



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 janvier 2007

ACOMPLIA 20 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 - Code CIP : 376 700-9

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

SANOFI AVENTIS

rimonabant

Liste I

Date de l'AMM initiale : 19/06/2006

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et agrément collectivités pour la boîte de 28, inscription collectivités uniquement pour la boîte de 70.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

rimonabant

1.2. Originalité

Première molécule de la famille des antagonistes sélectifs du récepteur cannabinoïde de type 1.

1.3. Indication

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.

1.4. 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 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

Non attribué à ce jour

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

2.3. 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/m^2 ;
 - chez les patients présentant un excès pondéral nutritionnel et un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m^2 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.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de 4 études cliniques :

- RIO¹-Diabetes²,
- RIO-Lipids³,
- RIO-Europe⁴ et
- RIO-North America⁵.

Le laboratoire a aussi déposé :

- des comparaisons indirectes versus orlistat, sibutramine et pioglitazone
- une modélisation (étude River : Rimonabant In Vascular disease : Economic Results).

L'objectif des 4 études RIO était de comparer l'efficacité et la tolérance de 2 doses de rimonabant (5 et 20 mg) à celles d'un placebo chez des patients obèses ou en surpoids avec comorbidités, dans le cadre d'une réduction associée des apports caloriques. Il s'agissait d'études randomisées en double aveugle avec, pour critère principal, l'évolution du poids après 1 an de traitement. Les patients étaient inclus après une période de 4 semaines sous placebo et réduction des apports caloriques.

Dans l'étude RIO-Diabetes, il s'agissait de patients diabétiques de type 2 mal équilibrés par un anti-diabétique oral en monothérapie (sulfamide ou metformine), avec une HbA1c comprise entre 6,5 et 10 %. Une stratification a été réalisée en fonction de l'antidiabétique oral associé.

Dans l'étude RIO-Lipids, les patients devaient avoir une dyslipidémie non traitée (triglycérides > 1,69 mmol/l ou ratio cholestérol total / HDL-cholestérol > 4,5 chez la femme et > 5 chez l'homme). Dans les études RIO-Diabetes et RIO-Lipids, leur IMC était > 27 kg/m² et ≤ 40 kg/m².

¹ RIO : Rimonabant In Obesity

² Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, for the RIO-Diabetes Study Group *Lancet, publication électronique anticipée – 27/10/06*

³ Despres JP, Golay A, Sjostrom L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med. 2005; 353 : 2121-2134.*

⁴ Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet. 2005 ; 365 : 1389-1397.*

⁵ Pi-Sunyer F, Aronne L J, Heshmati H M, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. RIO North America : A randomized Controlled Trial. *JAMA. 2006; 295 : 761-775.*

Dans les études RIO-Europe et RIO-North America, les patients devaient avoir un IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC > 27 kg/m², avec comorbidités (hypertension artérielle, dyslipidémie).

Dans 3 études sur 4 (sauf RIO-Diabetes), ils ne pouvaient pas avoir un diabète de type 2.

Dans l'étude RIO North-America, les patients initialement randomisés dans un groupe rimonabant faisaient l'objet d'un nouveau tirage au sort après 1 an de traitement et pouvaient alors soit poursuivre le même traitement pendant une année supplémentaire, soit recevoir un placebo.

Le rimonabant dosé à 5 mg n'ayant pas fait l'objet d'une demande d'AMM, les résultats concernant ce dosage ne seront pas détaillés dans cet avis.

3.1. Efficacité (études RIO et comparaisons indirectes)

Evolution du poids (kg) après 1 an de traitement dans les études RIO :

		RIO-North America		RIO-Europe		RIO-Lipids		RIO-Diabetes	
		placebo	20 mg	placebo	20 mg	placebo	20 mg	placebo	20 mg
Poids initial (kg)	n	590	1189	302	595	334	344	345	336
	Moyenne (SD)	104,7 (21,7)	103,0 (20,3)	99,9 (20,2)	101,7 (19,4)	95,0 (15,1)	93,4 (14,8)	96,0 (15,1)	95,7 (14,2)
Poids (kg) après 1 an de traitement	Moyenne (SD)	103,1 (22,6)	96,7 (21,0)	98,1 (20,9)	95,1 (20,6)	93,5 (15,9)	86,4 (15,4)	94,5 (15,2)	90,3 (14,5)
Variation de poids (kg) après 1 an de traitement	• Moyenne (SD)	-1,6 (5,7)	-6,3 (7,1)	-1,8 (6,4)	-6,6 (7,2)	-1,5 (5,0)	-6,9 (6,1)	-1,4 (3,6)	-5,3 (5,2)
	• Différence rimonabant / placebo		-4,7		-4,7		-5,4		-3,9 quel que soit l'antidiab. oral associé
	• IC 95 %		[-5,4 ; -4,1]		[-5,6 ; -3,8]		[-6,2 ; -4,6]		[-4,6 ; -3,3]
	• p versus placebo		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
Patients ayant perdu 10 % de leur poids ou plus après 1 an de traitement	• n (%)	50 (8,5)	300 (25,2)	22 (7,3)	163 (27,4)	24 (7,2)	112 (32,6)	7 (2,0)	55 (16,4)
	• p versus placebo		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001

