

Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités contenant du benfluorex (MEDIATOR et génériques)

MESSAGES CLES

- 1) Les médicaments contenant du benfluorex ne sont plus disponibles à compter du 30 novembre 2009.
Leur autorisation de mise sur le marché (AMM) est suspendue en raison d'une balance bénéfico-risque jugée défavorable par l'Afssaps après avis de la Commission d'AMM compte-tenu du risque avéré de valvulopathie et de l'efficacité modeste dans la prise en charge du diabète de type 2.
- 2) Trois spécialités pharmaceutiques à base de benfluorex étaient commercialisées en France : Médiator® depuis 1976, et ses deux génériques (Benfluorex Mylan® 150 mg et Benfluorex Qualimed® 150 mg) depuis le 7 octobre 2009. Elles étaient indiquées comme adjuvant au régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.
- 3) Si votre patient est actuellement traité par benfluorex, il est recommandé, après l'arrêt du benfluorex :
 - d'ajuster si besoin le traitement antidiabétique (Recommandations de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2, 2006 Afssaps-HAS),
 - de rechercher d'éventuels signes ou symptômes évoquant une atteinte valvulaire, et si nécessaire de demander des examens complémentaires, voire une consultation spécialisée.
- 4) Si votre patient a été traité par benfluorex dans le passé :
 - une consultation médicale systématique visant spécifiquement à dépister une valvulopathie n'est pas justifiée.
 - par mesure de précaution, il est recommandé de procéder à un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de symptômes ou de signes évocateurs d'une valvulopathie, et si nécessaire de demander des examens complémentaires, voire une consultation spécialisée.

Note d'information sur la suspension de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités à base de benfluorex (Médiator® et génériques)

L'Afssaps suspend l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du benfluorex. Cette décision fait suite à l'évaluation récente de nouvelles données qui mettent en perspective l'efficacité modeste de ces médicaments dans la prise en charge du diabète de type 2 et confirment le risque d'atteinte des valves cardiaques.

En France, trois spécialités disposaient d'une autorisation de mise sur le marché : **Mediator 150 mg®**, commercialisé par les laboratoires Servier depuis 1976, et deux médicaments génériques mis sur le marché par les laboratoires Mylan et Qualimed début octobre 2009. Elles étaient indiquées comme adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

Leur retrait des pharmacies sera effectif à partir du 30 novembre 2009.

Les médicaments à base de benfluorex étaient indiqués comme « adjuvant au régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ». La posologie recommandée est de un à trois comprimés à 150 mg par jour. Jusqu'en 2007, Médiator® était également indiqué comme « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycémidémies », mais cette indication a été retirée après réévaluation du rapport bénéfice-risque en raison de nouvelles données d'efficacité jugées insuffisantes.

En France, Médiator®, autorisé en 1974, était commercialisé depuis 1976. Deux génériques, autorisés depuis 2008, ont été mis sur le marché par les laboratoires Mylan et Qualimed début octobre 2009.

Au total, il est estimé que 1,5 à 2 millions de patients ont été exposés à Médiator® en France, soit environ 200 000 patients traités par an. L'analyse des prescriptions révèle que 20 % des prescriptions sont hors AMM. (notamment dans la perte de poids).

Le benfluorex est métabolisé en deux principes actifs dont la norfenfluramine (métabolite commun aux anorexigènes sérotoninergiques, dexfenfluramine (Isoméride®) et fenfluramine (Pondéral®), retirés du marché en 1997). L'activité hypoglycémisante du benfluorex est due à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Une action au niveau hépatique avec augmentation de la synthèse du glycogène a également été évoquée. Le benfluorex n'améliore pas la sécrétion d'insuline.

En France, Médiator® a fait l'objet d'une surveillance étroite par le système national de pharmacovigilance depuis le début des années 90 en raison du risque potentiel d'effets indésirables liés à la norfenfluramine, et de la crainte de reports de prescription comme produit amaigrissant, à la suite du retrait des anorexigènes sérotoninergiques.

