



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

19 juillet 2006

**XENICAL 120 mg, gélule**  
**plaquettes thermoformées de 84 gélules – Code CIP : 347 809-6**

**ROCHE**

orlistat

liste I

Date de l'AMM initiale : 29/07/1998 – dernière modification le 31 mai 2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et agrément collectivités. Le laboratoire demande l'inscription uniquement chez les patients obèses de moins de 60 ans présentant un syndrome métabolique défini selon les critères de la NCEP ATP III et dont les anomalies biologiques se situent au-dessous des seuils d'intervention médicamenteuse pour chaque facteur de risque considéré individuellement.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Orlistat

### 1.2. Indications

Xenical est indiqué en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>), ou du surpoids (IMC supérieur ou égal à 28 kg/m<sup>2</sup>) 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.

### 1.3. Posologie

Adultes

La posologie recommandée pour orlistat est d'une gélule de 120 mg, prise avec de l'eau, immédiatement avant, pendant ou jusqu'à une heure après chacun des principaux repas. Si un repas est sauté ou ne contient pas de graisses, la prise d'orlistat doit être supprimée.

Le patient doit suivre un régime modérément hypocalorique, bien équilibré sur le plan nutritionnel et contenant environ 30 % de l'apport calorique sous forme de graisses. Il est recommandé que le régime soit riche en fruits et légumes. L'apport journalier en lipides, glucides et protéines doit être réparti sur les trois repas principaux.

Des posologies supérieures à 120 mg trois fois par jour n'apportent pas de bénéfice supplémentaire.

Orlistat entraîne une augmentation de la quantité de graisse dans les selles 24 à 48 heures après la prise. A l'arrêt du traitement, le contenu des selles en graisses revient habituellement aux valeurs initiales en 48 à 72 heures.

Population spéciale

Les effets d'orlistat n'ont pas été étudiés chez les insuffisants hépatiques et/ou rénaux, chez les enfants et les sujets âgés.

Orlistat ne doit pas être utilisé chez les enfants.

### 1.4. Propriétés pharmacodynamiques

Orlistat est un inhibiteur des lipases gastro-intestinales.

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

AVIS du 10 mai 2000

En l'état actuel du dossier, le service médical rendu par XENICAL aux diabétiques obèses est insuffisant pour justifier sa prise en charge.

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC (2005)

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME  
A08 : PREPARATIONS CONTRE L'OBESITE, PRODUITS DE REGIME EXCLUS  
A08A : PREPARATIONS CONTRE L'OBESITE, PRODUITS DE REGIME EXCLUS  
A08AB : MEDICAMENTS CONTRE L'OBESITE A ACTION PERIPHERIQUE  
A08AB01 : Orlistat

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

SIBUTRAL, d'indication proche, n'est pas remboursable aux assurés sociaux.

Sibutral 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<sup>2</sup> ;

- chez les patients présentant un excès pondéral nutritionnel et un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m<sup>2</sup> 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.

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

## 4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de :

- 5 études réalisées chez des patients en surpoids avec facteurs de risque ou obèses, traités pendant 1 à 2 ans (IMC compris entre 28 et 43 kg/m<sup>2</sup>).
- 7 études réalisées chez des patients obèses ou en surpoids et diabétiques de type 2 traités par antidiabétiques oraux et/ou insuline et insuffisamment contrôlés (IMC compris entre 28 et 43 kg/m<sup>2</sup>).
- l'étude XENDOS dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité à long terme de XENICAL sur la perte de poids et sur la prévention de la survenue d'un diabète de type 2 chez des patients obèses (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>).
- Une méta-analyse regroupant 21 études.

## 4.1. Efficacité

### 4.1.1. études réalisées chez des patients en surpoids (IMC >28) avec facteurs de risque ou obèses

Ces 5 études étaient randomisées en double aveugle et ont comparé l'effet de XENICAL, à différentes doses, versus placebo. La durée du traitement a varié de 1 à 2 ans selon les études. Un régime modérément hypocalorique était associé au traitement pendant la première année de traitement. Le critère principal était la variation de poids entre le début et la fin du traitement. Le laboratoire a regroupé les résultats de ces 5 études et n'a détaillé que les résultats des patients traités par XENICAL à la dose de 120 mg 3 fois par jour ou par placebo.

#### Evolution du poids :

	Orlistat 120 mg n=1561	Placebo n=1119
Poids à l'inclusion (kg)	97,0	97,1
Perte de poids après 1 an de traitement (kg)	-6,1	-2,6*

\*p<0,001

Si on considère le sous-groupe des patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids initial après 12 semaines de traitement, 49% (n= 765) des patients sous XENICAL ont été répondeurs<sup>1</sup> et 40 % (n= 448) sous placebo. Après 2 ans de traitement, aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes avec un régime eucalorique la seconde année.

