

## **BIJLAGE I**

**LIJST MET FANTASIENAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTE VAN DE  
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG EN HOUDERS VAN EEN VERGUNNING  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN (EER)**

<b>Lidstaat</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Toedieningsweg</b>
Cyprus	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Lipophoral Tablets 150mg	150mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Les laboratoires Servier 22 rue Garnier F-92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Mylan SAS 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Mylan	150 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Qualimed 117 allée des Parcs 69800 Saint-Priest France	Benfluorex Qualimed	150 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier F- 92200 Neuilly-sur-Seine France	Mediator	150mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas, Lda. Av. António Augusto de Aguiar 128, 1069-133 Lisboa Portugal	Mediator	150 mg	Omhulde tablet	Oraal gebruik

**BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE  
VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN OPGESTELD DOOR HET  
EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### ALGEMENE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN DIE BENFLUOREX BEVATTEN (zie bijlage I)

Benfluorex wordt gebruikt als aanvullende behandeling voor type 2-diabetes mellitus bij patiënten met overgewicht. Op dit moment is het middel in Frankrijk toegelaten voor de therapeutische indicatie "*Aanvullende behandeling van overgewichtdiabetes, gecombineerd met een passend dieet*". Benfluorex werkt in op de koolhydraatstofwisseling. Bij dieren zijn de volgende effecten waargenomen:

- snellere bezinking en verbruik van glucose in cellen (ratten);
- minder hyperglykemie bij ratten met diabetes (al dan niet met insulinetekort), afname van hyperglykemie (gemeten binnen de norm van de glucosetolerantietest) bij konijnen.

Benfluorex heeft geen invloed op de insuline-afscheiding.

Geneesmiddelen die benfluorex bevatten zijn in vier EU-lidstaten toegelaten in de vorm van tabletten, maar waren in slechts twee landen (Frankrijk en Portugal) in de handel totdat de handelsvergunningen in november 2009 werden geschorst (zie bijlage I voor de lijst van benfluorexbevattende geneesmiddelen die in de EU zijn toegelaten). Op Cyprus en in Luxemburg werden benfluorexbevattende geneesmiddelen van de markt gehaald.

Op 25 november 2009 gaf de Franse bevoegde instantie (Afssaps) een snelle waarschuwing af, waarin zij de lidstaten, het Europees Geneesmiddelenbureau en de Europese Commissie, overeenkomstig artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, in kennis stelde van haar besluit om de vergunningen voor het in de handel brengen van alle benfluorexbevattende geneesmiddelen in Frankrijk te schorsen wegens een verhoogd risico van tekenen van cardiotoxiciteit (hartklepaandoeningen) met benfluorex.

Het besluit van de Franse bevoegde instantie was gebaseerd op de bijgewerkte resultaten van een geneesmiddelenbewakingsonderzoek, voorlopige gegevens uit drie klinische onderzoeken (het retrospectieve patiëntcontroleonderzoek in een ziekenhuis in Brest, het Regulate-onderzoek en de gegevens afkomstig van het Franse Nationale Verzekeringsfonds) en uit een recent artikel (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688), waaruit een risico bleek van hartklepaandoeningen en pulmonale hypertensie (PHT) bij patiënten die werden behandeld met benfluorex.

Na ontvangst van de snelle waarschuwing besloot ook de Portugese bevoegde instantie op 30 november 2009 de handelsvergunningen voor alle benfluorexbevattende geneesmiddelen in Portugal te schorsen.

Het CHMP heeft de zaak behandeld overeenkomstig artikel 107, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, in het kader van een schriftelijke procedure en tijdens de CHMP-vergaderingen van december 2009 en maart 2010.

### **Veiligheid**

De bijgewerkte resultaten van het geneesmiddelenbewakingsonderzoek betreffende het risico van hartklepaandoeningen met benfluorex en gegevens uit een recent artikel over dit onderwerp (K. Boutet *Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex*, Eur Respir. J. 2009; 33: 684-688) leiden tot de conclusie dat er sprake is van cardiale valvulopathie en PHT in de algemene populatie van patiënten die benfluorex gebruiken.

Het retrospectieve patiëntcontroleonderzoek uit Brest naar een relatie tussen blootstelling aan benfluorex en het optreden van onverklaarde mitralisinsufficiëntie legt daarnaast een verband tussen de blootstelling aan benfluorex en het optreden van valvulopathie.

Op grond van de voornoemde gegevens is het CHMP van oordeel dat de relatie tussen blootstelling aan benfluorex en het optreden van hartklepaandoeningen wordt bevestigd. Het CHMP is van oordeel dat het verband wordt ondersteund door de uitkomsten van het REGULATE-onderzoek die het risico van valvulopathie met benfluorex bevestigen en het optreden aan het licht brengen van morfologische en functionele klepafwijkingen na gemiddeld slechts 328 dagen van blootstelling.

Verder gaven de houders van de vergunning voor het in de handel brengen in hun reactie op de lijst met vragen van het CHMP commentaar op de uitkomsten van een aanvullend onderzoek (cohortonderzoek door het Franse Nationale Verzekeringsfonds). De vergunninghouders wezen op de onnauwkeurigheid inzake informatie over de diagnose hartklepaandoening en het beperkte aantal met benfluorex behandelde patiënten bij wie een hartklepaandoening werd vastgesteld (35 patiënten). Het CHMP blijft echter van oordeel dat deze gegevens een verdere ondersteuning vormen voor de veiligheidswaarschuwing betreffende een risico van hartklepaandoeningen bij het gebruik van benfluorex.

