



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 septembre 2008

ACOMPLIA 20 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 – Code CIP : 380 143-3

Boîte de 28 - Code CIP : 376 700-9

Boîte de 70 X 1 – Code CIP : 569 866-6

LABORATOIRE SANOFI AVENTIS France

rimonabant

Code ATC : A08AX01

Liste I

Date de l'AMM : 19/06/2006, rectificatif du 23 mars 2007, 4 septembre 2007 (contre-indication chez les patients présentant une dépression caractérisée et/ou traités par un antidépresseur), 30 octobre 2007 (étude SERENADE) et 17 juillet 2008 (renforcement du monitoring des effets indésirables, notamment psychiatriques, au cours des 3 premiers mois de traitement, que le patient ait ou n'ait pas de facteurs de risque, nature des effets indésirables).

Motif de la demande :

- réévaluation du SMR,
- modifications de RCP (voir tableaux en fin d'avis - contre-indication chez les patients présentant une dépression caractérisée et/ou traités par un antidépresseur, étude SERENADE, renforcement du monitoring des effets indésirables, nature des effets indésirables).

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

rimonabant

1.2. Indication / contre-indications

Traitement des patients obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ou en surpoids ($IMC > 27 \text{ kg/m}^2$) avec facteurs de risque associés tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie (voir rubrique 5.1 du RCP), en association au régime et à l'activité physique.

Depuis la modification de RCP du 4 septembre 2007, ACOMPLIA est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression caractérisée et/ou traités par un antidépresseur.

1.3. Posologie

Chez l'adulte, la posologie recommandée est de 1 comprimé à 20 mg par jour, à prendre le matin avant le petit déjeuner.

Le traitement doit être instauré avec un régime modérément hypocalorique.

L'efficacité et la tolérance de rimonabant n'ont pas été évaluées au delà de 2 ans.

Cf. RCP.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission – 3 janvier 2007 (Inscription des boîtes de 28 et de 70)

Le service médical rendu par ACOMPLIA est **modéré** chez les patients 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.

Le service médical rendu par ACOMPLIA est **insuffisant** chez les patients ne répondant pas aux critères ci-dessus.

ACOMPLIA apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR de niveau IV) pour les patients 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.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour ACOMPLIA en boîte de 28.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour ACOMPLIA en boîte de 70.

Dans le cadre de l'utilisation la plus appropriée de ce produit et compte tenu du périmètre de remboursement défini par la Commission de la Transparence, celle-ci recommande d'attribuer le statut de médicament d'exception à ACOMPLIA.

La Commission de la Transparence demande la mise en place d'une étude auprès des patients traités par ACOMPLIA. Cette étude aura pour objectif de décrire en situation réelle de traitement :

- les conditions d'utilisation de cette spécialité (indication, traitements associés, etc.)
- le profil des patients (y compris l'âge, l'IMC, le niveau d'HbA1c à la mise sous traitement, les traitements antérieurs, etc.)
- le taux de maintenance du traitement,
- la fréquence des arrêts de traitement et leurs motifs,
- l'évolution du poids et de l'HbA1c des patients.

La durée de l'étude, déterminée par un comité scientifique, devra être justifiée et suffisante pour répondre aux demandes de la Commission.

La Commission demande, par ailleurs, la démonstration de l'impact d'ACOMPLIA en termes de morbi-mortalité, et en particulier en termes de nombre d'événements cardio-vasculaires évités, auprès d'un échantillon représentatif de patients obèses, diabétiques de type 2.

De plus, la Commission souhaite disposer des données de tolérance qui seront recueillies dans le cadre du Plan de Gestion de Risque (PGR) d'ACOMPLIA.

Dans la mesure où la Commission de la Transparence constate que la spécialité ACOMPLIA n'est pas un traitement du diabète de type 2, elle s'interroge sur l'inscription d'ACOMPLIA à la liste des actes et prestations de l'ALD 8.

Dans l'attente de données supplémentaires, le remboursement d'ACOMPLIA, en association au traitement antidiabétique oral, est à réserver aux patients obèses ($IMC \geq 30$ 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 ACOMPLIA doit être associé au régime et à l'activité physique.

La Commission ne propose pas la prise en charge d'ACOMPLIA chez les patients ayant présenté une dépression caractérisée.

Taux de remboursement : 35 %

Avis de la Commission – 20 juin 2007
(Inscription de la boîte de 30)

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de la boîte de 30, en complément de la boîte de 28 jusqu'à écoulement des stocks de ce conditionnement.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

A : Voies digestives et métabolisme
08 : préparations contre l'obésité, produits de régime exclus
A : préparations contre l'obésité, produits de régime exclus
X : autres médicaments contre l'obésité
01 : rimonabant

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucune autre spécialité n'est inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement de l'obésité.

Deux spécialités ont des indications comparables :

- SIBUTRAL (sibutramine) est indiqué comme traitement d'appoint dans le cadre d'un programme de contrôle pondéral :

- chez les patients présentant une obésité nutritionnelle et un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m² ;
- chez les patients présentant un excès pondéral nutritionnel et un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m² et en présence d'autres facteurs de risque liés à l'obésité, tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie.

SIBUTRAL ne peut être prescrit qu'à des patients qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à un régime hypocalorique approprié seul, c'est-à-dire à des patients ayant eu des difficultés à atteindre ou à maintenir une perte de poids > 5 % en 3 mois.

Le traitement par SIBUTRAL ne doit être administré que dans le cadre d'une prise en charge globale et à long terme de l'obésité, sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'obésité.

- XENICAL (orlistat) est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m²), ou du surpoids (IMC supérieur ou égal à 28 kg/m²) associé à des facteurs de risques.

Le traitement par orlistat doit être arrêté après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids initial mesuré au début du traitement médicamenteux.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a déposé les résultats de 2 études cliniques :

4.1. Etude SERENADE ¹

Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant le rimonabant 20 mg par jour à un placebo, après 6 mois de traitement. L'étude était stratifiée sur l'HbA1c :

7 % ≤ HbA1c < 8,5 % et 8,5 % ≤ HbA1c ≤ 10 %

Critère principal : variation d'HbA1c

Critères secondaires :

- glycémie à jeun (mmol/l),
- insulïnémie à jeun (m UI/l),
- résistance à l'insuline (HOMA-IR),
- état fonctionnel de la cellule β (HOMA-β),
- poids (kg),
- HDL-cholestérol (mmol/l),
- triglycérides (mmol/l),
- cholestérol total (mmol/l),
- LDL-cholestérol (mmol/l),
- nombre de patients ayant une glycémie à jeun ≤ 5,55 mmol/l à 6 mois,
- autres paramètres : pression artérielle, rapport albumine/créatinine, taux d'adiponectine, de leptine et de ghreline.

¹ ROSENSTOCK J., HOLLANDER P. A., IRANMANESH A. HbA1c reductions plus weight loss and improved lipid profile with rimonabant in overweight/obese drug-naïve type 2 diabetes: the **SERENADE** trial in patients with BMI > 27kg/m². in : Abstracts of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Amsterdam, Netherlands, 17-21 September 2007. -- Diabetologia, 2007, 50(Suppl. 1), p. S345

ROSENSTOCK J., IRANMANESH A., HOLLANDER P. **SERENADE** : Rimonabant monotherapy for treatment of multiple cardiometabolic risk factors in treatment-naïve patients with Type 2 diabetes. in : Abstracts of the Diabetes UK Annual Professional Conference 2007, Glasgow, Scotland, UK, 14-16 March 2007. -- Diab. Med., 2007, 24(Suppl. 1), p. 4

ROSENSTOCK J., IRANMANESH A., HOLLANDER P. A. Improved glycemic control with weight loss plus beneficial effects on atherogenic dyslipidemia with rimonabant in drug-naïve type 2 diabetes: The **SERENADE** trial. in : Abstracts of the 67th Annual Meeting of the American Diabetes Association (ADA), Chicago, Illinois, USA, 22-26 June 2007

IRANMANESH A., ROSENSTOCK J., HOLLANDER P., SERENADE-STUDY-GROUP **SERENADE** : Rimonabant monotherapy for treatment of multiple cardiometabolic risk factors in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. in : Abstracts of the 19th World Diabetes Congress of the International Diabetes Federation (IDF), Cape Town, South Africa, 3-7 December 2006. -- Diabet. Med., 2006, 23(Suppl. 4), p. 230

Critères d'inclusion :

- Diabète de type 2 (critères OMS) diagnostiqué depuis au moins 2 mois et moins de 3 ans.
- Sans traitement antidiabétique antérieur, sauf si :
 - traitement pour diabète gestationnel, pour hospitalisation de courte durée, pour procédures médicales ou chirurgicales,
 - traitement par autres antidiabétiques par voie orale (ADO), d'une durée ne dépassant pas 4 mois.
- $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$.
- Stabilité pondérale (pas de perte de poids de plus de 5 kg dans les 3 mois précédents).

