

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS DE FANTAISIE, LES FORMES PHARMACEUTIQUES,
LE DOSAGE DES MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION ET LES TITULAIRES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES (EEE)**

Etat membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme Pharmaceutique	Voie d'administration
Chypre	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Comprimé	Voie orale
France	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Comprimé	Voie orale
France	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Comprimé	Voie orale
France	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Comprimé	Voie orale
Luxembourg	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Comprimé	Voie orale
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Comprimé enrobé	Voie orale

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE
MISE SUR LE MARCHÉ PRÉSENTÉS PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES
MÉDICAMENTS**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU BENFLUOREX (voir annexe I)

Le benfluorex est utilisé comme adjuvant dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients en surcharge pondérale. L'indication thérapeutique actuellement autorisée en France est l'utilisation comme «*Traitement adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale*». Le benfluorex agit sur le métabolisme des hydrates de carbone. Chez l'animal, on a pu observer les effets suivants:

- facilitation de la précipitation et de l'utilisation du glucose dans les cellules (rat);
- réduction de l'hyperglycémie chez le rat diabétique (privé ou non d'insuline), diminution de l'hyperglycémie (mesurée par l'aire de test de tolérance au glucose) chez le lapin.

Le benfluorex n'a aucune action sur la sécrétion d'insuline.

Les médicaments à base de benfluorex sont autorisés dans quatre États membres de l'UE sous une formulation en comprimés, le produit n'ayant été commercialisé que dans deux pays (la France et le Portugal) jusqu'au retrait des autorisations de mise sur le marché en novembre 2009 (voir annexe I pour la liste des médicaments à base de benfluorex autorisés dans l'UE). À Chypre et au Luxembourg, les médicaments contenant du benfluorex n'étaient plus commercialisés.

Le 25 novembre 2009, l'autorité compétente française (Afssaps) a émis une alerte rapide informant les États membres, l'Agence européenne des médicaments et la Commission européenne, conformément à l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, de sa décision de suspendre les autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments contenant du benfluorex en France, en raison d'une augmentation du risque de signal de cardiotoxicité (maladies valvulaires cardiaques) avec le benfluorex.

La décision de l'autorité compétente française était fondée sur les résultats actualisés d'une étude de pharmacovigilance, les données préliminaires de 3 études cliniques (l'étude rétrospective cas-témoin réalisée dans un hôpital de Brest, l'essai REGULATE et les données du fonds national d'assurance maladie française) et d'une publication récente (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of Benfluorex*, Eur. Respir. J. 2009; 33: 684-688), qui ont décelé un risque de maladies des valves cardiaques et d'hypertension pulmonaire (HTP) chez les patients traités par le benfluorex.

Après réception de l'avis d'alerte rapide, l'autorité compétente portugaise a également décidé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché de tous les médicaments à base de benfluorex au Portugal, le 30 novembre 2009.

Le CHMP a examiné la question conformément à l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, dans le cadre d'une procédure écrite lors des réunions plénières du CHMP de décembre 2009 et de mars 2010.

Sécurité

Les résultats actualisés de l'étude de pharmacovigilance concernant le risque de maladies des valves cardiaques avec le benfluorex et les données d'une publication récente sur ce sujet (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of Benfluorex*, Eur. Respir. J. 2009; 33: 684-688) ont amené à conclure à l'existence d'une valvulopathie cardiaque et d'HTP dans la population générale des patients utilisant le benfluorex.

De plus, l'étude rétrospective cas-témoin réalisée à Brest afin de chercher un lien entre l'exposition au benfluorex et la survenue d'une insuffisance mitrale inexpliquée établit une association entre l'exposition au benfluorex et l'apparition d'une valvulopathie.

Sur la base des données susmentionnées, le CHMP considère que le lien entre l'exposition au benfluorex et la survenue de maladies des valves cardiaques est confirmé. Le comité est d'avis que le lien est étayé par les résultats obtenus dans l'étude REGULATE, qui confirme le risque de valvulopathie avec le benfluorex et révèle l'apparition d'anomalies morphologiques et fonctionnelles des valves après seulement 328 jours d'exposition en moyenne.

En outre, les résultats d'une autre étude (étude de cohorte menée par le Fonds national de l'assurance maladie française) ont fait l'objet de commentaires de la part du TAMM dans son document de réponse à la liste de questions adoptée par le comité. Le manque de précision des informations relatives au diagnostic de maladie des valves cardiaques et le nombre limité de patients identifiés comme présentant une maladie des valves cardiaques et traités par le benfluorex (35 patients) ont été soulignés par le TAMM. Le CHMP maintient cependant son avis que ces données confirment elles aussi le signal de sécurité indiquant un risque de maladie des valves cardiaques lors de l'utilisation du benfluorex.

