

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion n° 469 du 23 octobre 2009

### SOMMAIRE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I – PROCES VERBAL DE LA SÉANCE DE LA COMMISSION DU 8 OCTOBRE 2009 .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>II PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL<br/>THERAPEUTIQUES .....</b>   | <b>2</b>  |
| Onco-Hematologie.....  | 2         |
| Diabetologie, Endocrinologie, Urologie Et Gynecologie .....  | 2         |
| Dermatologie .....   | 2         |
| Prescription Medicale Facultative.....   | 3         |
| <b>III PRÉSENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINÉS PAR LES GROUPES DE TRAVAIL<br/>PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX .....</b> | <b>4</b>  |
| Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique. ....   | 5         |
| Dossiers étudiés par le groupe de travail médicaments génériques. ....   | 5         |
| Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique des produits biologiques et des produits issus des biotechnologies.....                       | 5         |
| Dossiers étudiés par le groupe de travail « médicaments de diagnostic ».....   | 5         |
| Dossiers étudiés par le groupe de travail interactions médicamenteuses.....  | 5         |
| <b>IV POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI .....</b>  | <b>5</b>  |
| • DOSSIER : OSELTAMIVIR PG 30MG, COMPRIMÉ SÉCABLE.....   | 5         |
| • DOSSIER: benfluorex.....   | 5         |
| Rapport public d'évaluation .....  | 9         |
| <b>VI PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE: .....</b>  | <b>10</b> |
| <b>VII PROCÉDURE DECENTRALISEE .....</b>   | <b>10</b> |
| <b>FEUILLE D'EMARGEMENT .....</b>  | <b>11</b> |

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n° 469 du 23 octobre 2009

| Abréviations utilisées dans le document :                            |                                  |
|--|----------------------------------|
| AMM : Autorisation de mise sur le marché*                            | P.Nat : Procédure Nationale      |
| P.R.M : Procédure de reconnaissance mutuelle                         | P.C : Procédure Centralisée      |
| P.D.C.: Procédure décentralisée                                      | RQ : Renouvellement Quinquennal  |
| DMI : Demande de modification de l'information scientifique de l'AMM |                                  |
| CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (à l'EMEA)     | EMEA : European Medicines Agency |

Après vérification du quorum, le Président de la Commission d'AMM ouvre la séance.

Aucun conflit d'intérêt important de nature à faire obstacle à la participation aux débats n'a été relevé ou déclaré, à l'exception de ceux identifiés et pris en compte dans le cadre de l'examen du dossier relatif au benfluorex, (cf.page 5).

### I – PROCES VERBAL DE LA SÉANCE DE LA COMMISSION DU 8 OCTOBRE 2009

Le procès verbal de la séance 468 de la commission d'AMM du 8 octobre 2009 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité des membres présents.

### II PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS<sup>1</sup> EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES

**Les dossiers suivants, ont été présentés à commission d'AMM et approuvés à l'unanimité des membres présents :**

#### **Onco-Hématologie**

DOCETAXEL NEITUM 10mg/ml, solution à diluer pour perfusion

lab. Neitum Proc. : Nat dde : AMM

#### **Diabétologie, Endocrinologie, Urologie et Gynécologie**

TADENAN 50mg, capsule molle

Laboratoires SOLVAY PHARMA Proc. : Nat dde : DMI

TERAZOSINE MYLAN 1mg, 5mg, comprimé

Laboratoires MYLAN Proc. : Nat dde : DMI

#### **Dermatologie**

FLIXOVATE 0.05 % crème

<sup>1</sup> Sauf exception, seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

FLIXOVATE 0.005% pommade  
Lab. GLAXOSMITHKLINE Proc. : Nat dde : DMI

**Prescription Médicale Facultative**

CANTALENE, comprimé à sucer  
Lab. COOPER Proc. : Nat dde : DMI

HUMEX MAL DE GORGE, collutoire, flacon pressurisé  
Lab. URGO Proc. : Nat dde : DMI

PASTILLES PULMOLL, pastille à sucer  
PASTILLES PULMOLL AU MENTHOL ET A L'EUCALYPTUS, pastille  
Lab. GlaxoSmithKline Santé Gd Public Proc. : Nat dde : DMI

KAOMUTH, poudre orale en sachet  
Lab BAILLY-CREAT Proc. : Nat dde : DMI

DRILL SANS SUCRE PAMPLEMOUSSE, pastille  
Lab. Pierre Fabre Médicament Proc. : Nat dde : DMI

MAXILASE 3000 U. CEIP, comprimé enrobé  
Lab. Sanofi Aventis Proc. : Nat dde : DMI

VOLTARENACTIGO 1%, gel en flacon pressurisé  
Lab. Novartis Proc. : Nat dde : DMI

