

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DI FANTASIA, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DELLE
CONCENTRAZIONI DEI PRODOTTI MEDICINALI, DELLE VIE DI
SOMMINISTRAZIONE E DEI TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI DEL SEE**

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Cipro	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Compressa	Uso orale
Francia	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Compressa	Uso orale
Francia	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Compressa	Uso orale
Lussemburgo	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Compressa	Uso orale
Portogallo	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Compressa rivestita	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER LA REVOCA DELLE AUTORIZZAZIONI
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATI DALL'AGENZIA EUROPEA PER I
MEDICINALI**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI PRODOTTI MEDICINALI CONTENENTI BENFLUOREX (cfr. allegato I)

Il benfluorex è usato quale trattamento aggiuntivo nella gestione del diabete mellito di tipo 2 nei pazienti sovrappeso. L'indicazione terapeutica attualmente autorizzata in Francia è: "*Terapia adiuvante dei pazienti diabetici sovrappeso in associazione ad una dieta appropriata*". Il benfluorex agisce sul metabolismo dei carboidrati. Negli animali sono stati osservati i seguenti effetti:

- favoreggiamento della precipitazione e dell'uso del glucosio nelle cellule (ratto);
- riduzione dell'iperglicemia nei ratti diabetici (con sospensione indotta dell'insulina o meno), diminuzione dell'iperglicemia (misurata tramite l'area del test di tolleranza al glucosio) nei conigli.

Il benfluorex non agisce sulla secrezione insulinica.

I prodotti medicinali contenenti benfluorex sono autorizzati in quattro Stati membri dell'UE nella forma compresse; solo in due Stati (Francia e Portogallo) il prodotto è stato commercializzato fino alla sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio intervenuta nel novembre 2009 (cfr. l'allegato I per l'elenco dei prodotti medicinali contenenti benfluorex e autorizzati nell'UE). A Cipro e nel Lussemburgo i medicinali contenenti benfluorex non erano più commercializzati.

Il 25 novembre 2009 la competente autorità francese (Afssaps) ha emanato una segnalazione rapida con cui, ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, notificava agli Stati membri, all'Agenzia europea per i medicinali e alla Commissione europea la propria decisione di sospendere le autorizzazioni alla commercializzazione in Francia per tutti i medicinali a base di benfluorex a causa di un maggiore rischio di un indicatore di cardiotoxicità (valvulopatie) del medicinale.

La decisione dell'autorità francese si basava sui risultati aggiornati di un'indagine di farmacovigilanza, sui dati preliminari di 3 studi clinici (uno studio retrospettivo caso-controllo condotto all'ospedale di Brest, lo studio clinico REGULATE e i dati del fondo assicurativo nazionale francese) e su una pubblicazione recente (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) che indicano un rischio di cardiovalvulopatie e di ipertensione polmonare (PHT) nei pazienti trattati con benfluorex.

A seguito della segnalazione rapida, il 30 novembre 2009 anche la competente autorità portoghese ha deciso di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio sul territorio nazionale per tutti i prodotti a base di benfluorex.

Il CHMP ha esaminato la questione sulla base dell'articolo 107, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche nel corso di una procedura scritta e in occasione delle riunioni plenarie del CHMP del dicembre 2009 e del marzo 2010.

Sicurezza

I risultati aggiornati dell'indagine di farmacovigilanza sul rischio di patologie cardiovalvolari associate a benfluorex e i dati di una recente pubblicazione sull'argomento (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) hanno portato a concludere per l'esistenza di un rischio di cardiovalvulopatia e di PHT per la popolazione generale trattata con benfluorex.

Inoltre lo studio retrospettivo caso-controllo effettuato presso l'ospedale di Brest (finalizzato a verificare l'esistenza di un collegamento tra esposizione al benfluorex e manifestazione di casi di insufficienza mitralica inspiegata) ha indicato un'associazione tra esposizione a benfluorex e insorgenza di valvulopatia.

Sulla base dei dati su esposti il CHMP ritiene confermato il collegamento tra esposizione a benfluorex e insorgenza di cardiovalvulopatie. Il comitato è del parere che l'esistenza di tale collegamento sia suffragata da quanto emerso nello studio REGULATE, che conferma il rischio di valvulopatia associata a benfluorex e mette in luce l'insorgenza di anomalie valvolari morfologiche e funzionali dopo una media di soli 328 giorni di esposizione.

Inoltre i risultati di un ulteriore studio (studio di coorte condotto dal fondo assicurativo nazionale francese) sono stati commentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nella risposta inviata all'elenco di domande adottato dal comitato. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto notare le imprecisioni nei dati sulla diagnosi di cardiovalvulopatia e il limitato numero (35) dei pazienti con cardiovalvulopatia conclamata trattati con benfluorex. Tuttavia il CHMP permane del parere che tali dati confermino ulteriormente l'allarme per il rischio di disturbi valvolari associati all'uso di benfluorex.

