

16 Novembre 2010

## Médiator® (chlorhydrate de benfluorex)

### Point d'information

Le Mediator® (chlorhydrate de benfluorex) est un médicament autorisé en 1976, initialement classifié et prescrit en tant qu'hypolipidémiant. Son indication a été validée en 1987 en tant qu'adjuvant dans les régimes adaptés aux personnes avec des hypertriglycémies. Puis en 1990 est validée une nouvelle indication en diabétologie: "adjuvant au régime adapté pour les personnes diabétiques en surcharge pondérale".

En 1998, le laboratoire a sollicité auprès de l'Afssaps une nouvelle indication thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2 en première ligne. Cette indication n'avait alors pas été accordée, pour insuffisance de données d'efficacité, notamment par rapport à d'autres traitements antidiabétiques oraux de type 2 comme la metformine. La démarche de réévaluation des études d'efficacité a alors été poursuivie et a conduit en 2007 à retirer l'indication comme adjuvant au régime dans les hypertriglycémies, sur la base d'une nouvelle étude effectuée dans l'intervalle.

En 2009, une nouvelle étude visant à objectiver l'efficacité du benfluorex en ajout d'un autre antidiabétique (Etude Regulate), comportait également un volet concernant la sécurité de ce médicament notamment quant à d'éventuels effets indésirables dans le domaine cardio-vasculaire. On recherchait alors de potentiels effets pouvant conduire à des Hypertensions Artérielles Pulmonaires et des fuites valvulaires cardiaques. Ce sont d'ailleurs également les résultats de cette étude qui ont contribué à la décision de retrait du marché de ces spécialités en novembre 2009.

Les médicaments contenant du benfluorex ne sont plus disponibles en France depuis le 30 novembre 2009. La mesure de suspension d'AMM des trois spécialités pharmaceutiques concernées (Médiator® 150 mg des laboratoires Servier et deux génériques des laboratoires Mylan et Qualimed, ces derniers mis sur le marché début octobre 2009) a fait suite à l'évaluation de données établissant le risque d'atteinte valvulaire alors que le produit présentait une efficacité modeste dans sa seule indication subsistant, comme adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

Depuis 1976 et jusqu'en novembre 2009, il est estimé qu'environ 5 millions de patients ont été traités par benfluorex avec une durée moyenne de prise du médicament d'environ 18 mois ; 2,9 millions d'entre eux ont consommé du benfluorex pendant une durée de 3 mois ou plus. Environ 144 millions de boîtes ont été délivrées, représentant une moyenne de 3 millions de mois de traitement par an entre 2002 et 2007.

Il n'existe pas de données disponibles d'utilisation en fonction de l'âge et de l'indication.

**1 - Le benfluorex a une structure chimique apparentée à celle des dérivés fenfluraminiques anorexigènes de type Isoméride mais avec des propriétés pharmacologiques différentes. Un de ses métabolites est commun avec les dérivés fenfluraminiques. (cf. fiche propriétés pharmacologiques et mode d'action).**

**2 – Le retrait en France des AMM de l'Isoméride et du Pondéral en 1997 a fait suite à la démonstration d'une augmentation du risque d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).**

Aux Etats-Unis en revanche, le retrait a fait suite à la démonstration plus tardive d'une augmentation du risque de valvulopathies. Cette association n'avait pas été rapportée auparavant. En effet, il n'y avait aucun cas de valvulopathie rapporté en France avant la suspension en septembre 1997 de l'Isoméride et du Pondéral, hormis le signalement de quelques anomalies toujours associées à une HTAP. Par la suite, 11 cas de valvulopathies sous Isoméride ont été signalés entre décembre 1997 et novembre 2006 au système français de pharmacovigilance.

Il est notable que lorsque les fenfluramines ont été retirées du marché, il n'y avait alors pas pour le benfluorex de tableau d'HTAP ni de valvulopathies comparables à ceux mis en évidence avec les dérivés fenfluraminiques.

**3 -Toutefois, la présence d'un métabolite commun pouvait inspirer deux types de craintes que l'Agence s'est attachée à prendre en compte**

D'une part, on pouvait redouter que le benfluorex puisse être utilisé comme coupe-faim à la place des médicaments anorexigènes, qui ont ensuite été retirés du marché en 1998. **C'est pourquoi l'Agence a interdit dès 1996 les préparations magistrales.**

La parenté structurale conduisait à penser que ce produit pourrait en effet faire l'objet d'utilisation chez les patients voulant perdre du poids.