Dans les 4 études, la diminution de poids après 1 an de traitement a été significativement plus importante sous rimonabant 20 mg que sous placebo, allant en moyenne, selon les études, de 5,3 à 6,9 kg sous rimonabant 20 mg et de 1,4 à 1,8 kg sous placebo. D'après l'EPAR, la perte de poids atteignait un plateau après environ 36 semaines de traitement.

Dans l'étude RIO-Diabetes, stratifiée sur l'antidiabétique oral associé, la diminution du poids a été de :

- 4,3 kg par rapport au placebo ($p < 0,001$), dans le groupe traité par metformine + rimonabant 20 mg,
- 3,1 kg par rapport au placebo ($p < 0,001$), dans le groupe traité par sulfamide + rimonabant 20 mg.

Evolution du poids (kg) après 2 ans de traitement dans l'étude RIO North-America :

Dans l'étude RIO North-America, 697 patients ont eu une évaluation de leur poids après 2 ans de traitement (216 sous placebo, 225 sous rimonabant puis placebo et 256 sous rimonabant). Entre l'inclusion et la fin de la deuxième année, la diminution du poids a été de 7,4 kg dans le groupe rimonabant/rimonabant versus 3,2 kg dans le groupe rimonabant/placebo (soit une différence de - 4,2 kg (IC 95 % [- 5,0 ; - 3,4] - $p < 0,01$).

Périmètre abdominal dans les études RIO :

Une diminution du périmètre abdominal sous rimonabant a été observée parallèlement à la perte de poids, par rapport au placebo. Elle a été comprise entre 3,3 et 4,7 cm selon les études ($p < 0,001$ dans toutes les études).

Evolution de l'HbA1c dans l'étude RIO-Diabetes (%) :

	placebo	Rimonabant 20 mg
n	317	317
HbA1c initiale (DS)	7,2 (0,9)	7,3 (0,8)
Variation moyenne par rapport à l'état initial (DS)	0,1 (1,0)	-0,6 (0,8)
Différence moyenne entre les traitements (écart type)	-0,7 (0,1)	
IC 95 %	[-0,8 ; -0,5]	
p versus placebo	<0,01	

Dans l'étude RIO-Diabetes, la variation de l'hémoglobine glyquée a été significativement plus importante chez les patients traités par rimonabant 20 mg + antidiabétique oral (- 0,6 %) que chez les patients traités par placebo + antidiabétique oral (+ 0,1 %). Cette diminution a été de 0,6 % dans le groupe rimonabant + metformine et de 0,5 % dans le groupe rimonabant + sulfamide.

Lipides dans les études RIO :

Après 1 an de traitement il a été observé, dans les 4 études, une augmentation statistiquement significative du HDL cholestérol et une diminution statistiquement significative des triglycérides sous rimonabant 20 mg par rapport au placebo, ($p < 0,001$). Le rimonabant n'a pas eu d'effet sur le cholestérol total ni sur le LDL cholestérol.

Relation entre perte de poids et effets métaboliques du rimonabant :

Selon le RCP, on estime qu'environ 50% de l'amélioration des taux d'HbA1c, du HDL cholestérol et des triglycérides observée chez les patients sous rimonabant 20 mg est indépendante de la seule perte de poids.

Qualité de vie dans les études RIO :

La qualité de vie a été évaluée par échelle spécifique de l'obésité (IWQOL) et par une échelle générique, la SF-36.

Dans les 4 études RIO, le score total de chaque échelle a été significativement amélioré par rapport à l'état de base, la commission ne dispose toutefois pas de comparaison par rapport au placebo sur le score total de chaque échelle.

Comparaisons indirectes

D'après les experts, la méthodologie des études en comparaisons indirectes présentées par le laboratoire ne permet pas de conclure à l'efficacité comparée du rimonabant par rapport à celles de la pioglitazone, de l'orlistat ou de la sibutramine.