Enfin, se fondant sur les sources de données disponibles, le CHMP estime que le nombre de rapports spontanés de valvulopathies cardiaques associées au benfluorex est considérablement sous-estimé en raison du volume limité de données recueillies à partir des rapports spontanés dans cette situation, comme par exemple:

- le type d'effet du benfluorex (valvulopathie qui reste cliniquement asymptomatique pendant une longue période);
- le temps écoulé avant la survenue de l'événement (une très longue période d'exposition au benfluorex est nécessaire pour induire des modifications valvulaires).

Par conséquent, le CHMP considère que l'aggravation des anomalies fonctionnelles en cas d'exposition prolongée ne pouvait pas être exclue, en particulier au vu de l'utilisation prolongée du produit sur la base de données d'utilisation qui ont fait apparaître un temps d'exposition moyen de 3 ans.

Comme le déclare le TAMM dans sa réponse par écrit, au moment de l'évaluation nationale de l'anomalie valvulaire cardiaque, il a proposé de maintenir le benfluorex sur le marché avec une restriction pour l'indication chez les patients ne présentant pas de signes d'anomalies valvulaires à l'échographie et la mise en œuvre d'une surveillance échocardiographique. Le TAMM a prévu d'interrompre le traitement en cas d'anomalies échocardiographiques.

Le CHMP n'a pas accepté cette proposition. Il estime que la surveillance échocardiographique additionnelle proposée par le TAMM ne pourrait pas apporter de solution à ce problème, du fait que la surveillance échocardiographique évite l'utilisation chez des patients présentant une valvulopathie antérieure, mais n'en évite pas le développement chez des patients qui ne présentent pas d'anomalies antérieures.

Rapport bénéfice/risque

Le benfluorex est utilisé comme «*Traitement adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale*». Dans sa réponse par écrit, le TAMM considère qu'il y a un effet clinique significatif consistant sur le contrôle de la glycémie dans toutes les études réalisées avec le benfluorex chez des patients en surcharge pondérale présentant un diabète de type 2. Toutefois, le CHMP constate que le benfluorex est approuvé uniquement en tant que traitement adjuvant dans le traitement du diabète de type 2 chez les patients en surcharge pondérale: sur la base d'une importance très limitée de l'efficacité chez les patients diabétiques, il n'a jamais été accordé une indication en tant que monothérapie pour le traitement du diabète pour le benfluorex. En conséquence, le CHMP, après examen des données fournies par le TAMM et l'État membre, considère que le bénéfice du benfluorex n'est que limité dans la prise en charge du diabète de type 2.

Les résultats actualisés de la seconde étude nationale de pharmacovigilance, les données préliminaires de 3 études cliniques (l'étude rétrospective cas-témoin réalisée dans un hôpital de Brest, l'essai

REGULATE et les données de l'étude du Fonds national de l'assurance maladie française), ainsi que la publication récente de K. Boutet, démontrent le risque grave de valvulopathies cardiaques morphologiques et fonctionnelles et d'hypertension pulmonaire, associé à l'utilisation du benfluorex.

Le comité a noté que des anomalies valvulaires cardiaques morphologiques et fonctionnelles peuvent s'observer après seulement 328 jours d'exposition en moyenne. En outre, une aggravation des anomalies fonctionnelles en cas d'exposition prolongée n'est pas exclue; cela suscite une inquiétude particulière étant donnée l'utilisation prolongée du produit, avec une durée d'exposition moyenne de 3 ans (sur la base des données d'utilisation).

Compte tenu de tous ces éléments, le CHMP a conclu que les médicaments à base de benfluorex sont nocifs dans les conditions normales d'utilisation et que le rapport bénéfice/risque pour benfluorex n'est pas considéré comme étant favorable. En conséquence, le comité a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés dans l'annexe I.

MOTIFS DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Considérant que

- le comité a pris en considération la procédure au titre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments à base de benfluorex;
- le comité a conclu, après avoir examiné les données disponibles, que l'utilisation du benfluorex est nocive dans les conditions normales d'utilisation et conduit à une hypertension pulmonaire et à des valvulopathies cardiaques. Ces valvulopathies peuvent induire un affaiblissement progressif de la fonction cardiaque et des symptômes cliniques associés nécessitant, dans les cas graves, une chirurgie cardiaque;
- le comité a noté que des anomalies valvulaires cardiaques morphologiques et fonctionnelles peuvent s'observer après seulement 328 jours d'exposition en moyenne. En outre, une aggravation des anomalies fonctionnelles en cas d'exposition prolongée n'est pas exclue, ce qui suscite une inquiétude particulière étant donné l'utilisation prolongée du produit, avec une durée d'exposition moyenne de trois ans (sur la base de données d'utilisation);
- le comité a examiné le rapport bénéfice-risque du benfluorex dans les conditions normales d'utilisation et a estimé que le risque prouvé susmentionné de maladie des valves cardiaques n'est pas acceptable, compte tenu du fait que le bénéfice du benfluorex n'est que limité dans le traitement du diabète de type 2;
- le comité, à la lumière des résultats ci-dessus, a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de benfluorex n'est pas favorable dans les conditions normales d'utilisation.

En application des dispositions de l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments à base de benfluorex énumérés dans l'annexe I.