D'autre part, on ne pouvait exclure, malgré les différences de classe thérapeutique et de mécanisme d'action principal, que la présence d'un métabolite commun avec les anorexigènes retirés du marché puisse être à l'origine de risques de lésions cardio-vasculaires analogues à celles qui avaient été détectées pour les anorexigènes en 1997 aux Etats-Unis.

L'Agence a donc mis en place à partir de 1998 un suivi de pharmacovigilance.

Les mécanismes pharmacologiques susceptibles d'induire de tels effets indésirables n'ont été pleinement élucidés que dans le courant des années 2000.

**4 – Un suivi de pharmacovigilance spécifique à la possibilité d'un risque d'HTAP avec le benfluorex a été mis en place en 1998 par l'Agence du médicament**

L'enquête officielle de pharmacovigilance a été confiée en mai 1998 au CRPV de Besançon. Ce suivi n'a pas permis d'identifier de risque d'HTAP, (cf. les comptes-rendus des séances de la commission de pharmacovigilance de 2005, 2007 et 2009 mis en ligne sur le site de l'Agence).

L'Agence a demandé aux laboratoires une étude couvrant à la fois efficacité et sécurité, et dont les résultats connus en 2009 ont été contributifs à la décision de suspension.

Ce n'est qu'en 2006 que l'on a rapporté en France le premier cas confirmé de fuite mitrale chez une femme traitée par Médiator® pendant une durée indéterminée, ayant nécessité un remplacement valvulaire et avec

des lésions anatomopathologiques caractéristiques des anomalies rapportées avec les fenfluramines (Noize P et Al : Fundamental & Clinical Pharmacology 2006 ; 20, 577-8). Avant 2006, 3 cas avaient été notifiés sans que le benfluorex ne puisse être spécifiquement mis en cause, en raison de la coexistence avec d'autres facteurs de risque ou du caractère non spécifique des lésions valvulaires mises en évidence.

A la fin de l'année 2008, un 2<sup>e</sup> cas de valvulopathie liée à la prise de Médiator<sup>®</sup> observé à Brest a été notifié au système de pharmacovigilance et publié par Boutet K et Al (Eur Respir J 2009 ; 33 : 684-8). Il a alors été décidé de procéder à une actualisation du bilan de pharmacovigilance. Les données ont été discutées au Comité Technique de Pharmacovigilance en mai 2009.

Une grande majorité des cas a été signalée au cours de l'année 2009, et beaucoup d'entre eux portaient sur des constatations antérieures à 2009.

C'est ainsi qu'à la date de novembre 2009 un total de 42 cas de valvulopathie avait été enregistré, une grande majorité d'entre eux déclarés aux CRPV de Brest et Amiens, grâce à l'exploitation des données du PMSI et d'un registre d'échographies.

Parmi les 15 cas ayant nécessité un remplacement valvulaire, 11 présentaient des lésions anatomopathologiques compatibles avec celles décrites avec les fenfluramines. Il est à noter que pour tous ces cas dont l'imputabilité est plausible les durées de traitement étaient supérieures à 1 an, allant de 14 mois à 15 ans.

Depuis la suspension du benfluorex, 19 nouveaux cas ont été identifiés, le plus souvent rétrospectifs, parfois peu documentés, certains à la suite d'une consultation systématique.

Il n'y a donc pas eu de signal d'alerte significatif de valvulopathies en pharmacovigilance avant fin 2008 début 2009. La difficulté de ce type de signalement tient à ce que d'une part les atteintes valvulaires sont un type de pathologie relativement fréquent dans la population générale (autour de 2%), et d'autre part à ce qu'il existe des facteurs confondants pour la très forte proportion de personnes sous benfluorex hospitalisés qui étaient en ALD, au titre de maladies cardiovasculaires ou de diabète, fréquemment associées à l'existence de ces pathologies en dehors de toute consommation de médicament.

## **5 – A partir de ces nouveaux signalements, l'Agence conduit alors en 2009 une nouvelle réévaluation du bénéfice risque puis décide en novembre 2009 la suspension des AMM de benfluorex sur la base des éléments nouveaux convergents**

Les signalements de pharmacovigilance, les résultats d'une étude cas témoin réalisée à Brest, les résultats de l'étude « Regulate » demandée en 2007 par l'Afssaps au laboratoire Servier, confortés juste avant la décision par des résultats de la 1<sup>ère</sup> étude CNAMTS (résultats transmis en octobre 2009 et publiés en octobre 2010).

