



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

**Direction de l'Évaluation
des Médicaments et des Produits Biologiques
Département de Pharmacovigilance**

Saint-Denis, le

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE EXCEPTIONNELLE

Compte rendu de la réunion du lundi 15 Novembre 2010

Etaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. CARON (président)
M. VIAL (vice-président)
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. MALLARET (Président de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes)
M. ANDREJAK
M. CAMEMEN
M. CAMUS (suppléant de Mme DE LARRE DE LA DORIE-LEROY)
M. CHENIQUE
Mme GUY
M. HAZEBROUCQ
Mme HILL (suppléante de M. LIEVRE)
M. JACQUES
M. JAVAUDIN
Mme JEAN-PASTOR
Mme LAINE-CESSAC
Mme LAROCHE
Mme LEMER
Mme LILLO LE LOUET (suppléante de Mme JONVILLE-BERA)
M. MERLE
M. MONTASTRUC
Mme VEYRAC (suppléante de Mme SGRO)

Etaient présents :

Mme GERNICON
M. WEILL
M. ZUREIK

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la commission nationale extraordinaire de pharmacovigilance du 15 novembre 2010.

PV DE LA CN DE PV EXCEPTIONNELLE DU 15 NOVEMBRE 2010 SUR LES SPÉCIALITÉS À BASE DE BENFLUOREX

Nom commercial	MEDIATOR® / Benfluorex Mylan®/ Benfluorex Qualimed®
DCI	Chlorhydrate de benfluorex
Formes pharmaceutiques	Comprimé pelliculé à 150 mg
Classe pharmacologique	Autre traitement du diabète
Procédure d'enregistrement	Procédure nationale
Titulaire de l'AMM	Laboratoires Servier/ Laboratoires Mylan / Laboratoires Qualimed

La Commission nationale a été réunie en séance exceptionnelle afin de déterminer si de nouvelles recommandations concernant le suivi des patients exposés au benfluorex étaient nécessaires, compte tenu des recommandations déjà effectuées en novembre 2009 et des données les plus récentes sur le risque de valvulopathies cardiaques chez les patients exposés.

Entre 1976 et 2009, 145 millions de boîtes de 30 comprimés dosés à 150 mg de benfluorex ont été vendues. Il a été estimé, sur la base de l'étude CNAMTS 2 (cf. plus loin dans le texte), que la dose quotidienne individuelle moyenne était de 1,6 comprimé, ce qui correspond à 20 boîtes par an en traitement continu. A partir de la même étude, la durée moyenne de traitement a été estimée à 2,8 ans. Avec cette dose et cette durée moyennes, 2,6 millions de personnes auraient été traitées par benfluorex depuis sa commercialisation.

L'étude CNAMTS 1¹ avait mis en évidence chez les diabétiques exposés au benfluorex en 2006, par rapport aux diabétiques non exposés, entre 2006 et 2009, un risque d'hospitalisation pour valvulopathie multiplié par 3,1 (IC 95 % = 2,4 à 4), et un risque d'intervention chirurgicale pour valvulopathie multiplié par 4,4 (IC 95 % = 3,0 à 6,6). En supposant que les valvulopathies liées au benfluorex ont la même sévérité que les valvulopathies dues à une autre cause, il peut être estimé que le risque de décès par valvulopathie est lui aussi multiplié par 3,1.

Les données complémentaires (Etude CNAMTS 2) présentées par Mme Catherine Hill :

L'étude CNAMTS 2, intitulée : «*Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès*», est une étude de suivi de cohorte (de 2006 à 2009) de personnes exposées au benfluorex en 2006, réalisée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) à partir des données anonymes du Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).

L'étude CNAMTS 2 (données fournies fin septembre et début novembre 2010) a été réalisée à la demande de l'Afssaps, afin de déterminer le risque d'hospitalisation et de décès par atteinte valvulaire chez les patients exposés au benfluorex. Les données sources de l'étude CNAMTS 2 sont celles du SNIIRAM qui couvre 76 % de la population (soit 48,4 millions d'affiliés au régime général).

Les utilisateurs de benfluorex étaient définis comme étant ceux qui avaient eu au moins un remboursement du produit en 2006.

Le chaînage avec le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a permis d'identifier pour ces patients les hospitalisations survenues entre 2006 et 2009 pour insuffisance valvulaire cardiaque (mitrale, aortique ou tricuspide, mono ou pluri-valvulaire) ou pour hypertension artérielle pulmonaire. A partir des données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) ont été comptabilisés les décès entre 2006 et le 31 juillet 2010.