Il est à noter que l'obésité ou le surpoids avec facteur de risque ne faisaient pas partie des critères d'inclusion des patients dans l'étude.

Même si cette étude ne correspond pas à l'indication de l'AMM, elle est évoquée dans le RCP depuis le 30 octobre 2007 :

« Dans une seconde étude réalisée chez des patients obèses diabétiques de type 2 naïfs de tout traitement antidiabétique (Serenade), la valeur absolue de l'évolution à 6 mois de l'HbA1c (valeur initiale 7,9 % dans les deux groupes) était de -0,8 dans le groupe rimonabant 20 mg et -0,3 dans le groupe placebo (Différence : -0,51 ; IC 95% : [-0,78 ; -0,24] ; $p < 0,001$). Le pourcentage de patients atteignant une valeur de l'HbA1c < 7 % était de 51 % dans le groupe rimonabant et 35 % dans le groupe placebo. La différence d'évolution moyenne du poids entre les groupes rimonabant 20 mg et placebo était de 3,8 kg (IC 95% : [-5 ; -2,6] ; $p < 0,001$).

Les modifications du HDL-C et des TG dans cette population étaient similaires à celles observées dans la population non diabétique. On estime qu'environ la moitié de l'amélioration de l'HbA1c observée chez les patients recevant rimonabant 20 mg était indépendante de la seule réduction de poids. »

Après 3 mois sous traitement, si l'HbA1c était > 9 % à 2 reprises, à 1 mois d'intervalle, l'association à un ADO ou à de l'insuline était requise.

La taille de l'échantillon était calculée afin d'avoir une puissance de 95 % pour détecter une différence du taux d'HbA1c de 0,8 % entre le rimonabant 20 mg et le placebo après 6 mois de traitement avec un écart-type de variation par rapport à l'état de base de 1,6 %.

Résultats d'efficacité (intention de traiter) :

	Placebo N=140	Rimonabant 20 mg N=138
HbA1c initiale (%) - Moyenne (SD)	7,9 (0,7)	7,9 (0,8)
HbA1c après 6 mois de traitement - Moyenne (SD)	7,5 (1,3)	7,1 (1,1)
Variation d'HbA1c après 6 mois de traitement - Moyenne (SD)	-0,3 (1,2)	-0,8 (1,2)*
Poids initial (kg) - Moyenne (SD)	96,0 (20,9)	96,6 (21,1)
Poids après 6 mois de traitement - Moyenne (SD)	93,2 (20,4)	89,9 (19,7)
Variation de poids (kg) après 6 mois de traitement - Moyenne (SD)	-2,8 (4,8)	-6,7 (5,5)**

* $p=0,0002$

** $p < 0,0001$

La variation d'HbA1c a été significativement plus importante dans le groupe rimonabant que dans le groupe placebo. Cette différence s'est retrouvée chez les patients ayant une HbA1c initiale comprise entre 8,5 et 10 % (variation de -1,9 % sous rimonabant, versus -0,7 % sous placebo – p<0,0009).

Le taux de patients répondeurs a été significativement plus important dans le groupe rimonabant que dans le groupe contrôle (66 versus 46 – p=0,01) si l'on considère comme répondeurs les patients ayant une HbA1C < 7 % après 6 mois de traitement. Cette différence n'est plus constatée si l'on considère comme répondeurs les patients ayant une HbA1C < 6,5 %.

La différence de perte de poids entre les 2 groupes a été de 3,84 kg en faveur du rimonabant (p<0,0001).

Résultats concernant la tolérance :

Trois patients sous placebo versus 13 sous rimonabant ont arrêté le traitement pour événement indésirable.

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquents sous rimonabant que sous placebo :

	Placebo n=140, %	Rimonabant n=138, %
Troubles neurologiques	16 (11,4)	33 (23,9)
Troubles psychiatriques dont troubles de l'humeur	15 (10,7) 1	24 (17,4) 8
vertige	1 (0,7)	6 (4,3)
Infections de l'appareil respiratoire supérieur	3 (2,1)	10 (7,2)
Troubles généraux (asthénie, faiblesse)	8 (5,7)	18 (13)

4.2. Etude ARPEGGIO ²

ARPEGGIO : **A** multicenter, **R**andomized, **P**lacebo-controlled, double-blind, parallel-**G**roup, fixed-dose study evaluating the effect of one dose of rimonabant (20 mg/day) on **G**lycemic control in type 2 diabetic patients **I**nadequately **c**Ontrolled with insulin

L'objectif de cette étude était d'évaluer pendant 48 semaines de traitement, l'effet du rimonabant 20mg versus placebo sur les taux d'HbA1c chez des patients diabétiques de type 2 traités par insuline depuis au moins 3 mois, avec une HbA1c ≥ 7%. Aucun critère sur l'indice de masse corporelle n'était requis.

Les patients inclus ne correspondant pas à l'indication de l'AMM, cette étude ne sera pas détaillée.

² HOLLANDER P. A, AMOD A., LITWAK L.E - Rimonabant Improves Glycemic Control in Insulin-treated Type 2 Diabetes: The ARPEGGIO Trial In : Abstracts of the 68th Annual Meeting of the American Diabetes Association (ADA), San Francisco, California, USA, 6-10 June 2008

4.3. Bilan de pharmacovigilance après 1 an de commercialisation (31 mars 2008) - communiqué de presse de l'Afssaps daté de juillet 2008

« Fin Mars 2008, en France, environ 160 000 patients ont été traités par Acomplia®. La répartition hommes/femmes est de 50/50 et l'âge moyen est de 59 ans. La durée moyenne de traitement est estimée à 3.2 mois.

Au cours de cette première année de commercialisation, 1148 notifications d'effets indésirables ont été recueillies dont 988 cas médicalement confirmés et parmi eux 250 cas graves. Leur analyse concorde avec le profil de sécurité d'Acomplia® tel que décrit dans le Résumé des Caractéristiques du produit. En effet, outre les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et douleurs abdominales), il s'agit essentiellement d'effets neuropsychiatriques.

Troubles psychiatriques

529 notifications confirmées par un professionnel de santé ont été recueillies. 314 patients ont présenté un trouble dépressif associé à des idées suicidaires chez 17% d'entre eux. Les troubles dépressifs apparaissent dans plus de la moitié des cas au cours du 1er mois de traitement et dans plus de 80% des cas dans les trois mois suivant le début du traitement. Un trouble dépressif préexistant et/ou un traitement antidépresseur concomitant à la prise d'Acomplia® étaient rapportés dans environ 6% de ces cas. Des antécédents de troubles dépressifs étaient mentionnés dans 11.5% des cas. Lorsque l'information sur l'évolution de ces troubles est connue, une régression après l'arrêt du traitement est observée chez 92% des patients avec dans la plupart des cas un délai inférieur à 1 mois.

Parmi les troubles suicidaires rapportés, la majorité correspondait à des idées suicidaires (54/69 cas) et des tentatives de suicide (13/69 cas).

Les autres troubles psychiatriques les plus fréquemment rapportés sont des troubles anxieux, une irritabilité, des troubles du sommeil et des comportements agressifs/agressivité.

Troubles neurologiques

304 notifications confirmées par un professionnel de santé ont été rapportées, notamment des sensations vertigineuses, des troubles de l'attention, des céphalées, des tremblements et paresthésies. Sept cas de convulsions ont été rapportés dont 6 cas avec une étiologie ou un facteur déclenchant identifiés autre que la prise d'Acomplia®. Le dernier cas de convulsion n'est pas documenté.

Troubles digestifs

Les troubles digestifs rapportés sont très fréquents et sont essentiellement des nausées, des vomissements et des diarrhées qui sont d'intensité très variable et qui ont conduit à l'arrêt du traitement dans 35% des cas.

Au cours de cette première année, 7 décès ont été rapportés. De mars 2008 à mai 2008, trois décès supplémentaires ont été notifiés. Parmi ces 10 décès, 3 sont d'origine cardiovasculaire, un est un coma diabétique chez un patient traité par insuline, 4 sont des suicides et les deux derniers sont de cause inconnue. »

Le RCP a été modifié le 17 juillet 2008 et précise :

« De plus, depuis la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence indéterminée) :

- Affections psychiatriques : troubles psychotiques comprenant hallucinations, délires et paranoïa.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash.
- Affections du système nerveux : convulsions, troubles de l'attention, céphalées.

Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales »

4.4. Données de la littérature

Deux publications ont été sélectionnées :

La première³ publication est une méta-analyse de 4 essais cliniques randomisés, en double aveugle ayant inclus 4105 patients obèses ou en surpoids avec comorbidités et comparant rimonabant 20 mg à un placebo.

Après 1 an de traitement par rimonabant, les patients ont perdu, en moyenne, 4,7 kg de plus que ceux sous placebo (IC 95% [4,1 – 5,3], $p < 0,0001$).