3.2. Arrêts prématurés de traitement / Effets indésirables

Tous traitements confondus, au cours des 4 études RIO, les pourcentages de patients ayant poursuivi le traitement pendant au moins 1 an n'ont été que de :

- 66,1 % dans l'étude RIO-Diabetes, (n=692)
- 62,1 % dans l'étude RIO-Lipids, (n=643)
- 60,8 % dans l'étude RIO-Europe (n=917) et
- 52,5 % dans l'étude RIO-North America (n=1600).

Ils ont été comparables entre les traitements. En revanche, les arrêts pour événement indésirable ont été plus fréquents sous rimonabant 20 mg que sous placebo.

La tolérance du rimonabant 20 mg a été évaluée chez environ 2500 patients obèses ou en surpoids et chez 3800 patients dans d'autres indications (sevrage tabagique ...). Dans les études réalisées versus placebo, 15,7 % des patients ont arrêté prématurément le rimonabant pour effet indésirable versus 7,8 % sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : nausées, troubles de l'humeur (dépression), anxiété et sensations vertigineuses.

Au cours des études RIO, les événements indésirables sévères plus fréquemment observés avec le rimonabant qu'avec le placebo ont été :

- des désordres psychiatriques (12 cas sous rimonabant 20 mg – 0,5 % versus 2 cas sous placebo – 0,1 %),
- des troubles cardiaques (12 cas sous rimonabant 20 mg – 0,5 % versus 4 cas sous placebo – 0,2 %),
- des troubles urinaires (9 cas sous rimonabant 20 mg – 0,4 % versus 2 cas sous placebo – 0,1 %),
- des accidents de la route (6 cas sous rimonabant 20 mg versus 0 cas sous placebo),
- 4 cas de chute sous rimonabant 20 mg.

La moitié des dépressions observées a été rapportée au cours des 3 premiers mois de traitement, lorsque la perte de poids était maximale.

Au total, des 13 décès qui ont été rapportés parmi les 16 120 sujets ou patients inclus dans 49 études : 11 l'ont été dans le programme RIO, également répartis dans les différents groupes de traitement (4 sous rimonabant 20 mg, 3 sous rimonabant 5 mg et 4 dans le groupe placebo) et 2 l'ont été dans le programme « sevrage tabagique » (sous rimonabant 20 mg). Les événements mortels ont été le plus souvent intercurrents (7 cas) ou d'origine cardiaque chez les patients à haut risque cardiovasculaire (4 cas). Les causes des deux décès restants sont demeurées douteuses : un suicide dans des circonstances obscures et un arrêt cardiaque, sans lésions cardiaques à l'autopsie, possiblement lié à un syndrome du QT long pré-existant à toute prise du traitement à l'étude. De plus, dans les données à 1 an du programme « sevrage tabagique », un décès d'origine cardiaque est survenu 3 semaines après la fin de l'administration du traitement à l'étude (10 semaines sous rimonabant 5 mg puis 42 semaines sous placebo).

Un effet tératogène et fœto toxique sporadique a été observé dans une espèce animale et ne peut être écarté chez la femme.

3.3. Modélisation (étude RIVER, non publiée)

Une modélisation a été fournie par la firme pour estimer le bénéfice populationnel à attendre de la mise à disposition d'ACOMPLIA dans la population susceptible de bénéficier du médicament. La Commission regrette que cette modélisation ait porté sur les années de vie gagnées plutôt que sur le nombre d'événements cardiovasculaires évités et, compte-tenu de ses limites méthodologiques (absence de choix argumenté d'un plan expérimental de simulation, de formulation des hypothèses statistiques et de calcul du nombre de simulations nécessaires ainsi que de l'absence d'information sur les modalités de réalisation de l'analyse de sensibilité), elle considère la portée de cette modélisation comme exploratoire, ne permettant pas d'estimer avec une précision suffisante l'impact attendu théorique de l'utilisation d'ACOMPLIA sur la morbidité de la population.

3.4. Conclusion

Le laboratoire a déposé les résultats de 4 études cliniques randomisées, en double aveugle réalisées chez plus de 4000 patients en surpoids ou obèses avec, pour objectif, de comparer l'évolution du poids sous rimonabant (5 et 20 mg) et sous placebo : RIO-Diabetes, RIO-Lipids, RIO-Europe et RIO-North America.

Dans les 4 études RIO, la diminution de poids après 1 an de traitement a été significativement plus importante sous rimonabant 20 mg que sous placebo, allant, selon les études, en moyenne, de 5,3 à 6,9 kg sous rimonabant 20 mg et de 1,4 à 1,8 kg sous placebo.