En 2006, 303 000 utilisateurs de benfluorex (27 % d'hommes et 73 % de femmes, d'âge moyen 53 ans) ont été identifiés. Parmi ces 303 000 utilisateurs de benfluorex en 2006, 597 patients ont été hospitalisés au moins une fois pour insuffisance valvulaire, au cours d'un suivi maximum de 48 mois (de 2006 à 2009). L'extrapolation de ce résultat aux 2,6 millions d'utilisateurs de benfluorex (exposition cumulée depuis la

¹ A Weill, M Païta, Tuppin P et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010. Published online in Wiley Online library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.2044).

commercialisation) conduit à une projection de 5 100 hospitalisations en 4 ans de suivi. Si on applique un sur-risque d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire d'un facteur 3,1 tel qu'identifié dans l'étude CNAMTS 1, on peut alors considérer que 3500 des 5100 hospitalisations attendues chez les 2,6 millions de personnes exposées au benfluorex suivies pendant 4 ans, pourraient être attribuables au benfluorex.

En termes de mortalité, 64 patients exposés au benfluorex sont décédés au cours du suivi qui va de 2006 au 31 juillet 2010. L'extrapolation à l'ensemble des utilisateurs de benfluorex conduit à une estimation de 550 décès en 4,4 années de suivi moyen, et à 690 décès si on tient compte d'une moyenne de 1,1 années d'utilisation avant 2006. Si l'on considère que l'exposition au benfluorex multiplie également le risque de décès par valvulopathie par 3,1, on peut alors considérer que 465 de ces décès seraient attribuables au benfluorex. Cette proportion de 67 % de décès attribuables au benfluorex est compatible avec les conclusions d'une analyse de la cause la plus probable des 64 décès observés pendant la période de suivi, puisque 46 (71,2 %) d'entre eux ont été attribués à une valvulopathie.

Au total, on pourrait attribuer au benfluorex:

- 465 décès après un suivi de 5,5 ans
- 3 500 hospitalisations pour insuffisance valvulaire (après 4 ans de suivi)
- 1750 chirurgies cardiaques après 4 ans de suivi

Cette estimation est a minima parce que :

- 1) Elle ne prend le risque en compte que pendant quelques années après le début de l'utilisation.
- 2) Elle suppose que le benfluorex multiplie le risque d'hospitalisation pour valvulopathie par 3,1, alors que cette estimation est obtenue en comparant le risque chez les utilisateurs de 2006 au risque chez les non utilisateurs de 2006 à 2009. Cette population témoin comporte donc des anciens utilisateurs.
- 3) Elle suppose que la mortalité d'une valvulopathie au benfluorex est égale à la mortalité d'une valvulopathie sans benfluorex, alors que les valvulopathies au benfluorex sont plus souvent multiples et donc potentiellement plus sévères.
- 4) Elle ne prend en compte que la mortalité après hospitalisation, et pas l'ensemble de la mortalité.
- 5) Elle ne prend en compte que le risque de valvulopathie, et ignore le risque d'hypertension artérielle pulmonaire, faute de mesure de ce second risque.

Une estimation du nombre d'atteintes valvulaires asymptomatiques a aussi été réalisée à partir de l'étude Regulate² menée par le Laboratoire Servier à la demande des autorités de santé. Une analyse intermédiaire datant de 2009 des échocardiographies réalisées en début et à un an de traitement a montré qu'après une durée moyenne de traitement de 0,9 an par benfluorex (3 comprimés par jour) associé à un sulfamide hypoglycémiant, 80 patients sur 309 présentaient une anomalie valvulaire (ou plurivalvulaire dans 19 % des cas) versus 30 patients (dont un avec atteinte plurivalvulaire) sur 302 traités par pioglitazone et sulfamide hypoglycémiant.

Discussion de la commission nationale de pharmacovigilance :

Plusieurs points ont été soulevés concernant les valvulopathies au benfluorex :

- L'étude permet-elle de préciser le délai du diagnostic de l'atteinte valvulaire par rapport au début d'exposition ? Cette information ne peut être rapportée qu'au travers des cas ou études publiés, ou des notifications au système de Pharmacovigilance. Le délai le plus court relevé entre le début de traitement et le diagnostic d'une valvulopathie est de 6 mois (cas espagnol publié par R. Ribera et al.³). Dans la série de I. Frachon et al.⁴, les valvulopathies ont été diagnostiquées en général dans les 2 ans après l'initiation du traitement. Dans les cas notifiés en France pour lesquels il existe des lésions histologiques caractéristiques, le délai est toujours supérieur à 1 an.