Le rimonabant a entraîné plus d'événements indésirables que le placebo (OR=1,4 - $p=0,0007$) et 1,4 fois plus d'événements indésirables sévères (OR=1,4 – $p=0,03$). Les patients sous rimonabant avaient 2,5 fois plus de risque d'arrêter prématurément le traitement du fait d'une humeur dépressive que les patients sous placebo (OR=2,5 – $p=0,01$). L'anxiété a entraîné plus d'arrêts prématurés de traitement sous rimonabant que sous placebo (OR=3 – $p=0,03$).

La seconde publication⁴ concerne l'étude Stradivarius. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant le rimonabant 20 mg par jour à un placebo, chez 839 patients après 18 mois de traitement. L'objectif était de déterminer si la perte de poids et l'effet métabolique du rimonabant entraînent une réduction de la progression de la maladie coronaire chez des patients avec obésité abdominale et syndrome métabolique. Le critère principal était la progression du volume d'athérosclérose dans les artères coronaires, mesuré par ultra-sons, par voie intra-vasculaire. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes sur ce critère.

Les effets psychiatriques ont été plus fréquents sous rimonabant que sous placebo ($n=183$ soit 43,4 % versus $n=118$ soit 28,4 %, $p < 0,001$) et consistaient en une augmentation de l'anxiété, dépression. Les troubles gastro-intestinaux ont été plus fréquents sous rimonabant que sous placebo ($n=142$ soit 33,6 % versus $n=74$ soit 17,8 %, $p < 0,001$).

Les résultats de cette étude seront analysés par l'EMEA dans le cadre d'une prochaine réévaluation du rapport bénéfice-risque.

4.5. Conclusion

Le laboratoire a déposé les résultats de l'étude SERENADE, étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant le rimonabant 20 mg par jour à un placebo, après 6 mois de traitement chez des patients diabétiques de type 2. L'étude était stratifiée sur l'HbA1c .

³ Lancet 2007 ;370 :1706-13

⁴ JAMA. 2008;299(13):1547-1560

La variation d'HbA1C a été de - 0,8 % dans le groupe rimonabant versus -0,3 % dans le groupe placebo (p=0,0002).

La différence de perte de poids entre les 2 groupes a été de 3,84 kg en faveur du rimonabant (p<0,0001).

Sur le plan de la tolérance, une méta-analyse a été publiée dans le Lancet en novembre 2007 et a porté sur 4 essais randomisés comparant 20 mg par jour de rimonabant versus placebo. Après 1 an de traitement par rimonabant, les patients ont perdu, en moyenne, 4,7 kg de plus que ceux sous placebo (IC 95% [4,1 – 5,3], p<0,0001).

Le rimonabant a entraîné plus d'événements indésirables que le placebo (OR=1,4 - p=0,0007) et 1,4 fois plus d'événements indésirables sévères (OR=1,4 – p=0,03). Les patients sous rimonabant avaient 2,5 fois plus de risque d'arrêter prématurément le traitement du fait d'une humeur dépressive que les patients sous placebo (OR=2,5 – p=0,01). L'anxiété a entraîné plus d'arrêts prématurés de traitement sous rimonabant que sous placebo (OR=3 – p=0,03).

Ces données de tolérance ont été confirmées par l'étude Stradivarius dans laquelle les effets psychiatriques ont été statistiquement plus fréquents sous rimonabant que sous placebo (n=183 soit 43,4 % versus n=118 soit 28,4 %, p<0,001).

Selon le RCP, jusqu'à 10 % des patients traités par rimonabant ont présenté des troubles dépressifs ou des troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs et jusqu'à 1 % ont présenté des idées suicidaires. Le rimonabant est maintenant contre-indiqué chez les patients présentant une dépression caractérisée et/ou traité par un antidépresseur.

D'après les données de l'Afssaps, dans deux-tiers des cas de notification de trouble de l'humeur, il n'y a pas d'argument pour une dépression sous-jacente et la contre-indication chez les patients dépressifs ou traités par antidépresseurs est insuffisante pour prévenir le risque de troubles.

La Commission est très préoccupée par les données de tolérance et regrette de ne pas disposer de données évaluant l'effet du rimonabant sur la morbi-mortalité.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

5.1. Données de la CNAM TS

Selon les données de la CNAMTS : En juin 2008, un peu plus de 8% des patients ayant fait l'objet d'une délivrance remboursée d'Acomplia se sont également vu délivrer un antidépresseur remboursé sur la même période par le régime général de l'Assurance Maladie (soit 1800 individus environ). Cette valeur était évaluée à un peu plus de 12 % au mois de juin 2007 (1960 individus).

Entre avril 2007 et avril 2008, les données de prise en charge font apparaître un taux d'association de délivrance d'Acomplia et d'antidiabétiques oraux de 68,7% (183 633/268 753 boîtes).

5.2. Données du régime social des indépendants (RSI)

Une étude a été réalisée d'avril à novembre 2007 à partir des données de remboursement par le RSI sur la France entière (3 263 309 personnes protégées) : 43% des patients sous rimonabant (environ 4000 patients) n'ont pas eu de remboursement d'antidiabétiques oraux (metformine ou sulfamides hypoglycémiants). 18% des patients ont reçu de façon concomitante ou au cours de l'année 2007 un traitement antidépresseur.

5.3. IMS

Selon les données IMS (cumul mobile annuel à février 2008), il a été observé 152 000 prescriptions d'ACOMPLIA en 1 an faites essentiellement par des médecins généralistes (81,6 %), des endocrinologues (14,5 %) ou des cardiologues (3,3 %). La posologie moyenne a été de 1 comprimé par jour.

5.4. Etude Pharmaccess

Cette étude avait pour objectif de déterminer le profil des patients lors de la délivrance d'ACOMPLIA® auprès d'un panel de pharmacies.

- 600 pharmacies ont été sélectionnées à partir d'un panel de 4.000 pharmacies représentatives des pharmacies françaises sur les critères de : chiffre d'affaires, région et taille de l'agglomération,
- 3 vagues de recueil de données ont eu lieu entre juillet 2007 et janvier 2008 : 627 prescriptions, 580 prescriptions puis 470 prescriptions ont été analysées.
- La prescription concomitante d'antidiabétique oral ou d'antidépresseur était recherchée.

Seuls ont été soumis par le laboratoire les résultats de la 3^e vague réalisée en janvier 2008. Ne seront détaillés que les résultats correspondant à une ordonnance présentée au remboursement (n=326) : 81 % des patients avaient un diabète de type 2. Parmi ceux-ci, 92 % prenaient au moins un antidiabétique oral en association au rimonabant et il s'agissait de metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant dans 97 % des cas. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 34,8 kg/m² et 76 % des patients avaient un IMC > 30.

5.5. Etude de prescription dans le cadre du PGR européen

Cette étude a pour but d'analyser et de suivre les conditions de prescription d'ACOMPLIA® chez des patients débutant le traitement au regard de l'autorisation de mise sur le marché.

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée en plusieurs « vagues » auprès d'un panel de médecins généralistes et spécialistes, hospitaliers, libéraux ou mixtes (cardiologues, diabétologues, endocrinologues) avec recueil de données patients pour lesquels un traitement par ACOMPLIA® a été commencé dans le mois précédent.

Les médecins prescripteurs transmettent les informations concernant les trois derniers patients pour lesquels ils ont débuté un traitement par ACOMPLIA® dans le mois précédent.

Les résultats de 2 vagues ont été soumis par la firme :

- 1^{ère} vague : 814 prescriptions
Période de recueil : 14 mai au 26 juillet 2007 (avant modification du RCP)

- 2ème vague : 495 prescriptions
Période de recueil : 12 Novembre 2007 au 4 janvier 2008

Caractéristiques des médecins prescripteurs et répartition des cas-patients :

	Nombre total de médecins ayant transmis au moins un cas-patient		Pourcentages		Nombre total de cas-patients collectés		Pourcentages	
	Vague 1	Vague 2	Vague 1	Vague 2	Vague 1	Vague 2	Vague 1	Vague 2
Médecins généralistes	271	136	70,8	65,1	572	303	70,3	61,2
Diabétologues Endocrinologues	39	65	10,2	31,1	98	173	12,0	34,9
Cardiologues	73	8	19,1	3,8	144	19	17,7	3,8
Total	383	209	100%	100%	814	495	100%	100%

Profil des patients au regard de l'AMM :

		Pourcentage de patients dans chacune des catégories (nombre)	
		Vague 1	Vague 2
Hors AMM	Non indication	3,6% (29)	4,8% (24)
	Contre indication	0% (0)	2,4% (12)
Dans l'AMM mais utilisation non appropriée	Ne doit pas être utilisé	Sans objet	6,7% (33)
	Non recommandé	7,5% (61)	0,4% (2)
	Précaution d'emploi	1,8% (15)	2,4% (12)
Dans l'AMM	IMC \geq 30 kg/m ² sans FRCV	4,2% (33)	6,7% (33)
	IMC > 27 kg/m ² avec FRCV	83,2% (676)	76,6% (379)

FRCV : facteur de risque cardiovasculaire

Globalement, au cours de la 2ème vague (janvier 2008), 7,2 % des prescriptions étaient considérées comme hors AMM.