Après 2 ans de traitement, la différence de réduction totale de poids entre le rimonabant et le placebo a été de - 4,2 kg ($p < 0,001$)

Dans l'étude RIO-Diabetes réalisée chez des patients diabétiques de type 2, la variation de l'hémoglobine glyquée a été significativement plus importante chez les patients traités par rimonabant 20 mg et antidiabétique oral (- 0,6 %) que chez les patients traités par placebo + antidiabétique oral (+ 0,1 %).

Dans les 4 études RIO, il a été observé versus placebo une augmentation du HDL cholestérol et une diminution des triglycérides statistiquement significatives sous rimonabant 20 mg. Il n'a pas été observé de modification du LDL cholestérol.

La Commission ne dispose :

- d'aucune donnée évaluant l'effet du rimonabant sur la morbi-mortalité.
- d'aucune étude clinique comparative directe versus un autre principe actif, ni de données au delà de 2 ans de traitement.

Globalement, les événements indésirables les plus fréquents sous rimonabant 20 mg ont été : anxiété, insomnie, trouble de l'humeur, vertiges, nausées, diarrhée, vomissement, asthénie, avec davantage d'arrêts prématurés de traitement pour mauvaise tolérance que sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment à l'origine d'un arrêt prématuré de traitement ont été : nausées, troubles de l'humeur (dépression), anxiété et sensation vertigineuse.

La Commission s'interroge sur la tolérance psychiatrique du rimonabant, alors que les patients dépressifs ne pouvaient être inclus dans le programme d'études RIO.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'ACOMPLIA est modéré.

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 :

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 diabétiques 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 et du risque de mésusage qui pourrait exposer les patients de façon indue aux événements indésirables de type psychiatrique liés au rimonabant.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, un intérêt de santé publique faible est attendu pour ACOMPLIA.

Le service médical rendu par ACOMPLIA est **modéré** chez les patients obèses (IMC \geq 30 kg/m²) **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.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ACOMPLIA apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR de niveau IV) pour les patients obèses (IMC \geq 30 kg/m²) **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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge recommandée de la surcharge pondérale, déterminée par l'IMC, repose sur :

-la recherche de complications ou de facteurs de risques associés (HTA, dyslipidémie, diabète...)

-les mesures hygiéno-diététiques : activité physique, régime alimentaire, voire une psychothérapie de soutien.

Le traitement médicamenteux est indiqué en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques poursuivies pendant 3 mois. Mais ces dernières doivent être maintenues et associées au traitement médicamenteux.

La chirurgie est à réserver à l'obésité morbide.

Au sein de son indication thérapeutique, la Commission considère que l'utilisation d'ACOMPLIA en association au traitement antidiabétique oral, ne doit concerner que les 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.

4.4. Population cible

D'après le BEH (INVS – mars 2006), le nombre de patients diabétiques traités en 2006, serait compris entre 2 037 000 et 2 166 000.

Parmi ceux ci, 91 % seraient des diabétiques de type 2 (ENTRED 2001-2003 – réseau diabète N°29 – septembre 2006).

D'après les résultats de l'étude ECODIA 2 non encore publiés, 37,9 % des diabétiques de type 2 sont obèses (IMC \geq 30 kg/m²), 83,2 % sont traités par antidiabétique oral sans insuline, parmi lesquels 51,2% sont traités en monothérapie. 88,4% d'entre eux sont traités par metformine ou par sulfamide.

Les données de l'étude ECODIA 2 indiquent que 67,4% des patients obèses ont une HbA1c supérieure à 6,5 %. Selon les données ECODIA 2 et ENTRED, le pourcentage de patients ayant une HbA1c \geq 10% serait d'environ 5%.

Par ailleurs, la Commission ne propose pas la prise en charge d'ACOMPLIA chez les patients ayant présenté une dépression caractérisée. Ainsi seront exclus de la population

cible les patients ayant présenté une dépression caractérisée, dont la pourcentage est estimé à au moins 5%,

Sur ces bases, la population de patients pouvant bénéficier du remboursement d'ACOMPLIA est de l'ordre de 155 000 à 170 000.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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.

4.5.1. Périmètre de remboursement et posologies correspondantes

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.

4.5.2. Conditionnement

La Commission rappelle que conformément à sa délibération en date du 20 juillet 2005 elle recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours

4.5.3. Taux de remboursement

Taux de remboursement : 35 %