



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mai 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 (65%) ; Collectivités

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

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 hypertriglycériidémies ;
- 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

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 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis de la Commission du 19 novembre 1999

Le service médical rendu de cette spécialité a été apprécié en prenant en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique.

Le niveau de service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1. Dans l'indication : adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycériidémies
Aucune donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire.

3.1.2. Dans l'indication : adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale

1/ Etudes anciennes

L'étude VELUSSI¹ de phase IV randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité de MEDIATOR versus placebo sur l'insulinémie et sur le métabolisme glucidique chez 30 patients diabétiques de type 2, hyperinsulinémiques et en surpoids.

La durée de l'étude a été de 3 mois.

L'évaluation a porté sur des critères multiples (glycémie à jeun, HbA1c, fructosamine, test de tolérance au glucose, insulinémie...)

Aucun critère principal de jugement n'est précisé.

L'étude LOUVET de phase IV (non publiée) randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité de MEDIATOR versus placebo sur le contrôle métabolique de 25 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par un régime et par sulfonylurés.

La durée de l'étude a été de 3 mois.

L'évaluation a porté sur des critères multiples (glycémie à jeun, HbA1c, fructosamine, test de tolérance au glucose, insulinémie...)

Aucun critère principal de jugement n'est précisé.

L'étude TOMASI² de phase IV randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité de MEDIATOR versus placebo sur le contrôle métabolique de 68 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par sulfonylurés.

La durée de l'étude a été de 12 semaines.

L'évaluation a porté sur des critères multiples (glycémie à jeun, HbA1c, fructosamine, test de tolérance au glucose, insulinémie...)

Aucun critère principal de jugement n'est précisé.

Conclusion

Compte tenu de l'absence de détermination d'un critère principal et du nombre important des critères d'évaluation, les résultats de ces études anciennes ne permettent pas de préciser une éventuelle quantité d'effet du benfluorex dans l'indication « en adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ».

2/ Etudes récentes

Le laboratoire a fourni les résultats de 2 études récentes dans l'indication : adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

Etude MOULIN³

Cette étude randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de MEDIATOR versus placebo chez 325 patients diabétiques de type 2 en surcharge pondérale (IMC compris entre 25 et 40 kg/m²), insuffisamment contrôlés par les sulfamides hypoglycémisants et ayant une intolérance ou une contre-indication à la metformine.

La durée de l'étude a été de 18 semaines.

L'étude a ensuite été poursuivie en ouvert pendant 16 semaines. L'ensemble des patients étaient traités par MEDIATOR. Les résultats du suivi en ouvert ne sont pas publiés.

¹ Velussi M, De Monte A, Cernigoi AM. Therapeutic effect of benfluorex in type II diabetic patients on diet regimen alone. Journal of Diabetes and Its Complications 1996;10:261-266.

² Therapeutic benefit of benfluorex in type II diabetic patients. J Diab Complic 1996; 10 : 267-273

³ Moulin Ph. et al. Efficacy of benfluorex in combination with sulfonylurea in type 2 diabetic patients. An 18-week, randomized, double-blind study. Diabetes Care 2006; 65 (3) : 515-520

Le critère principal d'efficacité a été le taux d'hémoglobine glyquée HbA1c.
A l'inclusion, les populations étaient comparables dans les 2 groupes.

	Groupe MEDIATOR (n=161)	Groupe placebo (n=156)
Taux d'HbA1c à l'inclusion (%)	8,34 ± 0,83	8,33 ± 0,87
Taux d'HbA1c à 18 semaines (%)	7,52 ± 1,04	8,52 ± 1,36
Variation du taux d'HbA1c	- 0,82	+0,19

Il a donc été observé une diminution de 1,01% du taux d'HbA1c (IC 95% [-1,26 ; -0,76], $p < 0,001$) dans le groupe traité par MEDIATOR par rapport au groupe placebo.