La proportion de patients ayant une dépression caractérisée et/ou traités par antidépresseurs (i.e. contre indiquée selon le RCP actuel) sur l'ensemble des cas-patients collectés a baissé entre la vague 1 et la vague 2 avec des taux de 4,1% et 2,4% respectivement.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'obésité est une pathologie chronique aux complications potentiellement graves avec, notamment, augmentation du risque cardio-vasculaire, hypertension artérielle, hyperlipidémie et diabète de type 2. Les risques de mortalité et de morbidité associés à l'obésité sont corrélés au degré de surpoids.

Les données d'efficacité concernant ACOMPLIA ne sont fondées que sur des critères intermédiaires. Le rapport efficacité/effets indésirables d'ACOMPLIA est faible, compte-tenu du profil de tolérance notamment psychiatrique.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse remboursable.

ACOMPLIA est un traitement de seconde intention dans l'obésité, en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques. ACOMPLIA doit être prescrit en association au régime et à l'activité physique.

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de l'obésité, à travers ses complications morbides, ses conséquences sociales et l'altération de la qualité de vie qu'elle induit, représente un fardeau de santé publique important. Le fardeau concernant la sous-population, particulièrement exposée aux complications cardio-vasculaires, des patients obèses et diabétique de type 2 est également important.

L'amélioration de la prise en charge à long terme de l'obésité constitue un besoin de santé publique dont la réponse n'est pas nécessairement médicamenteuse.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier directement l'impact du rimonabant sur la morbi-mortalité liée à l'obésité, associée au diabète de type 2.

Toutefois, les résultats des essais sur la perte de poids associée à la réduction de l'HbA_{1c} laquelle semble être en partie indépendante de la perte de poids, permettent d'attendre du rimonabant un impact théorique modéré à court terme.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée et une perte d'effet est attendue en pratique réelle en raison notamment de l'incertitude concernant le bénéfice à long terme pour les patients traités. De plus, au vu des nouvelles données sur le rimonabant, il n'est pas exclu, en vraie vie, un risque de mésusage et un nombre non négligeable de troubles psychiatriques pouvant survenir chez les patients traités, y compris chez ceux sans autre facteur de risque que l'obésité.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, l'intérêt de santé publique d'ACOMPLIA est difficilement quantifiable à l'heure actuelle.

Le service médical rendu par ACOMPLIA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, compte-tenu :

- de la quantité d'effet très faible sur le poids, chez les patients obèses, confirmée par l'étude SERENADE,
- de préoccupations majorées en termes de tolérance.

6.2. Amélioration du service médical rendu

Sans objet du fait du SMR insuffisant

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Sans objet du fait du SMR insuffisant

6.4. Population cible

Sans objet du fait du SMR insuffisant

6.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour ACOMPLIA en boîte de 28 et en boîte de 30.

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour ACOMPLIA en boîte de 70.

ANCIEN RCP

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'obésité est une maladie pouvant être associée à une dépression ou à d'autres affections psychiatriques.
Des troubles dépressifs ont été rapportés chez des patients recevant 20 mg de rimonabant (voir rubrique 4.8).

Compte-tenu du fait que les données chez les patients traités par antidépresseurs en association au rimonabant sont limitées, l'utilisation de rimonabant n'est pas recommandée chez ces patients.

Un traitement par rimonabant ne doit pas être instauré chez les patients présentant une maladie psychiatrique grave et non contrôlée, telle qu'une dépression majeure. Un traitement adapté à cette pathologie doit être

RCP (4 septembre 2007)

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
Allaitement.

Dépression caractérisée en cours et/ou patients traités par antidépresseurs (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

• *Troubles dépressifs*

Jusqu'à 10 % des patients traités par rimonabant ont présenté des troubles dépressifs ou des troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs et jusqu'à 1 % ont présenté des idées suicidaires (voir rubrique 4.8). Le rimonabant ne doit pas être utilisé chez des patients présentant des idées suicidaires et/ou des antécédents d'idées suicidaires ou de troubles dépressifs, sauf si, chez ces patients, le bénéfice attendu l'emporte sur le risque (voir rubrique 4.3 et 4.8).

L'obésité est une maladie pouvant être associée à des troubles dépressifs. Ceux-ci peuvent être associés à une augmentation du risque d'idées suicidaires, d'auto agression et de suicide.

Le prescripteur doit rechercher avec attention des antécédents de troubles dépressifs chez le patient afin d'évaluer les risques potentiels d'un traitement par rimonabant.

Les patients, particulièrement ceux présentant des antécédents de troubles dépressifs/troubles de l'humeur (et leur entourage) doivent être alertés de la nécessité de surveiller l'apparition de tels symptômes et de consulter immédiatement leur médecin si de tels symptômes apparaissent.

Si une dépression est diagnostiquée pendant le traitement par rimonabant, celui-ci doit être arrêté.

• *Autres affections psychiatriques*

Le traitement par rimonabant n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie psychiatrique non contrôlée. Si une maladie psychiatrique est diagnostiquée pendant le traitement par rimonabant, celui-ci

d'abord instauré et le traitement par rimonabant envisagé une fois que la maladie psychiatrique est contrôlé.

doit être arrêté.

Le rimonabant n'a pas été étudié chez les patients traités pour épilepsie. Dans les essais cliniques, aucune différence d'incidence des convulsions n'a été observée entre les patients recevant du rimonabant et les patients recevant le placebo. Cependant, le rimonabant doit être utilisé avec prudence chez ces patients, voir également rubrique 5.3.

- **Convulsions**

Le rimonabant n'a pas été étudié chez les patients traités pour épilepsie. Dans les essais cliniques, aucune différence d'incidence des convulsions n'a été observée entre les patients recevant du rimonabant et les patients recevant le placebo. Cependant, le rimonabant doit être utilisé avec prudence chez ces patients, voir également rubrique 5.3.

Le rimonabant étant métabolisé par le foie, il doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique et la tolérance de rimonabant n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ; son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée

- **Insuffisance hépatique**

Le rimonabant étant métabolisé par le foie, il doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique et la tolérance de rimonabant n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ; son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée sont limitées et il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Le rimonabant ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

- **Insuffisance rénale**

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée sont limitées et il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Le rimonabant ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2 et 5.2).

L'efficacité et la tolérance d'un traitement par rimonabant chez les patients de plus de 75 ans n'ont pas été suffisamment établies. Le rimonabant doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 5.2).

- **Sujets âgés**

L'efficacité et la tolérance d'un traitement par rimonabant chez les patients de plus de 75 ans n'ont pas été suffisamment établies. Le rimonabant doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 5.2).

L'effet clinique du rimonabant sur la réduction de poids a été moindre chez les sujets noirs que chez les sujets caucasiens. Ceci pourrait être dû à une clairance plus élevée que chez les sujets caucasiens, entraînant une exposition moindre (voir rubrique 5.2).

- **Ethnie**

L'effet clinique du rimonabant sur la réduction de poids a été moindre chez les sujets **de peau** noire que chez les sujets caucasiens. Ceci pourrait être dû à une clairance plus élevée que chez les sujets caucasiens, entraînant une exposition moindre (voir rubrique 5.2).

Le rimonabant doit être utilisé avec prudence en association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, ritonavir,

- **Interactions médicamenteuses**

Le rimonabant doit être utilisé avec prudence en association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, ritonavir,

télithromycine, clarithromycine, nefazodone) (voir rubrique 4.5).

En raison de la présence de lactose dans les comprimés d'ACOMPLIA, les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas augmenter la dose d'ACOMPLIA.

Les patients ayant un antécédent d'événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc.) de moins de 6 mois étaient exclus des études cliniques menées avec le rimonabant.

4.8 Effets indésirables

La tolérance d'ACOMPLIA 20 mg a été évaluée chez environ 2500 patients obèses ou en surpoids recrutés dans les études ayant évalué les effets métaboliques et la réduction de poids, et chez environ 3800 patients dans d'autres indications. Dans les études réalisées contre placebo, 15,7 % des patients recevant rimonabant ont arrêté prématurément le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à un arrêt prématuré sont : nausée, troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs, troubles dépressifs, anxiété et sensations vertigineuses.

Des troubles dépressifs ont été rapportés chez 3,2 % des patients obèses ou en surpoids avec facteur(s) de risque associé(s), traités par rimonabant 20 mg. Ces troubles étaient habituellement légers ou modérés et réversibles dans tous les cas soit après traitement correctif soit à l'arrêt du traitement par rimonabant, et ne présentaient pas de caractéristiques différentes des cas rapportés dans les groupes contrôles.