### 4.1.2. études réalisées chez des patients obèses ou en surpoids et diabétiques de type 2 traités par antidiabétiques

Ces 7 études randomisées en double aveugle ont comparé l'effet de XENICAL au placebo. Un régime modérément hypocalorique était associé au traitement.

2 489 patients ont été randomisés : 1 255 dans le groupe XENICAL et 1234 dans le groupe placebo.

La durée du traitement a varié de 6 mois à 1 an selon les études.

Les critères principaux étaient la variation de poids entre le début et la fin du traitement et, dans certaines études, l'évolution du taux d'HbA1c.

Résultats sur le poids : chez les patients traités par XENICAL, la différence moyenne de perte de poids par rapport au placebo a été de 1,21 à 3,48 kg après 6 mois et de 1,83 à 3,3 kg dans les études menées pendant une durée de 1 an. Dans tous les cas, cette réduction pondérale comparée au placebo a été statistiquement significative, bien que cliniquement modeste.

Après 1 an de traitement, en regroupant les études, 11,3% des patients avaient perdu au moins 10% de leur poids sous XENICAL versus 4,5 % sous placebo.

Résultats concernant l'HbA1c : Dans 6 des 7 études, il y a été observé une diminution statistiquement plus importante de l'HbA1c sous XENICAL que sous placebo (p< 0,05) après 6 mois et après 1 an de traitement. La réduction moyenne de l'HbA1c par rapport au placebo après 1 an de traitement a été de 0,18 % à 0,55%. Il n'a pas été prouvé que l'effet sur l'HbA1c était indépendant de la perte de poids.

---

<sup>1</sup> Les patients étaient considérés comme répondeurs si ils avaient perdu au moins 10% de leur poids initial après 1 an de traitement.

#### 4.1.3. Etude XENDOS

Il s'est agi d'une étude randomisée, en double aveugle comparant XENICAL 120 mg 3 fois par jour à un placebo, en association à un régime modérément hypocalorique chez des patients traités jusqu'à 4 ans.

Les critères principaux étaient :

- le délai de survenue d'un diabète de type 2 (glycémie > 2g/L ou 11,1 mmol/L, 2h après une hyperglycémie par voie orale),
- l'évolution du poids entre le début et la fin du traitement.

3304 patients ont été randomisés : 1649 sous XENICAL et 1655 sous placebo. 52 % (n=850) des patients sous XENICAL et 34 % (n=564) des patients sous placebo ont reçu le traitement pendant 4 ans.

#### Résultats :

	XENICAL	Placebo
Incidence d'un diabète de type 2	70 (6,15 %)*	84 (9,04 %)
Perte de poids dans la population générale après 4 ans de traitement (kg)	-5,8**	-3,0

\*Hazard Ratio : 0,627 – p=0,0032 – Risque relatif : -37,3 %

\*\*p<0,001

Si on considère le sous-groupe des patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids initial après 12 semaines de traitement, 62% des patients sous XENICAL et 52 % sous placebo ont été répondeurs après 1 an de traitement ; 21% des patients sous XENICAL versus 10 % sous placebo ont été répondeurs après 4 ans de traitement<sup>2</sup>.

Une analyse rétrospective a été réalisée uniquement chez les patients obèses ayant un syndrome métabolique à l'inclusion (critères du NCEP ATP III), soit 1320 patients (n=648 sous placebo et n= 672 sous XENICAL).

Evolution après 4 ans de traitement chez les patients obèses ayant un syndrome métabolique :

	XENICAL	Placebo	p
Poids (kg)	-6,3	-3,1	<0,001
Tour de taille (cm)	-6,1	-3,7	<0,001
Glycémie à jeun (mmol/l)	+0,1	+0,2	<0,01
PAS (mmHg)	-5,5	-3,4	0,01
PAD (mmHg)	-3,3	-1,8	0,025
Incidence d'un diabète de type 2	45 (9,8 %)	54 (13,7 %)	Hazard Ratio : 0,642 – p=0,03*

\* diminution du risque relatif : -36,0 %

#### 4.1.4. Méta-analyse regroupant 20 études

Roche a réalisé une méta-analyse en ne retenant que les 20 études comparatives, randomisées, en double aveugle, ayant eu pour objectif l'évaluation de l'efficacité de XENICAL sur le poids et/ou les facteurs de risque métabolique et cardiovasculaire, avec un suivi d'au moins 6 mois et dont la base de données était disponible.

