

24 avril 2012
EMA/CHMP/113837/2012 Rev. 1
EMEA/H/C/000854/A20/0029
EMEA/H/C/000154/A-20/0057
EMEA/H/A-31/1318

Questions et réponses relatives à l'examen des médicaments contenant de l'orlistat

Résultat de procédures au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et de l'article 31 de la directive 2001/83/CE

L'Agence européenne des médicaments a terminé un examen des médicaments contenant de l'orlistat, à la suite d'inquiétudes concernant le risque possible de lésions sévères du foie dues à ces médicaments. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a conclu que les bénéfices de l'orlistat sont toujours supérieurs à ses risques et a recommandé que les autorisations de mise sur le marché soient maintenues, après des modifications mineures apportées aux informations sur le produit visant à s'assurer que les mêmes informations relatives à de très rares effets indésirables concernant le foie sont fournies pour tous les médicaments contenant de l'orlistat.

Qu'est-ce que l'orlistat?

L'orlistat est un médicament anti-obésité, qui ne modifie pas l'appétit. L'orlistat bloque l'action des lipases gastro-intestinales (enzymes qui digèrent les graisses). Lorsque ces enzymes sont bloquées, elles ne peuvent pas digérer certaines graisses présentes dans l'alimentation; environ un quart des graisses consommées au cours d'un repas sont ainsi éliminées dans les selles sans être digérées. L'organisme n'absorbe pas ces graisses, ce qui aide les patients à perdre du poids.

Deux médicaments contenant de l'orlistat ont une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne. Xenical a été autorisé en 1998 et est disponible sous la forme de gélules (120 mg), qui ne sont délivrées que sur ordonnance. Alli, qui a été autorisé en 2007, est disponible sous la forme de gélules (60 mg) et de comprimés à mâcher (27 mg); il est délivré sans ordonnance («en vente libre»).

Plusieurs médicaments génériques contenant de l'orlistat ont également été autorisés via des procédures nationales en Belgique, en Bulgarie, au Danemark, en Estonie, Lettonie, Lituanie, Norvège, au Portugal, en Slovaquie, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni.



Quelles étaient les raisons de l'examen de l'orlistat?

Depuis 2001, il est reconnu que certains patients prenant de l'orlistat peuvent ressentir des effets indésirables très rares concernant le foie. Le CHMP a étroitement surveillé ce risque et des mesures pour gérer les risques connus ont été mises en place. Les informations sur le produit pour les médicaments contenant de l'orlistat contiennent une liste d'effets indésirables sur laquelle figurent l'hépatite, la cholélithiase (calculs biliaires) et une modification des taux des enzymes hépatiques, comme effets indésirables potentiels concernant le foie.

Il est estimé que Xenical et Alli ont été utilisés à eux deux par plus de 53 millions de personnes dans le monde entier, dont plus de 20 millions dans l'UE. Depuis leur autorisation, il y a eu quelques notifications de problèmes hépatiques graves chez les utilisateurs de ces médicaments. La surveillance récente de la sécurité a montré qu'entre août 2009 et janvier 2011 quatre cas de lésions sévères du foie ont été rapportés chez des patients utilisant Xenical, pour lesquels le rôle de l'orlistat n'a pas pu être exclu, notamment pour un cas fatal d'insuffisance hépatique et un cas ayant conduit à une transplantation de foie. Globalement, de 1997 à janvier 2011, 21 cas de toxicité hépatique sévère ont été notifiés, dans lesquels Xenical a été considéré comme une cause possible, bien que d'autres facteurs ayant pu être à l'origine des lésions hépatiques aient été présents. Il y a eu neuf notifications d'insuffisance hépatique chez des personnes utilisant Alli depuis sa mise sur le marché en mai 2007 et jusqu'en janvier 2011, bien que dans certains cas d'autres explications aient été possibles et que parfois les informations permettant d'évaluer la cause aient été insuffisantes.

Par conséquent, le CHMP a considéré qu'il est nécessaire d'évaluer si les preuves recueillies au fil du temps, concernant le risque de problèmes hépatiques sévères, ont modifié le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'orlistat. La Commission européenne a donc demandé au CHMP d'émettre un avis sur l'orlistat et sur la question de savoir si l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de l'orlistat doit être maintenue, modifiée, suspendue ou retirée dans l'ensemble de l'UE.

Quelles données le CHMP a-t-il examinées?