Le tableau suivant montre tous les effets indésirables apparus sous traitement dans les 4 études réalisées chez les patients traités pour excès de

télithromycine, clarithromycine, nefazodone) (voir rubrique 4.5).

- **Lactose**

En raison de la présence de lactose dans les comprimés d'ACOMPLIA, les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas augmenter la dose d'ACOMPLIA.

Les patients ayant un antécédent d'événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc.) de moins de 6 mois étaient exclus des études cliniques menées avec le rimonabant.

4.8 Effets indésirables

La tolérance d'ACOMPLIA 20 mg a été évaluée chez environ 2500 patients obèses ou en surpoids recrutés dans les études ayant évalué les effets métaboliques et la réduction de poids, et chez environ 3800 patients dans d'autres indications. Dans les études réalisées contre placebo, 15,7 % des patients recevant rimonabant ont arrêté prématurément le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à un arrêt prématuré sont : nausée, troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs, troubles dépressifs, anxiété et sensations vertigineuses.

Des troubles dépressifs ont été rapportés chez 3,2 % des patients obèses ou en surpoids avec facteur(s) de risque associé(s), traités par rimonabant 20 mg. Ces troubles étaient habituellement légers ou modérés et réversibles dans tous les cas soit après traitement correctif soit à l'arrêt du traitement par rimonabant, et ne présentaient pas de caractéristiques différentes des cas rapportés dans les groupes contrôles.

Le tableau suivant montre tous les effets indésirables apparus sous traitement dans les 4 études réalisées chez les patients traités pour excès de poids et

poids et anomalies métaboliques associées, lorsque leur incidence était significativement supérieure à celle observée dans le groupe placebo (pour les incidences $\geq 1\%$) ou lorsqu'ils étaient considérés comme cliniquement pertinents (pour les incidences $< 1\%$).

Classification des effets indésirables selon les fréquences attendues :
 Très fréquent ($\geq 10\%$) ; fréquent ($\geq 1\%$, $< 10\%$) ; peu fréquent ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) ; rare ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) ; très rare ($< 0,01\%$), inconnu (non établi par les données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections	Infection des voies aériennes hautes	Gastro-entérite		
Troubles psychiatriques		Troubles dépressifs Troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs Anxiété Irritabilité Nervosité Troubles du sommeil Insomnie Parasomnie	Attaques de panique Colère Dysphorie Troubles émotionnels	Hallucinations
Troubles neurologiques		Pertes de mémoire Sensations vertigineuses Hypoesthésie Sciatique	Léthargie	

anomalies métaboliques associées, lorsque leur incidence était significativement supérieure à celle observée dans le groupe placebo (pour les incidences $\geq 1\%$) ou lorsqu'ils étaient considérés comme cliniquement pertinents (pour les incidences $< 1\%$).

Classification des effets indésirables selon les fréquences attendues :
 Très fréquent ($\geq 10\%$) ; fréquent ($\geq 1\%$, $< 10\%$) ; peu fréquent ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) ; rare ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) ; très rare ($< 0,01\%$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Infection des voies aériennes hautes	Gastro-entérite		
Affections psychiatriques		Troubles dépressifs Troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs Anxiété Irritabilité Nervosité Troubles du sommeil Insomnie Parasomnie	Attaques de panique Colère Dysphorie Troubles émotionnels Idées suicidaires Agressivité Comportement agressif	Hallucinations
Affections du système nerveux		Pertes de mémoire Sensations vertigineuses Hypoesthésie Sciatique	Léthargie	

Troubles Vasculaires		Bouffées de chaleur		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			Hoquet	
Troubles digestifs	Nausée	Diarrhée Vomissements		
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés		Prurit Hyperhydrose	Sueurs nocturnes	
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Tendinite Crampes musculaires Spasmes musculaires		
Troubles généraux		Asthénie/fatigue Rhume		
Accidents et intoxications		Chute Contusion Entorse		

Dans les études cliniques réalisées dans d'autres indications, les autres effets indésirables suivants ont été fréquemment rapportés :

- Infections : sinusite
- désordres métaboliques et nutritionnels : anorexie, diminution de l'appétit
- anomalie du système nerveux : troubles de l'attention
- troubles digestifs : dyspepsie, bouche sèche.

Affections vasculaires		Bouffées de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Hoquet	
Affections gastro-intestinales	Nausée	Diarrhée Vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Prurit Hyperhydrose	Sueurs nocturnes	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Tendinite Crampes musculaires Spasmes musculaires		
Troubles généraux		Asthénie/fatigue Rhume		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute Contusion Entorse		

Dans les études cliniques réalisées dans d'autres indications, les autres effets indésirables suivants ont été fréquemment rapportés :

- infections : sinusite
- désordres métaboliques et nutritionnels : anorexie, diminution de l'appétit
- anomalie du système nerveux : troubles de l'attention
- troubles digestifs : dyspepsie, bouche sèche.

Effets indésirables sur les paramètres biologiques

Il n'a pas été montré de modification des paramètres biologiques sous ACOMPLIA.

Effets indésirables sur les paramètres biologiques

Il n'a pas été montré de modification des paramètres biologiques sous ACOMPLIA.

Modification du RCP au 30 octobre 2007 par rapport au RCP initial

Rectificatif d'AMM : 04 septembre 2007

Rectificatif d'AMM : 30 octobre 2007

RCP (30 Octobre 2007)

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Allaitement.

Dépression caractérisée en cours et/ou patients traités par antidépresseurs (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

• Troubles dépressifs

Jusqu'à 10 % des patients traités par rimonabant ont présenté des troubles dépressifs ou des troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs et jusqu'à 1 % ont présenté des idées suicidaires (voir rubrique 4.8). Le rimonabant ne doit pas être utilisé chez des patients présentant des idées suicidaires et/ou des antécédents d'idées suicidaires ou de troubles dépressifs, sauf si, chez ces patients, le bénéfice attendu l'emporte sur le risque (voir rubrique 4.3 et 4.8).

L'obésité est une maladie pouvant être associée à des troubles dépressifs. Ceux-ci peuvent être associés à une augmentation du risque d'idées suicidaires, d'auto agression et de suicide.

Le prescripteur doit rechercher avec attention des antécédents de troubles dépressifs chez le patient afin d'évaluer les risques potentiels d'un traitement par rimonabant.

RCP (17 juillet 2008)

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Allaitement.

Dépression caractérisée en cours et/ou patients traités par antidépresseurs (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

• Troubles dépressifs

Jusqu'à 10 % des patients traités par rimonabant ont présenté des troubles dépressifs ou des troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs et jusqu'à 1 % ont présenté des idées suicidaires (voir rubrique 4.8). Le rimonabant ne doit pas être utilisé chez des patients présentant des idées suicidaires et/ou des antécédents d'idées suicidaires ou de troubles dépressifs, sauf si, chez ces patients, le bénéfice attendu l'emporte sur le risque (voir rubriques 4.3 et 4.8).

L'obésité est une maladie pouvant être associée à des troubles dépressifs. Ceux-ci peuvent être associés à une augmentation du risque d'idées suicidaires, d'auto agression et de suicide.

Le prescripteur doit rechercher avec attention des antécédents de troubles dépressifs chez le patient afin d'évaluer les risques potentiels d'un traitement par rimonabant.

Des troubles dépressifs peuvent survenir chez des patients qui n'ont pas de facteur de risque avéré en dehors de l'obésité elle-même.

Depuis la mise sur le marché, chez les patients concernés par la survenue de ces troubles, ils surviennent, dans plus de la moitié des cas au cours du premier mois de traitement et dans environ 80 % des cas, au cours des 3 premiers mois.

Un suivi attentif des patients en particulier en début de traitement sera mis en place à la recherche de symptômes évocateurs de troubles psychiatriques, notamment la dépression. Si une dépression est diagnostiquée sous rimonabant, le traitement doit être arrêté. Le patient doit être suivi et traité de

Les patients, particulièrement ceux présentant des antécédents de troubles dépressifs/troubles de l'humeur (et leur entourage) doivent être alertés de la nécessité de surveiller l'apparition de tels symptômes et de consulter immédiatement leur médecin si de tels symptômes apparaissent.

Si une dépression est diagnostiquée pendant le traitement par rimonabant, celui-ci doit être arrêté.

- **Autres affections psychiatriques**

Le traitement par rimonabant n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie psychiatrique non contrôlée. Si une maladie psychiatrique est diagnostiquée pendant le traitement par rimonabant, celui-ci doit être arrêté.