<sup>2</sup> Les patients étaient considérés comme répondeurs s'ils avaient perdu au moins 10% de leur poids initial à un temps donné

Ces études ont inclus 11 548 patients obèses, dont 3 399 avaient un syndrome métabolique<sup>3</sup> en deçà des seuils d'intervention médicamenteuse recommandés. Parmi ceux ci, 559 patients ont perdu au moins 5 % de leur poids après 3 mois de traitement et ont été pris en compte dans l'analyse après traitement par XENICAL pendant 12 mois. 1573 patients ont été traités par placebo, parmi lesquels 921 ont été analysés après 12 mois de traitement.

### Résultats :

Variation du poids après 1 an de traitement (%) par rapport au poids initial

	Placebo (n=921)	XENICAL (n=559)	différence
Variation (%)	-4,5	-11,4	-7,5 [-8,1 ; -6,8]*

\* p=0,0001

Evolution des valeurs moyennes des critères du syndrome métabolique et du LDL-C après 1 an de traitement (variations relatives)

Critères d'évolution (%)	Différence [IC 95%], Sous XENICAL (n=559)	Différence [IC 95%], Sous placebo (n=921)
Tour de taille	- 5,0 [- 5,7 ; - 4,4]	- 4,1 [- 4,6 ; - 3,5]
Triglycérides	- 8,3 [-12,3 ; - 4,4]	- 3,8 [- 6,8 ; - 0,9]
HDL-C	- 1,8 [- 3,6 ; + 0,00]	+ 13,3 [+11,9 ; +14,7]
Glycémie à jeun	- 4,4 [- 5,28 ; - 2,19]	+ 3,7 [+2,5 ; + 4,8]
PAS	- 3,4 [- 4,5 ; -2,2]	- 1,6 [- 2,4 ; - 0,8]
PAD	- 4,6 [- 5,8 ; -3,4]	- 2,1 [- 3,1 ; -1,3]
LDL-C	- 12,7 [- 14,7 ; - 10,8]	+ 6,3 [+ 4,0 ; + 8,5]

La Commission ne dispose pas de données comparatives XENICAL versus Placebo.

Après 1 an de traitement, la prévalence du syndrome métabolique est passée de 100% à 44 % chez les patients traités par XENICAL versus 61 % chez les patients sous placebo.

## 4.2. Effets indésirables

Le programme de développement clinique de XENICAL a impliqué 7027 patients et volontaires sains. Parmi ceux-ci, 2 150 patients ont reçu de l'orlistat pendant au moins 1 an et 880 pendant 2 ans. Au cours des essais, près de 30 % des patients ont arrêté prématurément le traitement par XENICAL 120 mg 3 fois par jour, au cours de la première année, le plus souvent pour événements indésirables.

Depuis sa mise à disposition en 1997, 22 millions de patients ont été traités dans le monde par XENICAL.

Les événements indésirables très fréquents (>10 %) ont été : des troubles gastro-intestinaux, essentiellement fécaux (80 % des patients sous XENICAL versus 57 % sous placebo), des syndromes grippaux (40 % des patients sous XENICAL versus 36 % sous placebo), des céphalées (31 % des patients sous XENICAL versus 28 % sous placebo) et, chez les obèses diabétiques de type 2, des hypoglycémies (13 % sous XENICAL versus 10 %).

<sup>3</sup> Définition du syndrome métabolique selon la classification NCEP/ATP III, retenue par Roche :

Présence chez un individu, d'une association d'au moins 3 critères parmi les 5 suivants :

1. obésité androïde avec tour de taille (TT) >102 cm chez l'homme et > 88 cm chez la femme
2. triglycérides ≥ 1,5 g/L (1,7 mmol/L)
3. HDL-cholestérol < 0,40 g/L (1,04 mmol/L) chez l'homme et < 0,50 g/L (1,3 mmol/L) chez la femme
4. glycémie à jeun > 1,10 g/L (6,1 mmol/L)
5. pression artérielle ≥ 130/85 mmHg.

Des manifestations dermatologiques ont été rapportées : urticaire, rash, dermatite, angioedème. Un lien de causalité avec XENICAL a été suspecté.

Des cas d'hémorragies rectales sont maintenant signalés dans le R.C.P.

### 4.3. Conclusion

La Commission regrette de ne pas disposer d'étude évaluant l'effet de XENICAL sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, dans la population ciblée revendiquée par le laboratoire, à savoir les patients obèses de moins de 60 ans présentant un syndrome métabolique défini selon les critères de la NCEP ATP III et dont les anomalies biologiques se situent au-dessous des seuils d'intervention médicamenteuse pour chaque facteur de risque considéré individuellement. De plus, certains experts remettent en question la définition du syndrome métabolique (Kahn et coll. Diabetes Care 2005).

Les seules données d'efficacité concernent des critères intermédiaires.

Au cours de 5 études cliniques réalisées chez des patients obèses ou en surpoids ( $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ), XENICAL associé à un régime modérément hypocalorique, après 1 an de traitement, a entraîné une perte de poids dans la population globale cliniquement significative par rapport au placebo (6,1 kg versus 2,6).