NICOPATCH 7 mg/24 h, dispositif transdermique  
NICOPATCH 14 mg/24 h, dispositif transdermique  
NICOPATCH 21 mg/24 h, dispositif transdermique  
Lab. PIERRE FABRE MEDICAMENT Proc. : Nat dde : DMI

**III PRÉSENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS<sup>2</sup> EXAMINÉS PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX**

**Les dossiers suivants, ont été présentés à la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité des membres présents.**

**Dossiers présentés par le président de la commission :**

SEMAP 20 mg, comprimé  
LAB. JANSSEN-CILAG PROC. : NAT DDE : DMI

CLOPIDOGREL EG 75 mg, comprimé pelliculé  
Lab. EG LABO Proc. : Nat dde : DMI  
CLOPIDOGREL ZYDUS 75 mg, comprimé pelliculé  
Lab. ZYDUS Proc. : Nat dde : DMI  
CLOPIDOGREL ARROW GENERIQUES 75 mg, comprimé pelliculé  
Lab. ARROW GENERIQUES Proc. : Nat dde : DMI

CLOPIDOGREL ALMUS 75 mg, comprimé pelliculé  
CLOPIDOGREL BIOGARAN 75 mg, comprimé pelliculé  
Lab. BIOGARAN Proc. : Nat dde : DMI

YOCOBIS 5 mg, comprimé  
Lab. Boehringer Pharma GmbH & CO.KG

**Groupe de travail interne**

FLUANXOL 4%, solution buvable en gouttes  
FLUANXOL LP 20 mg/ml, solution injectable (IM)  
FLUANXOL LP 100 mg/ml, solution injectable (IM)  
LUNDBECK Proc. : Nat dde : DMI

HALDOL 2 mg/ml, solution buvable en goutte  
Lab. Janssen-Cilag PROC. : NAT DDE : DMI

RE VIA 50 mg, comprimé pelliculé sécable  
Lab. BRISTOL MYERS SQUIBB PROC. : NAT DDE : DMI

SERC 8 mg, comprimé  
BETASERC 24 mg, comprimé  
BETAHISTINE BIPHAR 8 mg, comprimé  
BETAHISTINE BIPHAR 24 mg, comprimé  
Lab. SOLVAY PHARMA  
BETAHISTINE RPG 8 mg, comprimé  
Lab. RPG RANBAXY Pharmacie Génériques  
Proc. : Nat dde : DMI

TOPIRAMATE SANDOZ 50 mg, comprimé pelliculé  
Laboratoires ZYDUS France Proc. : Nat dde : DMI

TRILIFAN RETARD 100 mg/1 ml, solution injectable  
LAB. Schering-Plough Proc. : Nat dde : DMI

VASOBRAL, solution buvable en flacon  
VASOBRAL, comprimé sécable  
LAB. CHIESE SA Proc. : Nat dde : DMI

**Dossiers présentés par le président du groupe de travail**

<sup>2</sup> Sauf exception, seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

**Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique.**

**Dossiers étudiés par le groupe de travail médicaments génériques.**

**Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique des produits biologiques et des produits issus des biotechnologies.**

**Dossiers étudiés par le groupe de travail « médicaments de diagnostic »**

**Dossiers étudiés par le groupe de travail interactions médicamenteuses**

#### **IV. POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI**

**■ DOSSIER : OSELTAMIVIR PG 30MG, COMPRIMÉ SÉCABLE**

*(voir le rapport public d'évaluation disponible sur le site de l'Afssaps – dossier « Grippe A(H1N1)v)*

**DOSSIERS ETUDIÉS PAR LE GROUPE DE TRAVAIL ANTI-INFECTIEUX N° 244 du 19/10/09**

Les représentants du LEEM n'ont pas participé à la discussion.

Les résultats de l'évaluation de la demande d'AMM pour la spécialité OSELTAMIVIR PG ont été présentés. Les difficultés posées par certains résultats de l'étude de bioéquivalence ont notamment été développées.

En effet, l'analyse des données obtenues chez l'ensemble des patients inclus dans l'essai n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux formulations galéniques pour les paramètres pharmacocinétiques principaux (AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>inf</sub>, C<sub>max</sub> et T<sub>max</sub>). Les intervalles de confiance du rapport Test (comprimé)/Référence (gélule) pour ces paramètres initiaux n'étaient pas inclus dans les limites habituelles d'acceptation i.e. [80 ; 125]%, du fait de résultats obtenus pour un sujet. Le profil plasmatique observé après administration du produit de Référence (TAMIFLU) chez ce sujet était cohérent avec celui observé chez l'ensemble des sujets, mais les concentrations plasmatiques observées après administration du produit Test étaient extrêmement faibles (proches de la limite basse de quantification). Après analyse, deux principales hypothèses ont été retenues permettant d'expliquer ces résultats atypiques : l'hypothèse d'un défaut de fabrication et celle d'une ingestion incomplète du produit Test par le sujet en question.