- **Convulsions**

Le rimonabant n'a pas été étudié chez les patients traités pour épilepsie. Dans les essais cliniques, aucune différence d'incidence des convulsions n'a été observée entre les patients recevant du rimonabant et les patients recevant le placebo. Cependant, le rimonabant doit être utilisé avec prudence chez ces patients, voir également rubrique 5.3.

- **Insuffisance hépatique**

Le rimonabant étant métabolisé par le foie, il doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique et la tolérance de rimonabant n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ; son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

- **Insuffisance rénale**

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée sont limitées et il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Le rimonabant ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2 et 5.2).

- **Sujets âgés**

L'efficacité et la tolérance d'un traitement par rimonabant chez les patients de plus de 75 ans n'ont pas été suffisamment établies. Le rimonabant doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 5.2).

façon adaptée.

Les patients, particulièrement ceux présentant des antécédents de troubles dépressifs/troubles de l'humeur (et leur entourage) doivent être alertés de la nécessité de surveiller l'apparition de tels symptômes et de consulter immédiatement leur médecin si de tels symptômes apparaissent.

- **Autres affections psychiatriques**

Le traitement par rimonabant n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie psychiatrique non contrôlée. Si une maladie psychiatrique est diagnostiquée pendant le traitement par rimonabant, celui-ci doit être arrêté.

- **Convulsions**

Le rimonabant n'a pas été étudié chez les patients traités pour épilepsie. Dans les essais cliniques, aucune différence d'incidence des convulsions n'a été observée entre les patients recevant du rimonabant et les patients recevant le placebo. Cependant, le rimonabant doit être utilisé avec prudence chez ces patients, voir également rubrique 5.3.

- **Insuffisance hépatique**

Le rimonabant étant métabolisé par le foie, il doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée. La pharmacocinétique et la tolérance de rimonabant n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ; son utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

- **Insuffisance rénale**

Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée sont limitées et il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Le rimonabant ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2 et 5.2).

- **Sujets âgés**

L'efficacité et la tolérance d'un traitement par rimonabant chez les patients de plus de 75 ans n'ont pas été suffisamment établies. Le rimonabant doit être utilisé avec prudence dans cette population (voir rubrique 5.2).

- **Ethnie**

L'effet clinique du rimonabant sur la réduction de poids a été moindre chez les sujets de peau noire que chez les sujets caucasiens. Ceci pourrait être dû à une clairance plus élevée que chez les sujets caucasiens, entraînant une exposition moindre (voir rubrique 5.2).

- **Interactions médicamenteuses**

Le rimonabant doit être utilisé avec prudence en association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, ritonavir, télichromycine, clarithromycine, nefazodone) (voir rubrique 4.5).

- **Lactose**

En raison de la présence de lactose dans les comprimés d'ACOMPLIA, les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas augmenter la dose d'ACOMPLIA.

Les patients ayant un antécédent d'événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc.) de moins de 6 mois étaient exclus des études cliniques menées avec le rimonabant.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Le rimonabant est métabolisé à la fois par le CYP3A et l'amidohydrolase (principalement hépatique) in vitro. L'association concomitante aux inhibiteurs du CYP3A4 conduira à une augmentation de l'exposition au rimonabant. L'association concomitante aux inducteurs du CYP3A4 est susceptible de diminuer l'exposition au rimonabant.

- **Ethnie**

L'effet clinique du rimonabant sur la réduction de poids a été moindre chez les sujets de peau noire que chez les sujets caucasiens. Ceci pourrait être dû à une clairance plus élevée que chez les sujets caucasiens, entraînant une exposition moindre (voir rubrique 5.2).

- **Patients diabétiques**

En raison de l'effet du rimonabant sur la glycémie, une hypoglycémie peut survenir lorsque le rimonabant est administré chez des patients diabétiques (voir rubrique 4.8). Une surveillance de la glycémie est recommandée chez ces patients.

- **Interactions médicamenteuses**

Le rimonabant doit être utilisé avec prudence en association aux inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, ritonavir, télichromycine, clarithromycine, nefazodone) (voir rubrique 4.5).

- **Lactose**

En raison de la présence de lactose dans les comprimés d'ACOMPLIA, les patients atteints de maladies héréditaires rares telles que : intolérance au galactose, déficit en lactase ou malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas augmenter la dose d'ACOMPLIA.

Les patients ayant un antécédent d'événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc.) de moins de 6 mois étaient exclus des études cliniques menées avec le rimonabant.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Le rimonabant est métabolisé à la fois par le CYP3A et l'amidohydrolase (principalement hépatique) in vitro. L'association concomitante aux inhibiteurs du CYP3A4 conduira à une augmentation de l'exposition au rimonabant. L'association concomitante aux inducteurs du CYP3A4 est susceptible de diminuer l'exposition au rimonabant.

4.8 Effets indésirables

La tolérance d'ACOMPLIA 20 mg a été évaluée chez environ 2500 patients obèses ou en surpoids recrutés dans les études ayant évalué les effets métaboliques et la réduction de poids, et chez environ 3800 patients dans d'autres indications. Dans les études réalisées contre placebo, 15,7 % des patients recevant rimonabant ont arrêté prématurément le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à un arrêt prématuré sont : nausée, troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs, troubles dépressifs, anxiété et sensations vertigineuses.

Des troubles dépressifs ont été rapportés chez 3,2 % des patients obèses ou en surpoids avec facteur(s) de risque associé(s), traités par rimonabant 20 mg. Ces troubles étaient habituellement légers ou modérés et réversibles dans tous les cas soit après traitement correctif soit à l'arrêt du traitement par rimonabant, et ne présentaient pas de caractéristiques différentes des cas rapportés dans les groupes contrôles.

Le tableau suivant (tableau 1) montre tous les effets indésirables apparus sous traitement dans les 4 études réalisées chez les patients traités pour excès de poids et anomalies métaboliques associées, lorsque leur incidence était significativement supérieure à celle observée dans le groupe placebo (pour les incidences $\geq 1\%$) ou lorsqu'ils étaient considérés comme cliniquement pertinents (pour les incidences $< 1\%$).

Classification des effets indésirables selon les fréquences attendues :

Très fréquent ($\geq 10\%$) ; fréquent ($\geq 1\%$, $< 10\%$) ; peu fréquent ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) ; rare ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) ; très rare ($< 0,01\%$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 :

Système Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et	Infection des			

4.8 Effets indésirables

La tolérance d'ACOMPLIA 20 mg a été évaluée chez environ 2500 patients obèses ou en surpoids recrutés dans les études ayant évalué les effets métaboliques et la réduction de poids, et chez environ 3800 patients dans d'autres indications. Dans les études réalisées contre placebo, 15,7 % des patients recevant rimonabant ont arrêté prématurément le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à un arrêt prématuré sont : nausée, troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs, troubles dépressifs, anxiété et sensations vertigineuses.

Des troubles dépressifs ont été rapportés chez 3,2 % des patients obèses ou en surpoids avec facteur(s) de risque associé(s), traités par rimonabant 20 mg. Ces troubles étaient habituellement légers ou modérés et réversibles dans tous les cas soit après traitement correctif soit à l'arrêt du traitement par rimonabant, et ne présentaient pas de caractéristiques différentes des cas rapportés dans les groupes contrôles.

Le tableau suivant (tableau 1) montre tous les effets indésirables apparus sous traitement dans les 4 études réalisées chez les patients traités pour excès de poids et anomalies métaboliques associées, lorsque leur incidence était significativement supérieure à celle observée dans le groupe placebo (pour les incidences $\geq 1\%$) ou lorsqu'ils étaient considérés comme cliniquement pertinents (pour les incidences $< 1\%$).

Classification des effets indésirables selon les fréquences attendues :

Très fréquent ($\geq 10\%$) ; fréquent ($\geq 1\%$, $< 10\%$) ; peu fréquent ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$) ; rare ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$) ; très rare ($< 0,01\%$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 :

Système Organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
----------------	---------------	----------	--------------	------

infestations	voies aériennes hautes	Gastro-entérite		
Affections psychiatriques		Troubles dépressifs Troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs Anxiété Irritabilité Nervosité Troubles du sommeil Insomnie Parasomnie	Attaques de panique Colère Dysphorie Troubles émotionnels Idées suicidaires Agressivité Comportement agressif	Hallucinations
Affections du système nerveux		Pertes de mémoire Sensations vertigineuses Hypoesthésie Scliatique Paresthésie	Léthargie	
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Hoquet	
Affections gastro-intestinales	Nausée	Diarrhée Vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Prurit Hyperhydrose	Sueurs nocturnes	
Affections				

Infestations et	Infection des voies aériennes hautes	Gastro-entérite		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypoglycémie*	
Affections psychiatriques		Troubles dépressifs Troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs Anxiété Irritabilité Nervosité Troubles du sommeil Insomnie Parasomnie	Attaques de panique Colère Dysphorie Troubles émotionnels Idées suicidaires Agressivité Comportement agressif	Hallucinations
Affections du système nerveux		Pertes de mémoire Sensations vertigineuses Hypoesthésie Scliatique Paresthésie	Léthargie Tremblements	
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Hoquet	
Affections gastro-intestinales	Nausée	Diarrhée Vomissements		
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Prurit Hyperhydrose	Sueurs nocturnes	

musculo-squelettiques et systémiques		Tendinite Crampes musculaires Spasmes musculaires		
Troubles généraux		Asthénie/fatigue Rhume		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute Contusion Entorse		

Affections musculo-squelettiques et systémiques		Tendinite Crampes musculaires Spasmes musculaires		
Troubles généraux		Asthénie/fatigue Rhume		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chute Contusion Entorse		

*fréquence basée uniquement sur les cas rapportés chez les patients diabétiques obèses ou en surpoids.