Infine, sulla base delle fonti di dati a disposizione, il CHMP è del parere che il numero di segnalazioni spontanee di cardiovalvulopatie associate a benfluorex sia significativamente sottostimato a causa dei limiti nei dati raccolti dalle segnalazioni spontanee stesse in tale situazione, ad esempio:

- tipo di effetto del benfluorex (valvulopatia che rimane clinicamente asintomatica per lungo tempo);
- tempo all'evento (occorre una lunghissima esposizione al benfluorex perché si producano modificazioni a livello valvolare).

Pertanto il CHMP è del parere che non si possa escludere un peggioramento delle anomalie funzionali in caso di prolungata esposizione, in particolare se si considera l'uso prolungato del prodotto indicato dai dati sull'uso, che mostrano un tempo medio di esposizione di 3 anni.

Come indicato nella sua risposta scritta all'epoca della valutazione nazionale delle anomalie a livello cardiovalvolare, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di mantenere la commercializzazione del benfluorex limitandone l'indicazione ai pazienti senza evidenze di anomalie valvolari rilevate ecograficamente e l'inserimento di un monitoraggio ecocardiografico, prevedendo di sospendere il trattamento in caso di anomalie rilevate in corso di monitoraggio.

Il CHMP non ha accettato la proposta, ritenendo che l'aggiunta di un monitoraggio ecocardiografico, così come proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non potesse risolvere il problema in quanto tale monitoraggio consentirebbe di prevenire l'uso del medicinale nei pazienti con valvulopatia pregressa ma non lo sviluppo di tale patologia nei pazienti senza evidenze precedenti di anomalie.

Rapporto rischi/benefici

Il benfluorex viene usato come *“Terapia adiuvante dei pazienti diabetici sovrappeso in associazione ad una dieta appropriata”*. Nella risposta scritta il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio indica che esiste un significativo e costante effetto clinico sul controllo della glicemia in tutti gli studi effettuati sul benfluorex nei pazienti sovrappeso con diabete di tipo 2. Tuttavia il CHMP osserva che il benfluorex è autorizzato solo quale adiuvante nel trattamento del diabete di tipo 2 nei pazienti sovrappeso: sulla base della limitatissima rilevanza dell'efficacia nei pazienti diabetici, il benfluorex non è mai stato autorizzato in monoterapia per il trattamento del diabete. Pertanto il CHMP, dopo aver esaminato i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e dallo Stato membro, ritiene che i vantaggi del benfluorex si limitino alla sola gestione del diabete di tipo 2.

I risultati aggiornati della seconda ricognizione nazionale di farmacovigilanza, i dati preliminari di 3 studi clinici (lo studio retrospettivo caso-controllo effettuato presso l'ospedale di Brest, lo studio clinico REGULATE e i dati del fondo assicurativo nazionale francese) e la recente pubblicazione di K. Boutet dimostrano il grave rischio di valvulopatie cardiache morfologiche e funzionali e di ipertensione polmonare associato all'uso del benfluorex.

Il comitato ha osservato che le anomalie cardiovalvolari a livello morfologico e funzionale sono osservabili già dopo, in media, 328 giorni di esposizione. Inoltre non è possibile escludere un peggioramento delle anomalie funzionali in caso di prolungata esposizione, tale aspetto desta particolare preoccupazione se si considera l'uso prolungato del prodotto, con un'esposizione media di 3 anni, emerso dai dati sull'uso.

Considerando assieme tutti questi elementi il CHMP ha concluso che i medicinali contenenti benfluorex, alle attuali condizioni d'uso, sono nocivi e che il rapporto rischi/benefici non possa considerarsi favorevole, raccomandando pertanto il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate ai prodotti medicinali indicati nell'allegato I.

MOTIVI PER LA REVOCA DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Considerato che,

- il comitato ha esaminato la procedura presentata ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE, così come successivamente modificata, per i prodotti medicinali contenenti benfluorex;
- il comitato, esaminati i dati a disposizione, ha concluso che il benfluorex è nocivo alle normali condizioni d'uso, potendo indurre ipertensione polmonare e cardiovalvulopatie. Tali valvulopatie possono indurre una progressiva insufficienza della funzionalità cardiaca e sintomi clinici associati tali da richiedere, nei casi più gravi, un trattamento cardiocirurgico;
- il comitato ha osservato che le anomalie cardiovalvolari a livello morfologico e funzionale sono osservabili già dopo, in media, 328 giorni di esposizione. Inoltre non è possibile escludere un peggioramento delle anomalie funzionali in caso di prolungata esposizione, tale aspetto desta particolare preoccupazione se si considera l'uso prolungato del prodotto, con un'esposizione media di 3 anni, emerso dai dati sull'uso;
- il comitato ha esaminato il rapporto rischi/benefici del benfluorex nelle normali condizioni d'uso ritenendo inaccettabile il succitato dimostrato rischio di cardiovalvulopatia, tenendo conto del fatto che il benfluorex è limitato al solo trattamento del diabete di tipo 2;
- il comitato, alla luce delle risultanze di cui sopra, ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei prodotti medicinali contenenti benfluorex non è favorevole alle normali condizioni d'uso.

Conformemente al disposto dell'articolo 107, paragrafo 2 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, il comitato per i medicinali umani (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di tutti i medicinali contenenti benfluorex di cui all'allegato I.