commercialisation du rimonabant est accompagnée par l'Afssaps d'un **plan de gestion des risques (PGR) visant à assurer le bon usage et la sécurité d'emploi du médicament dans le cadre strict de ses indications.** Pour plus d'information, consultez la fiche PGR publique du rimonabant, disponible sur le site www.afssaps.sante.fr.
- ⚠ Tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à l'administration d'Acomplia® doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans le fascicule Informations pratiques du dictionnaire Vidal®).

HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS et la Commission d'AMM de l'Afssaps, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence. Ces avis sont disponibles sur www.has-sante.fr

Avril 2007