Ainsi, en 2005, une enquête portant sur les risques d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et de troubles neuropsychiatriques a conduit à la réévaluation du bénéfice-risque du benfluorex et à une mise à jour de son résumé des caractéristiques par l'ajout des effets indésirables suivants : « confusion, troubles des fonctions cognitives et du comportement ». A cette époque, au vu des cas d'HTAP rapportés avec le benfluorex, comparés à l'incidence naturelle des HTAP idiopathiques dans la population générale, le risque potentiel de survenue d'HTAP n'a pas été considéré comme un signal significatif de toxicité pulmonaire du benfluorex.

Nouvelles données qui ont conduit à la réévaluation actuelle du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de benfluorex

En mai 2009, le Comité technique de pharmacovigilance a procédé à un nouvel examen des données de tolérance du benfluorex en raison d'une série de notifications spontanées de valvulopathies et de la parution d'un article (Boutet K et coll., 2009¹) rapportant 5 cas d'HTAP et 1 cas de valvulopathie.

De nouveaux cas de valvulopathies ont été identifiés, d'une part à l'hôpital de Brest à la suite d'une exploitation des données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information recensant l'ensemble des données d'hospitalisation), et d'autre part à l'hôpital d'Amiens, à la suite de l'analyse d'un registre recensant les données d'échocardiographies.

Au total, 45 cas de valvulopathie chez des patients exposés au benfluorex ont été rapportés au système national de pharmacovigilance depuis sa mise sur le marché et jusqu'au mois de septembre 2009.

Les valvulopathies observées touchent essentiellement les valves aortiques et mitrales. A l'examen histologique, les lésions intéressent essentiellement les cordages avec un épaississement et une rétraction des valves et une fibrose dense qui rappelle l'aspect observé avec les valvulopathies liées aux anorexigènes. Il n'a pas été établi de conditions particulières de délai et de dose à partir desquelles ces valvulopathies sont observées. Des insuffisances valvulaires fonctionnelles asymptomatiques peuvent se développer précocément. Le diagnostic ou la mise en évidence de l'atteinte valvulaire, dans un contexte de symptômes et signes cliniques, semble en revanche plus tardif, parfois après plusieurs années d'évolution.

En accord avec l'Afssaps, une **étude cas témoin** a été réalisée au CHU de Brest en juillet 2009. L'objectif était la recherche d'une association entre l'exposition au benfluorex et la survenue de cas d'insuffisance valvulaire inexpliquée au niveau mitral. Les premiers résultats disponibles ont été présentés à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 29 septembre. Les dossiers de 622 patients hospitalisés pour insuffisance mitrale ont été analysés, 27 cas d'insuffisances mitrales inexpliquées ont été identifiés, appariés chacun à 2 témoins. La comparaison du pourcentage d'exposition au benfluorex dans les deux groupes a mis en évidence un excès de risque statistiquement significatif d'insuffisance mitrale chez les patients traités par benfluorex, avec un risque relatif de 40,4 (IC 95 % 9,7-168,3).

Fin septembre, l'Afssaps a eu connaissance des résultats d'une deuxième étude, l'**étude « Regulate »** menée par les laboratoires Servier, qui avait débuté avant l'émergence du signal de sécurité. L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi pendant 52 semaines de deux traitements antidiabétiques, benfluorex et sulphonylurés *versus* pioglitazone et sulphonylurés. Elle a inclus 847 patients diabétiques de type 2. Les résultats préliminaires, basés sur la comparaison des échocardiographies à t_0 et après 1 an de traitement, ont montré l'émergence d'anomalies valvulaires fonctionnelles triviales mais statistiquement significatives et survenant chez environ trois fois plus de patients sous benfluorex que de patients sous l'autre traitement (26,5 % vs 10,9 % ; $p < 0,0001$). Des anomalies morphologiques des valves ont également été observées deux fois plus souvent sous benfluorex que sous comparateur (2,6 % vs 1,3 % ; $p < 0,264$).