L'Agence a alors établi des recommandations de suivi pour les patients ayant consommé du benfluorex, recommandant que les patients traités par le benfluorex arrêtent leur traitement et consultent, systématiquement leur médecin traitant afin d'équilibrer si nécessaire leur diabète, mais aussi afin de dépister d'éventuels symptômes (essoufflement à l'effort) ou signes évoquant une atteinte valvulaire.

Par mesure de précaution, l'Agence a également recommandé aux prescripteurs un interrogatoire et un examen clinique de tous les patients ayant eu un traitement par benfluorex dans le passé, à l'occasion de leur prochaine consultation médicale.

L'ensemble de ces informations a été diffusé par communiqué de presse le 26 novembre 2009.

## **6 – Par ailleurs, l'Agence a demandé à la CNAMTS durant l'été 2010 une étude complémentaire pour essayer de cerner l'impact possible de la consommation de benfluorex sur les hospitalisations et la mortalité à la suite de valvulopathies mais aussi d'étayer d'éventuelles mesures complémentaires de suivis pour tout ou partie des patients.**

Cette étude a repris des patients qui ont consommé du benfluorex en 2006 afin de suivre les hospitalisations et les décès jusqu'en juin 2010, liés à des valvulopathies ou des HTAP. Elle a étudié également le risque de complication en fonction du délai après l'arrêt du traitement.

Sur la base des résultats, les analyses des experts épidémiologistes estiment qu'environ 500 décès seraient attribuables au benfluorex sur l'ensemble des utilisateurs du médicament depuis sa mise sur le marché.

Au-delà des estimations d'impact dans la population exposée, seule une expertise clinique individuelle au cas par cas peut permettre de déterminer une imputabilité possible à l'utilisation de ce médicament.

### **Conclusion**

Il était important de remettre en perspective l'ensemble des actions de l'Agence sur le suivi de ces produits depuis le milieu des années 1990, liés à l'évolution des connaissances pharmacologiques, des signaux de vigilance et des possibilités nouvelles offertes par les études de pharmaco-épidémiologie.

En effet, l'ensemble des analyses fournies par la CNAM montre tout l'intérêt de développer les complémentarités entre la pharmacovigilance fondée sur la notification spontanée par les professionnels de santé, qui peut faire émerger de façon plus ou moins nette le signal d'un effet indésirable peu fréquent, et les études pharmaco-épidémiologiques qui peuvent ensuite permettre de confirmer ou d'infirmer ce signal en établissant ou non la vraisemblance statistique d'un lien de cause à effet entre le médicament et l'effet indésirable. Les notifications de pharmacovigilances peuvent parfois, et notamment lorsqu'ils existent d'importants facteurs confondants, faire apparaître des signaux « faibles », voire très faibles, non susceptibles à eux seuls de justifier le retrait de l'AMM d'un produit. Dans de telles situations, seules des études de pharmaco-épidémiologies permettent d'apporter de façon fiable la confirmation nécessaire du lien de cause à effet et de mieux cerner la fréquence effective de l'effet indésirable.

Cette complémentarité se développe fortement depuis 2004, où la directive (2004/27/CE) a institué la mise en place de plan de gestion des risques pour certains nouveaux médicaments avec des suivis à la fois de pharmacovigilance, au niveau européen complété par des études pharmacoépidémiologiques afin de surveiller des effets indésirables suspectés soit par le mode d'action de la molécule, soit par la pharmacovigilance dans les essais cliniques (effets indésirables de suivi particulier). Le Directeur général de l'Afssaps a par ailleurs créé un groupe de travail *ad hoc* associant des pharmacovigilants et des pharmacoépidémiologistes en 2008 afin de développer cette complémentarité.

Le premier exemple d'étude de pharmacoépidémiologie utilisant des données de pharmacovigilance et de pharmacoépidémiologie a été mis en place par l'Afssaps avec une étude de pharmacoépidémiologie concernant les vaccins contre le *papilloma* virus (Gardasil, Cervarix) en 2007.

Les bases de données développées par la CNAM (SNIIRAM) n'ont pu être reliées que très récemment (2008) aux bases de données des hospitalisations. Les études réalisées par la CNAM au sujet du benfluorex, reliant la consommation d'un médicament en ville à des données d'hospitalisations (PMSI) et de décès (INSEE) ne sont réalisables que depuis 2009. Cet exercice montre tout l'intérêt de poursuivre ces interactions entre pharmacoépidémiologie et pharmacovigilance. C'est dans cet esprit que la CNAM et l'Afssaps vont signer prochainement une convention afin d'accentuer et formaliser encore les échanges dans ce domaine.