En fin de traitement, un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ a été atteint chez 34,2% des patients du groupe MEDIATOR versus 11,5% des patients du groupe placebo ($p < 0,001$).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été gastro-intestinaux (15% dans le groupe MEDIATOR, 10% dans le groupe placebo).

Etude DEL PRATO⁴

Cette étude randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de MEDIATOR versus placebo chez 722 patients diabétiques de type 2 en surpoids (IMC compris entre 25 et 40 kg/m²), insuffisamment contrôlés par un régime seul.

Cette étude a également comporté un bras metformine (n=250), afin de démontrer la non infériorité de MEDIATOR.

Le seuil de non infériorité a été fixé à 0,5% pour le taux d'HbA1c. Une différence de 0,28% (IC 95% [0,07 ; 0,48]) a été observée entre le benfluorex et la metformine. Le benfluorex n'a pas été inférieur à la metformine sur la diminution du taux d' HbA1c.

La durée de l'étude a été de 6 mois.

Le critère principal d'efficacité a été le taux d'hémoglobine glyquée HbA1c.

	Groupe MEDIATOR (n=258)	Groupe placebo (n=127)
Taux d'HbA1c à l'inclusion (%)	7,65 ± 1,58	7,43 ± 1,48
Taux d'HbA1c à 6 mois (%)	7,05 ± 1,46	7,91 ± 1,86
Variation du taux d'HbA1c	-0,60	+0,48

Une différence moyenne de 0,86% (IC 95% [-1,20 ; -0,52], $p < 0,001$) entre les taux d'HbA1c a été observée entre les 2 groupes de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été gastro-intestinaux (6,8% dans le groupe MEDIATOR, 2,8% dans le groupe placebo).

3.2. Effets indésirables

Selon le RCP, les effets indésirables suivants ont été observés :

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

⁴ Del Prato S, Erkelens DW, Leutenegger M. Six month efficacy of benfluorex vs placebo or metformin in diet-failed type 2 diabetic patients. Acta Diabetol 2003; 40 : 20-27

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

4 SERVICE MEDICAL RENDU

4.1. Dans l'indication : adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies :

4.1.1. Caractère habituel de gravité des affections traitées

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

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

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

4.1.2. Rapport efficacité/effets indésirables

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

En l'absence de données cliniques, l'efficacité de cette spécialité n'est pas établie.

La tolérance est acceptable.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

4.1.3. 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 thérapeutique de première intention de l'hypertriglycéridémie inclut une thérapeutique diététique ainsi que la perte de poids, l'activité physique, la diminution des apports caloriques et de la consommation des graisses saturées et la restriction d'alcool. Lorsque l'hypertriglycéridémie est associée à une hypercholestérolémie, cette dyslipidémie mixte étant fortement athérosclérosante, un traitement médicamenteux doit être envisagé. Les médicaments de choix pour réduire les taux de triglycérides sont habituellement les fibrates. Dans le cas de dyslipidémie mixte, les statines associées aux fibrates sont recommandées.

Le mécanisme d'action du benfluorex comme hypolipémiant est indéterminé. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour justifier son utilisation.⁵

Le benfluorex n'est cité dans aucune recommandation, il n'a pas de place reconnue dans la stratégie thérapeutique des traitements adjuvants du régime dans les hypertriglycéridémies.

⁵ Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique – recommandations Afssaps Mars 2005

4.1.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi,
- de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique,

cette spécialité ne présente pas d'intérêt en termes de santé publique.

4.1.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans l'indication adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycériidémies.

4.2 Dans l'indication : adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

Dans la mesure où la Commission de la transparence dispose de nouvelles données par rapport à l'avis de 1999 concernant l'indication « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » dont un essai publié (étude Moulin), dans la mesure où une réévaluation du rapport bénéfice / risque est en cours à l'Afssaps, la Commission de la transparence ne réévaluera le service médical rendu de MEDIATOR dans l'indication diabète qu'après avis de la Commission d'AMM et prise en compte de la réévaluation du rapport bénéfice / risque de ce produit par l'Afssaps.