Au cours de 7 études cliniques réalisées chez des patients obèses ou en surpoids et diabétiques de type 2, en moyenne 11,3% des patients traités par orlistat pendant un an (120 mg, trois fois par jour) ont perdu au moins 10% de leur poids versus 4,5% des patients sous placebo.

Dans 6 des 7 études, il a été observé une diminution statistiquement plus importante de l'HbA1c sous XENICAL que sous placebo après 6 mois et 1 an de traitement. Cette diminution est néanmoins modeste (0,18 à 0,55 %).

L'étude XENDOS avait pour objectif d'évaluer l'efficacité à long terme de XENICAL sur la perte de poids et la prévention de la survenue d'un diabète de type 2 chez des patients obèses ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Au cours de cette étude, il a été montré une diminution significative de l'incidence des cas de diabète de type 2 (6 % versus 9%) ainsi qu'une perte de poids significativement plus importante sous XENICAL que sous placebo, après maximum 4 ans de traitement (5,8 kg versus 3,0), mais modeste. Une analyse rétrospective ne concernant que les patients obèses ayant un syndrome métabolique à l'inclusion a montré une diminution de certains paramètres du diagnostic de syndrome métabolique sous XENICAL par rapport au placebo (tour de taille, glycémie à jeun, pression artérielle).

Une méta-analyse de 20 études comparatives, randomisées, en double aveugle, a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de XENICAL sur le poids et/ou les facteurs de risque métabolique et cardiovasculaire avec un suivi d'au moins 6 mois.

Après 1 an de traitement, il a été montré une diminution de poids, en pourcentage de variation par rapport au poids initial, plus importante sous XENICAL que sous placebo. Les valeurs moyennes des critères du syndrome métabolique ont diminué sous XENICAL sans qu'il y ait eu de comparaison au placebo. La prévalence du syndrome métabolique est passée de 100% à 44 % chez les patients traités par XENICAL versus 61 % chez les patients sous placebo.

La Commission ne dispose pas de données permettant d'évaluer les conséquences de l'arrêt du traitement sur l'évolution du poids et des paramètres métaboliques.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été de type gastro-intestinal.

## 5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 5.1. 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.

Les données d'efficacité concernant XENICAL ne sont fondées que sur des critères intermédiaires. Le rapport efficacité/effets indésirables de XENICAL est modéré.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse remboursable.

XENICAL est un traitement de seconde intention, en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques poursuivies pendant 3 mois.

Intérêt de santé publique attendu :

La 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. Compte tenu de l'absence de définition consensuelle du syndrome métabolique, la sous population de patients ayant un syndrome métabolique dont les anomalies biologiques se situent au-dessous des seuils d'intervention médicamenteuse pour les facteurs de risque qui le compose, représente un poids de santé publique non quantifiable.

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 de XENICAL sur la morbi-mortalité liée à l'obésité, associée au syndrome métabolique. Au vu des résultats des essais sur le poids et sur certains facteurs de risque cardiovasculaires, son impact théorique attendu est au mieux faible à court terme.

La transposabilité des résultats n'est pas assurée et une perte d'effet est attendue en pratique réelle, en raison notamment :

-des incertitudes concernant l'observance dans la pratique clinique compte tenu des effets indésirables digestifs de XENICAL et de la difficulté pour les patients obèses de suivre à la fois un traitement médicamenteux et un régime hypocalorique ;

-de l'absence de maintien à distance de l'arrêt de XENICAL, du bénéfice pondéral obtenu sous traitement médicamenteux dans le cas d'un traitement de durée limitée

-des inconnues sur la tolérance à long terme en cas de prescription de XENICAL, dans le cas d'un traitement de durée prolongée de façon indéfinie.

De plus, le repérage en pratique des patients pouvant bénéficier de XENICAL est difficile en particulier en raison du problème de définition du syndrome métabolique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour XENICAL.

Le service médical rendu par XENICAL est insuffisant chez les patients obèses de moins de 60 ans présentant un syndrome métabolique défini selon les critères de la NCEP ATP III, et dont les anomalies biologiques se situent au-dessous des seuils d'intervention médicamenteuse pour chaque facteur de risque considéré individuellement.

## **5.2. Amélioration du service médical rendu**

Sans objet du fait du SMR insuffisant

## **5.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Sans objet du fait du SMR insuffisant

## **5.4. Population cible**

Sans objet du fait du SMR insuffisant

## **5.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis défavorable 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 dans le périmètre proposé par le laboratoire, à savoir les patients obèses de moins de 60 ans, atteints de syndrome métabolique dont les anomalies biologiques se situent au-dessous des seuils d'intervention médicamenteuse pour chaque facteur de risque considéré individuellement.