



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

DOCUMENT PREPARATOIRE

12 avril 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine la spécialité suivante :

MEDIATOR 150 mg, comprimé enrobé

B/30 (CIP : 317 557-9)

B/100 (CIP : 317 559-1)

Laboratoire SERVIER

Benfluorex (chlorhydrate de)

liste I

Date de l'AMM : 22/04/1987

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité sociale (35%) ; Collectivités

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu par la spécialité

Note : Le benfluorex est un dérivé de la fenfluramine (ex-PONDERAL) et de la dexfenfluramine (ex-ISOMERIDE), deux anorexigènes amphétaminiques retirés du marché du fait d'effets indésirables graves : hypertensions artérielles pulmonaires et valvulopathies cardiaques. (ces effets secondaires sévères connus peuvent se manifester plus de 10 ans après la dernière prise)

Le benfluorex est classé par l'OMS parmi les anorexigènes. Il est utilisé en France, hors AMM, comme traitement à visée amaigrissante.

En Espagne, la survenue sous benfluorex de troubles cardiaques graves, semblables à ceux observés avec la fenfluramine et la dexfenfluramine, est à l'origine du retrait du marché des spécialités pharmaceutiques contenant du benfluorex en mars 2003. En juin 2005, l'agence espagnole du médicament a annoncé l'interdiction des préparations magistrales à base de divers produits amaigrissants, dont le benfluorex, suite à la survenue d'effets indésirables graves.

La Commission Nationale de Pharmacovigilance (PV du 29 novembre 2005 ci joint) a souhaité une réévaluation du rapport bénéfice/risque du produit.

Chef de projet :

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

benfluorex (chlorhydrate de)

1.2. Indications remboursables

- Adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies ;
- Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

Remarque : L'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée.

1.3. Posologie

Voie orale.

La posologie est habituellement de 3 comprimés par jour. Cette posologie peut être prescrite d'emblée ou atteinte progressivement de la manière suivante :

- 1ère semaine : 1 comprimé par jour, au cours du dîner ;
- 2ème semaine : 2 comprimés par jour, 1 au cours du déjeuner, 1 au cours du dîner ;
- à partir de la 3ème semaine : 3 comprimés par jour, soit 1 au petit déjeuner, 1 au déjeuner, 1 au dîner.

En fonction des résultats biologiques, la posologie peut être diminuée à 2 comprimés par jour, voire 1 comprimé par jour.

En association à un régime adapté, Médiator constitue un traitement adjuvant : une surveillance régulière clinique et biologique de chaque patient sera instaurée.

2 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

en attente d'éventuelles données de la firme

2.2. Effets indésirables (données RCP)

Les effets indésirables suivants ont été observés :

- troubles digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée) ;
- asthénie ;
- somnolence ;
- état vertigineux.

Toutefois, ces effets s'observent plus particulièrement à des posologies élevées. Une susceptibilité individuelle a également été observée.

3 SERVICE MEDICAL RENDU

3.1. Caractère habituel de gravité des affections traitées

La prise en charge des hypertriglycéridémies et du diabète ne se conçoit que dans le cadre d'une prise en charge globale des facteurs de risque (tabac, hypertension artérielle, obésité...)

1 Les hypertriglycéridémies sont souvent associées à un risque de maladie coronarienne. Les
2 personnes avec des taux de triglycérides très élevés présentent un risque accru de
3 développer une pancréatite. Les hypertriglycéridémies peuvent être isolées ou associées à
4 une augmentation du taux de LDL-cholestérol.

5 En dehors de l'hypertriglycéridémie sévère, associée à un risque de survenue de pancréatite
6 aiguë, il n'y a aucune urgence pour la prise en charge thérapeutique d'une anomalie isolée
7 des triglycérides. Si le taux de triglycérides est le seul perturbé (taux de LDL-cholestérol en
8 dessous des valeurs usuelles), il faut rechercher une cause associée : obésité ou surpoids,
9 diabète, consommation excessive d'alcool.

10 Les complications les plus fréquentes et les plus graves du diabète sont cardiovasculaires,
11 micro et macroangiopathiques.

12

13 **3.2. Rapport efficacité/effets indésirables** 14 **en attente d'éventuelles données de la firme**

15

16

17 **3.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

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

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

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

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

27

28 La thérapeutique de première intention de l'hypertriglycéridémie inclut une thérapeutique
29 diététique ainsi que la perte de poids, l'activité physique, la diminution des apports caloriques
30 et de la consommation des graisses saturées et la restriction d'alcool. Lorsque l'
31 hypertriglycéridémie est associée à une hypercholestérolémie, cette dyslipidémie mixte étant
32 fortement athérosclérosante, un traitement médicamenteux doit être envisagé. Les
33 médicaments de choix pour réduire les taux de triglycérides sont habituellement les fibrates.
34 Dans le cas de dyslipidémie mixte, les statines associées aux fibrates sont recommandées.
35 Le mécanisme d'action du benfluorex comme hypolipémiant est indéterminé. Les données
36 actuellement disponibles sont insuffisantes pour justifier son utilisation.¹

37

38 Le programme alimentaire et une activité physique régulière constituent le traitement initial
39 du diabète de type 2. Ils doivent être mis en oeuvre dès que le diagnostic de diabète de type
40 2 est confirmé et poursuivis indéfiniment.

41 Le régime diabétique est normoglycémique et hypolipidique. En cas de surpoids, il convient
42 de mettre en place un régime hypocalorique.

43 Lorsque les mesures hygiéno-diététiques se révèlent insuffisantes, on prescrit un
44 hypoglycémiant oral. En cas de surpoids important, la metformine en monothérapie a
45 démontré son efficacité dans l'étude UKPDS. En cas de surpoids modéré, on peut choisir en
46 première intention la metformine ou un inhibiteur des alphaglucosidases.

47

48 Une diminution significative du poids par rapport au placebo a été observée chez des
49 patients obèses avec un diabète de type 2, ayant reçu de l'orlistat (diminuant l'absorption
50 des TG alimentaires) ou de la sibutramine (utilisée pour stimuler la satiété).² Une méta-
51 analyse³ a évalué l'efficacité de certains médicaments (fluoxétine, orlistat, sibutramine) pour
52 la perte de poids chez des patients obèses avec un diabète de type 2. Ces médicaments ont

¹ Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique – recommandations Afssaps Mars 2005

² NICE – National Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes - 2005

³ Pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus – Review Cochrane 2006

1 permis une perte de poids significative mais modeste. De plus, le profil de sécurité de la
2 sibutramine est discutable.

3
4 Le benfluorex n'est cité dans aucune recommandation, il n'a donc pas de place reconnue
5 dans la stratégie thérapeutique des traitements adjuvants du régime dans les
6 hypertriglycériidémies et chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

7
8

9 **3.4. Intérêt en termes de santé publique**

10 Compte tenu :

- 11 - d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
 - 12 - de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique,
- 13 cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

14
15

16 **3.5. Recommandations de la commission de la transparence**

17