Le CHMP a examiné les données disponibles concernant le risque de lésions hépatiques et d'autres effets indésirables dus à l'orlistat, notamment la surveillance après mise sur le marché, des données provenant des études justifiant les autorisations de mise sur le marché et d'études basées sur des populations issues de la littérature scientifique. Le comité a également examiné des informations demandées aux sociétés qui commercialisent des médicaments contenant de l'orlistat, notamment le nombre estimé de personnes utilisant ces médicaments et une analyse du nombre observé de notifications de problèmes hépatiques sévères, comparé au taux de base prévu pour les problèmes hépatiques chez ces personnes.

Quelles ont été les conclusions du CHMP?

Le CHMP a considéré qu'il n'y avait pas de preuve solide que l'orlistat augmente le risque de lésions hépatiques sévères et qu'il n'y avait pas de mécanisme connu susceptible de provoquer des troubles hépatiques. Le comité a conclu que le nombre rapporté de réactions hépatiques sévères chez les utilisateurs de l'orlistat était faible et inférieur au taux de base prévu chez ces personnes, étant donné le grand nombre d'utilisateurs. Il n'a pas été observé de schéma du type de problèmes hépatiques notifiés et dans la majorité des cas d'autres facteurs étaient présents, qui ont probablement augmenté le risque de lésions hépatiques, comme des problèmes de santé existants ou l'utilisation d'autres médicaments. Le CHMP a également noté que des études publiées basées sur des populations suggèrent que l'obésité peut être associée à un risque plus élevé de maladie du foie. Le comité a

estimé que malgré la possibilité de très rares cas de lésions hépatiques sévères, dans lesquels l'orlistat ne peut être exclu comme cause possible, les cas n'apportent pas de preuve valable d'un lien de causalité.

Sur la base de l'évaluation des données actuellement disponibles et de la discussion scientifique menée en son sein, le CHMP a estimé que les bénéfices de l'orlistat restent supérieurs à ses risques; il a par conséquent recommandé que les autorisations de mise sur le marché soient maintenues pour les médicaments contenant de l'orlistat. Le comité a noté que les informations sur le produit pour Xenical mentionnent déjà l'**«hépatite pouvant être grave»** comme effet indésirable de fréquence indéterminée et il a recommandé que les informations sur le produit de tous les médicaments contenant de l'orlistat soient harmonisées, afin d'y inclure cet effet indésirable possible. Les informations sur le produit pour Alli, dans lesquelles l'**«hépatite»** figure actuellement sur la liste des effets indésirables, seront mises à jour en fonction. Le comité a également accepté que des modifications mineures soient apportées aux notices de tous les médicaments contenant de l'orlistat, afin de s'assurer qu'elles donnent les mêmes informations, notamment une description des symptômes de l'hépatite, pour avertir les patients de ces symptômes.

Les informations modifiées destinées aux médecins et aux patients sont exposées en détail [ici](#).

Quelles sont les recommandations pour les patients et les prescripteurs?

- Il est rappelé aux patients et aux prescripteurs que les bénéfices des médicaments contenant de l'orlistat sont toujours supérieurs aux risques. L'utilisation de ces médicaments doit se poursuivre comme auparavant.
- Les patients et les prescripteurs doivent être sensibilisés au fait que certains problèmes concernant le foie, notamment de très rares réactions graves, telles qu'une hépatite, ont été notifiés et sont mentionnés dans les informations sur le produit pour les médicaments contenant de l'orlistat en tant qu'effets indésirables possibles. Il n'y a pas de preuve claire que l'orlistat soit la cause de ces réactions.
- Les patients doivent noter que des symptômes d'hépatite peuvent comprendre le jaunissement de la peau et du blanc des yeux, des démangeaisons, une coloration foncée des urines, des douleurs d'estomac et une sensibilité du foie (indiquée par une douleur sous l'avant de la cage thoracique), s'accompagnant parfois d'une perte d'appétit. Les patients doivent arrêter de prendre de l'orlistat s'ils ressentent l'un de ces symptômes et en informer leur médecin.
- Les patients qui se posent des questions doivent en parler avec leur médecin ou leur pharmacien lors d'une consultation de routine.

La Commission européenne a publié une décision pour l'orlistat suite à la procédure au titre de l'article 31, le 24 avril 2012.

L'actuel rapport européen public d'évaluation pour Alli est disponible sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports.

L'actuel rapport européen public d'évaluation pour Xenical est disponible sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports.