

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER PHANTASIEBEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN,
DER STÄRKEN DER ARZNEIMITTEL, DER ARTEN DER ANWENDUNG UND DER
INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSSTAATEN (EWR)**

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Zypern	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Tablette	zum Einnehmen
Frankreich	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Tablette	zum Einnehmen
Luxemburg	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Tablette	zum Einnehmen
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	überzogene Tablette	zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR FÜR DEN WIDERRUF DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON BENFLUOREX ENTHALTENDEN ARZNEIMITTELN (siehe Anhang I)

Benfluorex wird bei übergewichtigen Patienten unterstützend zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Derzeit besteht in Frankreich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet „*Adjuvante Therapie übergewichtiger Diabetiker in Kombination mit einer geeigneten Diät*“. Benfluorex wirkt sich auf den Kohlenhydratstoffwechsel aus. Bei Tieren wurden folgende Wirkungen beobachtet:

- Förderung von Präzipitation und Verwertung von Glukose in Zellen (Ratten),
 - Reduzierung der Hyperglykämie bei Ratten mit Diabetes (mit oder ohne Insulinmangel), Rückgang der Hyperglykämie (gemessen an der Fläche unter der Kurve des Glukosetoleranztests) bei Kaninchen.
- Benfluorex wirkt sich nicht auf die Insulinsekretion aus.

Benfluorex enthaltende Arzneimittel sind in vier EU-Mitgliedstaaten in Tablettenform zugelassen, waren jedoch nur in zwei Ländern (Frankreich und Portugal) bis zur Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen im November 2009 auf dem Markt (Verzeichnis der in der EU zugelassenen Benfluorex enthaltenden Arzneimittel siehe Anhang I). In Zypern und Luxemburg waren keine Benfluorex enthaltenden Arzneimittel mehr auf dem Markt.

Am 25. November 2009 gab die zuständige französische Behörde (Afssaps) eine Mitteilung im Rahmen des Schnellwarnsystems (Rapid Alert) heraus, in der sie die Mitgliedstaaten, die Europäische Arzneimittel-Agentur und die Europäische Kommission gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung über ihre Entscheidung zur Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen aller Benfluorex enthaltender Arzneimittel in Frankreich aufgrund eines Kardiotoxizitätssignals (Herzklappenerkrankungen) für ein erhöhtes Risiko unter Benfluorex informierte.

Die Entscheidung der französischen Behörde gründete sich auf die aktualisierten Ergebnisse einer Pharmakovigilanz (PV)-Erfassung, auf die vorläufigen Daten von 3 klinischen Studien (der in einer Klinik in Brest durchgeführten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, der Studie REGULATE und den Daten des französischen Nationalen Versicherungsfonds) und auf eine aktuelle Veröffentlichung (K. Boutet, *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*. Eur. Respir. J. 2009; 33: 684–688), die ein erhöhtes Risiko von Herzklappenerkrankungen und pulmonaler Hypertonie (PHT) für mit Benfluorex behandelte Patienten zeigten.

Auf den Erhalt des Rapid Alerts hin entschied dann auch die zuständige portugiesische Behörde, die Genehmigung für das Inverkehrbringen aller Benfluorex enthaltender Arzneimittel in Portugal am 30. November 2009 auszusetzen.

Der CHMP befasste sich mit dieser Angelegenheit gemäß Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung in einem schriftlichen Verfahren sowie bei den CHMP-Plenarsitzungen im Dezember 2009 und im März 2010.

Sicherheit

Aus den aktualisierten Ergebnissen der Pharmakovigilanz-Erfassung zum Risiko von Herzklappenerkrankungen unter Benfluorex sowie den Daten aus einer aktuellen Veröffentlichung zu diesem Thema (K. Boutet, *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*. Eur. Respir. J. 2009; 33: 684–688) schloss man auf das Auftreten von Herzklappenerkrankungen und PHT im Gesamtkollektiv der Patienten, die mit Benfluorex behandelt wurden.

Zusätzlich zeigte auch die am Klinikum Brest durchgeführte retrospektive Fall-Kontroll-Studie zur Klärung der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mitralsuffizienzen

ungeklärter Ursache und einer Benfluorex-Exposition besteht, dass die Benfluorex-Exposition mit dem Auftreten von Valvulopathien einhergeht.

Auf der Grundlage der oben angeführten Daten vertritt der CHMP die Auffassung, dass eine Verbindung zwischen der Benfluorex-Exposition und dem Auftreten von Herzklappenerkrankungen gesichert ist. Der Ausschuss ist der Meinung, dass diese Verbindung auch durch die Ergebnisse der Studie REGULATE gestützt wird, die ein Valvulopathierisiko unter Benfluorex bestätigte und das Auftreten morphologischer und funktioneller Klappenveränderungen nach einer durchschnittlichen Expositionsdauer von nur 328 Tagen zeigte.

Im weiteren Verlauf nahm der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in seiner Antwort auf die vom Ausschuss angenommene Fragenliste Stellung zu den Ergebnissen einer zusätzlichen Studie (der vom französischen nationalen Versicherungsfonds durchgeführten Kohortenstudie). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hob dabei die Ungenauigkeit der Angaben zur Diagnostik von Herzklappenerkrankungen und die begrenzte Anzahl (35) der mit Benfluorex behandelten Patienten, bei denen eine Herzklappenerkrankung festgestellt worden war, hervor. Der CHMP hält jedoch an seiner Auffassung fest, dass diese Daten das Sicherheitssignal eines Risikos für Herzklappenerkrankungen unter Benfluorex bestätigen.

Schließlich ist der CHMP aufgrund der verfügbaren Datenquellen auch der Ansicht, dass das Auftreten von Herzklappenerkrankungen unter Benfluorex durch die Anzahl der Spontanmeldungen deutlich unterschätzt wird aufgrund der begrenzten Daten aus Spontanmeldungen in dieser Situation, wie etwa:

- Art der Benfluorex-Wirkung (Valvulopathien, die klinisch lange Zeit asymptomatisch bleiben können),
- Zeitdauer bis zum Ereignis (eine sehr lang dauernde Benfluorex-Exposition ist erforderlich, um Herzklappenveränderungen zu verursachen).

Daher ist der CHMP der Auffassung, dass eine Zunahme der funktionellen Veränderungen bei längerer Exposition nicht ausgeschlossen werden kann, insbesondere da das Arzneimittel den Anwendungsdaten zufolge längerfristig, nämlich im Durchschnitt 3 Jahre lang, angewendet wird.

Wie in seiner schriftlichen Antwort zum Zeitpunkt der nationalen Evaluierung der Herzklappenanomalien schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, Benfluorex auf dem Markt zu belassen und die Indikation auf Patienten einzuschränken, bei denen sonografisch keine Hinweise auf Herzklappenveränderungen zu finden sind. Desweiteren plante der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, ein EKG-Monitoring zu etablieren und die Behandlung bei Auftreten von echokardiografischen Auffälligkeiten abzuberechnen.

Der CHMP nahm diesen Vorschlag nicht an, denn seiner Auffassung nach kann das Problem durch ein zusätzliches EKG-Monitoring nicht, wie vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen, gelöst werden, da ein solches Monitoring zwar die Anwendung bei Patienten mit vorbestehenden Valvulopathien, nicht aber deren Entwicklung bei Patienten ohne vorbestehende Anomalien verhindern würde.

Nutzen/Risiko

Benfluorex wird als „*Adjuvante Therapie übergewichtiger Diabetiker in Kombination mit einer geeigneten Diät*“ eingesetzt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vertrat in seiner schriftlichen Antwort die Auffassung, dass es in allen Studien, die bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern mit Benfluorex durchgeführt wurden, einen konstanten und signifikanten klinischen Effekt auf die Blutzuckereinstellung gab. Der CHMP stellte jedoch fest, dass Benfluorex nur als adjuvante Therapie zur Behandlung eines Diabetes bei übergewichtigen Patienten zugelassen ist: Auf der Grundlage der sehr begrenzten Relevanz der Wirksamkeit bei Diabetikern wurde Benfluorex nie als Monotherapie zur Behandlung des Diabetes zugelassen. Daher gelangte der CHMP nach Durchsicht der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und vom Mitgliedstaat

vorgelegten Daten zu der Auffassung, dass der Nutzen von Benfluorex bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes begrenzt ist.

Die aktualisierten Daten der zweiten nationalen Pharmakovigilanz-Erfassung, die vorläufigen Daten von 3 klinischen Studien (der an einer Klinik in Brest durchgeführten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, der Studie REGULATE und den Daten des französischen nationalen Versicherungsfonds) und die aktuelle Veröffentlichung von K. Boutet zeigen, dass mit der Anwendung von Benfluorex ein schwerwiegendes Risiko für morphologische und funktionelle Herzklappenveränderungen und eine pulmonale Hypertonie verbunden ist.

Der Ausschuss stellte fest, dass morphologische und funktionelle Herzklappenveränderungen nach durchschnittlich nur 328-tägiger Exposition beobachtet werden. Zudem ist eine Zunahme der funktionellen Veränderungen bei längerer Exposition nicht auszuschließen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da das Arzneimittel längerfristig angewendet wird und die Expositionsdauer (den Anwendungsdaten zufolge) im Durchschnitt 3 Jahre beträgt.

Unter Berücksichtigung aller dieser Punkte gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass Benfluorex enthaltende Arzneimittel bei normalem Gebrauch schädlich sind und dass die Nutzen-Risiko-Bilanz von Benfluorex nicht als günstig anzusehen ist. Daher empfahl der Ausschuss den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der in Anhang I genannten Arzneimittel.

BEGRÜNDUNG FÜR DEN WIDERRUF DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss erörterte die Verfahrensweise für Benfluorex enthaltende Arzneimittel gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung.
- Nach Überprüfung der verfügbaren Daten gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass die Anwendung von Benfluorex unter normalen Anwendungsbedingungen schädlich ist und zu pulmonaler Hypertonie und Herzklappenerkrankungen führt. Die Klappenveränderungen können zu einer fortschreitenden Beeinträchtigung der Herzfunktion mit den entsprechenden klinischen Symptomen führen und in schweren Fällen einen herzchirurgischen Eingriff erforderlich machen.
- Der Ausschuss stellte fest, dass morphologische und funktionelle Herzklappenveränderungen nach durchschnittlich nur 328-tägiger Exposition beobachtet werden. Zudem ist eine Zunahme der funktionellen Veränderungen bei längerer Exposition nicht auszuschließen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da das Arzneimittel längerfristig angewendet wird und die Expositionsdauer (den Anwendungsdaten zufolge) im Durchschnitt 3 Jahre beträgt.
- Der Ausschuss erörterte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Benfluorex unter normalen Anwendungsbedingungen und vertrat die Auffassung, dass das oben genannte, nachgewiesene Risiko für Herzklappenerkrankungen nicht hinnehmbar ist, wenn man bedenkt, dass der Nutzen von Benfluorex bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes nur begrenzt ist.
- In Anbetracht der oben genannten Ergebnisse gelangte der Ausschuss zu der Auffassung, dass die Nutzen-Risiko-Bilanz für Benfluorex enthaltende Arzneimittel unter normalen Anwendungsbedingungen nicht positiv ausfällt –

empfiehlt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur gemäß den Vorgaben von Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung den Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen von allen Benfluorex enthaltenden Arzneimitteln. Diese sind in Anhang I aufgeführt.