Dans les études cliniques réalisées dans d'autres indications, les autres effets indésirables suivants ont été fréquemment rapportés :

- infections : sinusite
- désordres métaboliques et nutritionnels : anorexie, diminution de l'appétit
- anomalie du système nerveux : troubles de l'attention
- troubles digestifs : dyspepsie, bouche sèche.

Effets indésirables sur les paramètres biologiques

Il n'a pas été montré de modification des paramètres biologiques sous ACOMPLIA.

Dans les études cliniques réalisées dans d'autres indications, les autres effets indésirables suivants ont été fréquemment rapportés :

- infections: sinusite
- désordres métaboliques et nutritionnels : anorexie, diminution de l'appétit
- anomalie du système nerveux : troubles de l'attention
- troubles digestifs : dyspepsie, bouche sèche.

Depuis la mise sur le marché

De plus, depuis la mise sur le marché, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence indéterminée) :

- Affections psychiatriques : troubles psychotiques comprenant hallucinations, délires et paranoïa.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash.
- Affections du système nerveux : convulsions, troubles de l'attention, céphalées.
- Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales

Effets indésirables sur les paramètres biologiques

Il n'a pas été montré de modification des paramètres biologiques sous ACOMPLIA.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agent anti-obésité

Code ATC: A08AX01

Le rimonabant est un antagoniste sélectif du récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1) qui inhibe les effets pharmacologiques des agonistes cannabinoïdes in vitro et in vivo.

Le système endocannabinoïde est un système physiologique présent dans le cerveau et les tissus périphériques (notamment les adipocytes) qui agit sur l'équilibre énergétique, le métabolisme du glucose et des lipides et le poids corporel, et qui module au niveau des neurones du système mésolimbique la prise d'aliments hautement appétitifs, sucrés ou gras.

Résultats des études cliniques

Effet sur le poids

Au total, plus de 6800 patients ont été inclus dans les études cliniques de phase 2 et de phase 3. Les patients inclus dans les essais de phase 3 suivaient durant l'essai un régime hypocalorique prescrit par un diététicien et étaient encouragés à augmenter leur activité physique. Les patients avaient à l'inclusion un IMC ≥ 30 kg/m² ou un IMC > 27 kg/m² avec hypertension et/ou dyslipidémie. Environ 80 % de la population étaient des femmes, 87 % des sujets caucasiens et 9 % des sujets noirs. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans et chez les patients asiatiques ou orientaux est limitée.

Une diminution significative du poids par rapport à la valeur initiale a été démontrée à un an avec ACOMPLIA 20 mg, versus placebo, dans les trois études réalisées chez les patients non diabétiques. La réduction de poids moyenne observée à un an avec ACOMPLIA 20 mg était de 6,5 kg par rapport à la valeur initiale, comparativement à 1,6 kg dans le groupe placebo (Différence : -4,9 kg ; IC95% : -5,3 ; -4,4 ; $p < 0,001$). ~~Dans un essai conduit chez des patients diabétiques de type 2, la réduction de poids moyenne observée à un an avec ACOMPLIA 20 mg par rapport à la valeur initiale était de 5,3 kg par rapport à 1,4 kg dans le groupe placebo (Différence : -3,9 kg ; IC95% : -4,6 ; -3,3 ; $p < 0,001$).~~

Les pourcentages des patients ayant perdu plus de 5 % ou plus de 10 % de leur poids par rapport à sa valeur initiale après un an de traitement sont donnés dans le tableau 2.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agent anti-obésité

Code ATC: A08AX01

Le rimonabant est un antagoniste sélectif du récepteur cannabinoïde de type 1 (CB1) qui inhibe les effets pharmacologiques des agonistes cannabinoïdes in vitro et in vivo.

Le système endocannabinoïde est un système physiologique présent dans le cerveau et les tissus périphériques (notamment les adipocytes) qui agit sur l'équilibre énergétique, le métabolisme du glucose et des lipides et le poids corporel, et qui module au niveau des neurones du système mésolimbique la prise d'aliments hautement appétitifs, sucrés ou gras.

Résultats des études cliniques

Effet sur le poids

Au total, plus de 6800 patients ont été inclus dans les études cliniques de phase 2 et de phase 3. Les patients inclus dans les essais de phase 3 suivaient durant l'essai un régime hypocalorique prescrit par un diététicien et étaient encouragés à augmenter leur activité physique. Les patients avaient à l'inclusion un IMC ≥ 30 kg/m² ou un IMC > 27 kg/m² avec hypertension et/ou dyslipidémie. Environ 80 % de la population étaient des femmes, 87 % des sujets caucasiens et 9 % des sujets noirs. L'expérience chez les patients âgés de plus de 75 ans et chez les patients asiatiques ou orientaux est limitée.

Une diminution significative du poids par rapport à la valeur initiale a été démontrée à un an avec ACOMPLIA 20 mg, versus placebo, dans les trois études réalisées chez les patients non diabétiques. La réduction de poids moyenne observée à un an avec ACOMPLIA 20 mg était de 6,5 kg par rapport à la valeur initiale, comparativement à 1,6 kg dans le groupe placebo (Différence : -4,9 kg ; IC95% : -5,3 ; -4,4 ; $p < 0,001$).

Les pourcentages des patients ayant perdu plus de 5 % ou plus de 10 % de leur poids par rapport à sa valeur initiale après un an de traitement sont donnés dans le tableau 2 :

Tableau 2 :

	Etudes chez les patients non diabétiques		Etude chez les patients diabétiques	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
nITT	1254	2164	348	339
Poids valeur initiale (kg)	101	101	96	95
Sujets avec réduction de poids > 5 %	19,7 %	50,8 %	14,5 %	49,4 %
Différence (IC 95%)	31,1 % (28 % ; 34 %)		34,9 % (28 % ; 41 %)	
Sujets avec réduction de poids > 10 %	7,8 %	27,0 %	2,0 %	16,2 %
Différence (IC 95%)	19,2 % (17 % ; 22 %)		14,2 % (10 % ; 19 %)	

La majeure partie de la réduction de poids observée a été obtenue dans les 9 premiers mois de traitement. ACOMPLIA 20 mg a été efficace pour le maintien de la réduction de poids jusqu'à deux ans.

La réduction de poids moyenne observée à deux ans avec ACOMPLIA 20 mg par rapport à la valeur initiale, était de 5,1 kg par rapport à 1,2 kg dans le groupe placebo (Différence : -3,8 kg ; IC 95% : -4,4 ; -3,3 ; p< 0,001).

Le rimonabant 20 mg a réduit le risque de reprise de poids. Des patients qui avaient reçu ACOMPLIA 20 mg pendant un an ont été re-randomisés pour recevoir ACOMPLIA 20 mg ou un placebo. A 2 ans, les patients ayant continué sous rimonabant avaient en moyenne une réduction de poids totale de 7,5 kg alors que les patients re-randomisés pour recevoir du placebo pendant la deuxième année avaient en moyenne une réduction de poids totale de 3,1 kg sur 2 ans. A deux ans, la différence sur la réduction de poids totale entre le groupe ACOMPLIA et le groupe placebo était de -4,2 kg (IC 95% : -5,0 ; -3,4 ;

Tableau 2 :

	Etudes chez les patients non diabétiques		Etude chez les patients diabétiques	
	Placebo	ACOMPLIA 20 mg	Placebo	ACOMPLIA 20 mg
nITT	1254	2164	348	339
Poids valeur initiale (kg)	101	101	96	95
Sujets avec réduction de poids > 5 %	19,7 %	50,8 %	14,5 %	49,4 %
Différence (IC 95%)	31,1 % (28 % ; 34 %)		34,9 % (28 % ; 41 %)	
Sujets avec réduction de poids > 10 %	7,8 %	27,0 %	2,0 %	16,2 %
Différence (IC 95%)	19,2 % (17 % ; 22 %)		14,2 % (10 % ; 19 %)	

La majeure partie de la réduction de poids observée a été obtenue dans les 9 premiers mois de traitement. ACOMPLIA 20 mg a été efficace pour le maintien de la réduction de poids jusqu'à deux ans.