La Commission nationale de pharmacovigilance, lors de sa séance du 29 septembre 2009, a considéré que le signal de valvulopathies, mis en évidence par la notification spontanée et le PMSI, était conforté par les résultats de l'étude Brestoise et de l'étude « Regulate ». Par ailleurs, elle a considéré que le profil de tolérance du benfluorex dans les conditions actuelles d'utilisation était inacceptable. Elle a, par conséquent, demandé l'examen de ces données par la Commission d'AMM dans le cadre d'une nouvelle réévaluation du rapport bénéfice/risque. L'Afssaps a donc engagé une nouvelle phase de réévaluation et porté ce sujet à l'ordre du jour de la Commission d'AMM.

Fin octobre 2009, les résultats d'une nouvelle étude réalisée par la CNAMTS ont été portés à la connaissance de l'Afssaps. Il s'agit d'une étude de cohorte, de type exposés/non exposés, dont l'objectif principal était de rechercher un lien éventuel entre une exposition au benfluorex et la survenue d'une valvulopathie. Les résultats ont porté sur environ un million de patients diabétiques dont 43 208 ont été exposés au benfluorex. Le risque d'hospitalisation pour valvulopathie à type d'insuffisance valvulaire, notamment pour insuffisance valvulaire mitrale s'est avéré multiplié par 2,6. Par ailleurs, le risque de chirurgie avec remplacement valvulaire sous circulation extracorporelle toutes causes confondues était multiplié par 3,4. Cette nouvelle étude, apporte donc une confirmation supplémentaire aux données préexistantes.

La Commission d'AMM, lors de sa séance du 12 novembre 2009, a examiné l'ensemble des données relatives au bénéfice et au risque du benfluorex dans les conditions actuelles d'utilisation. Au vu des données d'efficacité modeste dans la prise en charge du diabète de type 2 et du risque avéré de valvulopathie, la Commission d'AMM a jugé défavorable la balance bénéfice-*risque* du benfluorex dans l'indication actuellement validée « traitement adjuvant au régime adapté chez les diabétiques en surpoids ». Le Directeur général de l'Afssaps a pris la décision de suspendre l'autorisation de mise sur le marché des spécialités contenant du benfluorex à partir du 30 novembre 2009.

Conduite à tenir chez les patients exposés au benfluorex :

- **Si votre patient est actuellement traité par benfluorex :**

Après arrêt du traitement par benfluorex, il pourra être nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique (Recommandations de la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2, 2006 Afssaps-HAS).

A l'occasion de cette consultation, l'interrogatoire et l'examen clinique vous permettront de rechercher d'éventuels symptômes ou signes évoquant une atteinte valvulaire, et si vous le jugez nécessaire de demander des examens complémentaires, voire une consultation spécialisée.

- **Si votre patient a été traité par benfluorex dans le passé :**

Quelle que soit l'ancienneté du traitement, il n'est pas justifié de recommander, pour toutes les personnes ayant été exposées au benfluorex, une consultation médicale systématique visant spécifiquement à dépister une valvulopathie.

Néanmoins, par mesure de précaution, il semble raisonnable qu'à l'occasion de leur prochaine consultation médicale de suivi, vous interrogiez les patients sur leur exposition éventuelle au benfluorex, et procédez à un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de symptômes ou de signes évocateurs d'une valvulopathie. Une telle constatation rendrait alors nécessaire la réalisation d'examens complémentaires, voire une consultation spécialisée.

¹ : Boutet K, Frachon I, Jobic Y, Gut-Gobert C, Leroyer C, Carlhant-Kowalski D, Sitbon O, Simoneau G, Humbert M. Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. Eur Respir J 2009 ; 33 :684-688