Ten slotte is het CHMP op grond van de beschikbare gegevensbronnen van oordeel dat het aantal spontane meldingen van cardiale valvulopathie bij toepassing van benfluorex aanzienlijk wordt onderschat door beperkingen van gegevens afkomstig van spontane meldingen in deze situatie, zoals:

- het type effect dat benfluorex heeft (valvulopathie die lange tijd klinisch asymptomatisch blijft);
- de tijd tot het voorval (een zeer lange periode van blootstelling aan benfluorex is nodig om valvulaire veranderingen te induceren).

Het CHMP is dan ook van oordeel dat een verergering van de functionele afwijkingen bij verlengde blootstelling niet kan worden uitgesloten, vooral gegeven het langdurige gebruik van het geneesmiddel dat uit de gebruiksgegevens naar voren kwam, te weten een gemiddelde blootstellingsduur van drie jaar.

Zoals vermeld in de schriftelijke reactie van de vergunninghouders, hebben zij ten tijde van de nationale beoordeling van de hartklepafwijking voorgesteld benfluorex op de markt te houden met een beperking van de indicatie tot patiënten zonder echografisch bewijs van hartklepafwijkingen en het instellen van echocardiografische monitoring. De vergunninghouders stelden voor in geval van echocardiografische afwijkingen de behandeling te staken.

Het CHMP keurde dit voorstel niet goed. Het CHMP is van oordeel dat aanvullende echocardiografische monitoring zoals voorgesteld door de vergunninghouders, dit probleem niet kon oplossen aangezien echocardiografische monitoring de toepassing van het middel bij patiënten met reeds aanwezige valvulopathie weliswaar voorkómt, maar niet de ontwikkeling van de aandoening bij patiënten bij wie nog geen sprake is van afwijkingen.

### **Baten-risicoverhouding**

Benfluorex wordt gebruikt als een *“Aanvullende behandeling van overgewichtdiabetes, gecombineerd met een passend dieet”*. In hun schriftelijke reactie oordelen de vergunninghouders dat er in alle onderzoeken met benfluorex bij patiënten met overgewicht en type 2-diabetes sprake is van een consistent significant klinisch effect op de regulering van de bloedglucosespiegel. Het CHMP merkt echter op dat benfluorex uitsluitend is goedgekeurd als aanvullende behandeling van type 2-diabetes bij patiënten met overgewicht: op basis van de zeer beperkte relevantie van de werkzaamheid bij diabetische patiënten, is er voor benfluorex nooit een indicatie als monotherapie bij diabetes goedgekeurd. Na beoordeling van de door de vergunninghouders en de lidstaat verstrekte gegevens, is het CHMP daarom van oordeel dat het voordeel van benfluorex bij de behandeling van type 2-diabetes slechts beperkt is.

De bijgewerkte resultaten van het tweede nationale geneesmiddelenbewakingsonderzoek, de voorlopige gegevens uit drie klinische onderzoeken (het retrospectieve patiëntcontroleonderzoek in

een ziekenhuis in Brest, het Regulate-onderzoek en de gegevens van het Franse Nationale Verzekeringsfonds) en het recente artikel van K. Boutet tonen aan dat aan het gebruik van benfluorex een ernstig risico is verbonden van morfologische en functionele cardiale valvulopathie en pulmonale hypertensie.

Het CHMP stelde dat morfologische en functionele hartklepafwijkingen al na gemiddeld 328 dagen blootstelling kunnen worden waargenomen. Bovendien wordt verergering van de functionele afwijkingen in geval van langdurige blootstelling niet uitgesloten; dit is bijzonder zorgwekkend gezien het langdurige gebruik van het middel, met een gemiddelde blootstellingstijd van 3 jaar (op grond van gebruiksgegevens).

Rekening houdend met al deze elementen, is het CHMP tot de conclusie gekomen dat de geneesmiddelen die benfluorex bevatten onder de normale gebruiksvoorwaarden schadelijk zijn en dat de baten-risicoverhouding van benfluorex niet als gunstig wordt beoordeeld. Daarom adviseerde het CHMP de handelsvergunningen voor de in bijlage I vermelde geneesmiddelen in te trekken.

## **REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Overwegende dat,

- het CHMP de procedure krachtens artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor geneesmiddelen die benfluorex bevatten, bestudeerd heeft;
- het CHMP na bestudering van de beschikbare gegevens tot de conclusie is gekomen dat benfluorex schadelijk is onder normale gebruiksvoorwaarden en leidt tot pulmonale hypertensie en cardiale valvulopathieën; dat dergelijke valvulopathieën in potentie een progressieve verslechtering van de hartfunctie induceren, met in ernstige gevallen de noodzaak van hartchirurgie als gevolg van de hierbij optredende klinische verschijnselen;
- het CHMP stelde dat morfologische en functionele hartklepafwijkingen al na gemiddeld 328 dagen blootstelling kunnen worden waargenomen; dat bovendien verergering van de functionele afwijkingen in geval van langdurige blootstelling niet wordt uitgesloten en dit bijzonder zorgwekkend is gezien het langdurige gebruik van het middel met een gemiddelde blootstellingstijd van 3 jaar (op grond van gebruiksgegevens);
- et CHMP de baten-risicoverhouding van benfluorex onder de normale gebruiksvoorwaarden heeft overwogen en het voornoemde bewezen risico van hartklepaandoeningen onaanvaardbaar heeft geacht, gegeven het feit dat het voordeel van benfluorex bij de behandeling van type 2-diabetes slechts gering is;
- het CHMP in het licht van bovenstaande bevindingen tot de conclusie is gekomen dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die benfluorex bevatten onder de normale gebruiksvoorwaarden niet gunstig is,

Heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau, overeenkomstig de bepalingen van artikel 107, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, aanbevolen de vergunningen voor het in de handel brengen van alle benfluorexbevattende geneesmiddelen in bijlage I in te trekken.