La réduction de poids moyenne observée à deux ans avec ACOMPLIA 20 mg par rapport à la valeur initiale, était de 5,1 kg par rapport à 1,2 kg dans le groupe placebo (Différence : -3,8 kg ; IC 95% : -4,4 ; -3,3 ; p< 0,001).

Le rimonabant 20 mg a réduit le risque de reprise de poids. Des patients qui avaient reçu ACOMPLIA 20 mg pendant un an ont été re-randomisés pour recevoir ACOMPLIA 20 mg ou un placebo. A 2 ans, les patients ayant continué sous rimonabant avaient en moyenne une réduction de poids totale de 7,5 kg alors que les patients re-randomisés pour recevoir du placebo pendant la deuxième année avaient en moyenne une réduction de poids totale de 3,1 kg sur 2 ans. A deux ans, la différence sur la réduction de poids totale entre le groupe ACOMPLIA et le groupe placebo était de -4,2 kg (IC 95% : -5,0 ; -3,4 ;

p< 0,001).

Le traitement par rimonabant a été associé à une réduction significative du périmètre abdominal, marqueur reconnu du tissu adipeux viscéral.

Les effets sur le poids corporel étaient concordants chez l'homme et chez la femme. Sur le nombre limité des sujets noirs, la réduction de poids était moins prononcée (différence moyenne par rapport au placebo : -2,9 kg). Aucune conclusion ne peut être tirée pour ce qui concerne les effets chez les patients de plus de 75 ans ou les patients asiatiques ou orientaux, en raison du faible nombre de ces patients.

Effet sur le poids et les autres facteurs de risque

Dans les études réalisées chez les patients non diabétiques incluant une population de sujets avec ou sans dyslipidémie (traitée), il a été observé (à un an) une augmentation du HDL-C, et une diminution des triglycérides. Pour le HDL-C, une augmentation moyenne de 16,4 % a été observée sous rimonabant 20 mg (valeur initiale 1,24 mmol/l) par rapport à une augmentation de 8,9 % dans le groupe placebo (valeur initiale 1,21 mmol/l). Cette différence était statistiquement significative (Différence : 7,9 % ; IC 95% : 6,6 % ; 9,2 % ; p< 0,001). Pour les triglycérides, une diminution moyenne de 6,9 % a été observée sous rimonabant 20 mg (valeur initiale 1,62 mmol/l) par rapport à une augmentation de 5,8 % dans le groupe placebo (valeur initiale 1,65 mmol/l). Cette différence était statistiquement significative (Différence : -13,3 % ; IC 95% : -16,5 % ; -10,2 % ; p< 0,001). On estime qu'environ la moitié de l'amélioration du HDL-C et des triglycérides observée chez les patients recevant rimonabant 20 mg était indépendante de la seule réduction de poids. De manière générale, ACOMPLIA 20 mg n'a pas eu d'effet significatif sur les taux de cholestérol total ou du LDL-C.

Dans l'étude réalisée chez les patients diabétiques de type 2 (RIO Diabetes) en surpoids ou obèses, traités par metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, on a observé une amélioration de l'HbA1c et du poids corporel. La valeur absolue de l'évolution de l'HbA1c à un an était de -0,6 sous rimonabant 20 mg (valeur initiale : 7,3 %) et de +0,1 sous placebo (valeur initiale : 7,2 %). Ces différences étaient statistiquement significatives (Différence : -0,7 % ; IC 95% : -0,80 ; -0,5 ;

p< 0,001).

Le traitement par rimonabant a été associé à une réduction significative du périmètre abdominal, marqueur reconnu du tissu adipeux viscéral.

Les effets sur le poids corporel étaient concordants chez l'homme et chez la femme. Sur le nombre limité des sujets noirs, la réduction de poids était moins prononcée (différence moyenne par rapport au placebo : -2,9 kg). Aucune conclusion ne peut être tirée pour ce qui concerne les effets chez les patients de plus de 75 ans ou les patients asiatiques ou orientaux, en raison du faible nombre de ces patients.

Effet sur le poids et les autres facteurs de risque

Dans les études réalisées chez les patients non diabétiques incluant une population de sujets avec ou sans dyslipidémie (traitée), il a été observé (à un an) une augmentation du HDL-C, et une diminution des triglycérides. Pour le HDL-C, une augmentation moyenne de 16,4 % a été observée sous rimonabant 20 mg (valeur initiale 1,24 mmol/l) par rapport à une augmentation de 8,9 % dans le groupe placebo (valeur initiale 1,21 mmol/l). Cette différence était statistiquement significative (Différence : 7,9 % ; IC 95% : 6,6 % ; 9,2 % ; p< 0,001). Pour les triglycérides, une diminution moyenne de 6,9 % a été observée sous rimonabant 20 mg (valeur initiale 1,62 mmol/l) par rapport à une augmentation de 5,8 % dans le groupe placebo (valeur initiale 1,65 mmol/l). Cette différence était statistiquement significative (Différence : -13,3 % ; IC 95% : -16,5 % ; -10,2 % ; p< 0,001). On estime qu'environ la moitié de l'amélioration du HDL-C et des triglycérides observée chez les patients recevant rimonabant 20 mg était indépendante de la seule réduction de poids. De manière générale, ACOMPLIA 20 mg n'a pas eu d'effet significatif sur les taux de cholestérol total ou du LDL-C.

Dans l'étude réalisée chez les patients diabétiques de type 2 (RIO Diabetes), en surpoids ou obèses, traités par metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, on a observé une amélioration de l'HbA1c et du poids corporel. La valeur absolue de l'évolution de l'HbA1c à un an était de -0,6 sous rimonabant 20 mg (valeur initiale : 7,3 %) et de +0,1 sous placebo (valeur initiale : 7,2 %). Ces différences étaient statistiquement significatives (Différence : -0,7 % ; IC 95% : -0,80 ; -0,5 ;

p< 0,001).

La réduction de poids moyenne observée à un an avec ACOMPLIA 20 mg par rapport à la valeur initiale était de 5,3 kg alors qu'elle était de 1,4 kg dans le groupe placebo (Différence : -3,9 kg ; IC95% : [-4,6 ; -3,3]; p< 0,001). Les pourcentages des patients ayant perdu plus de 5 % ou plus de 10 % de leur poids initial après un an de traitement sont donnés dans le tableau 2.

Dans une seconde étude réalisée chez des patients obèses diabétiques de type 2 naïfs de tout traitement antidiabétique (Serenade), la valeur absolue de l'évolution à 6 mois de l'HbA1c (valeur initiale 7,9 % dans les deux groupes) était de -0,8 dans le groupe rimonabant 20 mg et - 0,3 dans le groupe placebo (différence -0,51 ; IC 95% [-0,78 ; -0,24] ; p< 0,001). Le pourcentage de patients atteignant une valeur d'HbA1c<7 % était de 51% dans le groupe rimonabant et 35% dans le groupe placebo. La différence d'évolution moyenne du poids entre les groupes rimonabant 20 mg et placebo était de 3,8 kg (IC 95% [-5 ; -2,6] ; p< 0,001).

Les modifications du HDL-C et des TG dans cette population étaient similaires à celles observées dans la population non diabétique. On estime qu'environ la moitié de l'amélioration de l'HbA1c observée chez les patients recevant rimonabant 20 mg était indépendante de la seule réduction de poids.

p< 0,001).

La réduction de poids moyenne observée à un an avec ACOMPLIA 20 mg par rapport à la valeur initiale était de 5,3 kg alors qu'elle était de 1,4 kg dans le groupe placebo (Différence : -3,9 kg ; IC95% : [-4,6 ; -3,3]; p< 0,001). Les pourcentages des patients ayant perdu plus de 5 % ou plus de 10 % de leur poids initial après un an de traitement sont donnés dans le tableau 2.

Dans une seconde étude réalisée chez des patients obèses diabétiques de type 2 naïfs de tout traitement antidiabétique (Serenade), la valeur absolue de l'évolution à 6 mois de l'HbA1c (valeur initiale 7,9 % dans les deux groupes) était de -0,8 dans le groupe rimonabant 20 mg et - 0,3 dans le groupe placebo (différence -0,51 ; IC 95% [-0,78 ; -0,24] ; p< 0,001). Le pourcentage de patients atteignant une valeur d'HbA1c<7 % était de 51% dans le groupe rimonabant et 35% dans le groupe placebo. La différence d'évolution moyenne du poids entre les groupes rimonabant 20 mg et placebo était de 3,8 kg (IC 95% [-5 ; -2,6] ; p< 0,001).

Les modifications du HDL-C et des TG dans cette population étaient similaires à celles observées dans la population non diabétique. On estime qu'environ la moitié de l'amélioration de l'HbA1c observée chez les patients recevant rimonabant 20 mg était indépendante de la seule réduction de poids.