- Quel est le risque de valvulopathie après arrêt du benfluorex ?

Dans l'étude CNAMTS 2, le risque d'atteinte valvulaire persiste pendant les 2 années suivant l'arrêt du produit et diminue considérablement au-delà. Il est à noter que des atteintes valvulaires observées avec les médicaments antiparkinsoniens, tels que le pergolide, sont stables ou régressent à l'arrêt du traitement.

- Quelle est l'évolution de la mortalité par valvulopathie à long terme ?

Les données de la CNAM apportent une estimation voisine de 500 décès après 4 à 5 ans de suivi. Les données à plus long terme sont inconnues.

² Etude du laboratoire Servier

³ Rafael Ribera J et al., "Valvulopatía cardiaca asociada al uso de benfluorex", Rev Esp Cardiol 2003;56:215-216

⁴ Frachon I., "Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study"; april 2010, Plos One, volume 5, issue 4, e10128

- Quelle est la part de l'utilisation du benfluorex hors remboursement ?
L'utilisation hors AMM représenterait environ 20 à 25 % (selon une étude Thalès de 2006) et de 35 % (selon une étude URCAM de Bourgogne de 1998).

Concernant le suivi des patients et l'actualisation des recommandations par rapport à celles ayant suivi la décision de suspension de l'AMM de benfluorex en novembre 2009 :

La commission a souhaité disposer des données de suivi à 18 mois et à 24 mois des patients inclus dans l'étude Regulate qui seront donc demandées au Laboratoire Servier.

- Un représentant de la Société Française de Cardiologie, ayant participé à la réunion, a insisté sur la nécessité de diffuser l'information à l'ensemble des patients concernés, en les invitant à consulter leur médecin, en soulignant l'importance de cette prise en charge par le médecin traitant et en précisant que l'échocardiographie ne doit pas être systématique : sa réalisation ainsi qu'une consultation cardiologique spécialisée dépendront de l'analyse faite par les médecins généralistes des signes et symptômes éventuels recherchés chez les patients exposés au benfluorex.

- L'identification des patients exposés au benfluorex au cours des 4 dernières années de commercialisation ne pourra pas se faire de manière exhaustive à partir des données de l'assurance maladie, qui ne conserve les données personnelles que pendant une durée de 24 mois (les informations individuelles ne concerneront au mieux que la période allant de novembre 2008 à novembre 2009).

- L'exposition intermittente itérative, et donc cumulée, doit aussi être considérée dans le message d'information adressé aux patients.

- L'incitation à consulter le médecin traitant en cas de durée d'exposition d'au moins 3 mois, compte tenu des incertitudes, devrait être modulée en indiquant dans les recommandations de suivi élaborées par l'Afssaps que cette consultation est conseillée, «notamment en cas de prise de benfluorex pendant une durée supérieure à 3 mois ».

- La notion d'un risque qui persiste à l'arrêt du traitement est à souligner. Il sera important de mentionner qu'au-delà de 5 ans de poursuite du suivi, étant donné la prévalence des cas «spontanés», il sera alors difficile de distinguer le risque naturel du risque attribuable au traitement.

- Une information actualisée sur le risque de valvulopathie après exposition au benfluorex doit être diffusée auprès des médecins et des pharmaciens. Les cardiologues devront recevoir une information sur les caractéristiques particulières des atteintes valvulaires observées sous benfluorex.

Conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance :

L'estimation a minima du nombre de décès par valvulopathie cardiaque, attribuables à l'exposition au benfluorex entre 1976 et novembre 2009, est d'environ 500, calculée sur la base de l'analyse pharmaco-épidémiologique des études de la CNAMTS.

Une exposition au benfluorex, notamment de plus de 3 mois, expose au risque d'atteinte valvulaire, principalement au cours des 2 premières années de traitement et jusqu'à 2 ans après son arrêt.

Tout patient présentant ce risque doit consulter son médecin traitant, pivot de la prise en charge. C'est à l'issue d'un interrogatoire et d'un examen clinique que le médecin traitant évaluera la nécessité de poursuivre les investigations.

Une large diffusion de ces recommandations est souhaitable, aussi bien auprès des patients ayant pu être exposés au benfluorex qu'auprès des différents professionnels de santé.

Note Post-CN :

L'Afssaps a adressé des courriers aux professionnels de santé et aux patients afin de les informer des recommandations mises en place pour le suivi des patients ayant consommé du benfluorex :

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Le-Mediator-R-chlorhydrate-de-benfluorex-Point-d-information>