Après discussion des données présentées, la Commission a retenu que, outre les éléments du dossier pharmaceutique déposés, la réalisation d'analyses complémentaires sur un nombre significatif de comprimés permettrait d'écarter l'hypothèse d'un défaut de fabrication, et d'établir ainsi la bioéquivalence en excluant les données relatives au cas individuel précité.

Le Président de la Commission a alors sollicité un vote sur la proposition d'octroyer une AMM à cette spécialité sous réserve des résultats satisfaisants de contrôle que l'Afssaps effectuera dans ses laboratoires, garantissant la qualité du produit fini.

Ainsi, à la question suivante : Etes-vous favorable à l'octroi de l'AMM sous réserve de l'obtention de résultats satisfaisants sur la qualité de fabrication ? Le résultat du vote a été le suivant : 16 voix pour, 6 voix contre, et 1 abstention.

Toutefois, la Commission a souhaité que ces résultats lui soient présentés dès qu'ils seront disponibles. En outre, en fonction de l'évolution de la pandémie et de l'évolution des stocks de TAMIFLU (Roche), la Commission est favorable à un réexamen du dossier en urgence, si nécessaire par la convocation d'une session avant celle prévue le 19 novembre 2009, en vue de la délivrance éventuelle de cette AMM avant la disponibilité des résultats complets des essais programmés par l'Afssaps et si la situation l'exigeait en termes de santé publique.

**■ DOSSIER : benfluorex**

Les représentants du LEEM ainsi que M. Jean-Roger Claude et M. Michel DETILLEUX présentant un conflit d'intérêt particulier sur ce dossier se sont retirés.

**Contexte de la présentation en Commission d'AMM.**

Le dossier benfluorex a été une nouvelle fois présenté en Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) le 29 septembre 2009. Pour rappel, le benfluorex est à ce jour uniquement indiqué en tant qu'adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.

En effet, un signal relatif aux anomalies des valves cardiaques soupçonné depuis plusieurs mois par les données de pharmacovigilance se trouve confirmé par :

1. les données d'une étude cas/témoins brestoise rétrospective menée par le CHU de Brest.

2. les résultats d'une étude clinique (Etude REGULATE) dans laquelle, en parallèle de l'analyse des données d'efficacité du benfluorex en association à un sulphonylurée (SU), une exploration de la tolérance cardiaque/impact du traitement sur les valves cardiaques (par échographie) a été effectuée.

Les données de l'étude cas/témoins, ainsi que les résultats préliminaires de l'étude REGULATE ont été présentés en CNPV le 29 septembre 2009.

A l'issue de cette présentation, les membres de la CNPV ont considéré (25 voix pour et 1 abstention), que les nouvelles données présentées confortent le signal d'un risque de valvulopathie associé à l'exposition au benfluorex, ceci malgré certaines limites méthodologiques soulevées par l'étude cas/témoins. De même, ils considèrent (25 voix pour et 1 abstention) que le profil de tolérance des spécialités dont la substance active est le benfluorex est inacceptable, dans les conditions actuelles d'utilisation telles que définies dans l'AMM.

La CNPV a souhaité que l'ensemble des données soient transmises à la Commission d'AMM afin qu'elle puisse se prononcer – au vu de l'ensemble des données de bénéfice et de risque dans les conditions d'utilisation actuelles du benfluorex - sur la balance bénéfice- risque des spécialités à base de benfluorex.

En vue de cette Commission d'AMM, il a été demandé à la firme de déposer l'ensemble des données cliniques, notamment les résultats de l'étude REGULATE.

### Présentation des données d'efficacité du benfluorex

Un résumé/rappel des principales données d'efficacité du benfluorex a été effectué.

Les données d'efficacité soumises comportaient notamment les études suivantes :

- l'étude Del Prato (1997), déjà examinée dans le cadre de la validation de l'indication comme adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale en 1999. Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle de 6 mois qui évaluait l'efficacité et la sécurité d'emploi de benfluorex versus placebo et versus metformine, chez 438 patients diabétiques de type 2 non équilibrés par régime seul. Suite aux réserves méthodologiques relevées dans cette étude, seuls les résultats du bras benfluorex versus placebo avaient été retenus. Une diminution de -0,86% de l'HbA1c était observée dans le bras benfluorex versus placebo ; aucune conclusion définitive sur la taille de l'effet ne pouvant être cependant formulée compte tenu des réserves méthodologiques constatées dans cet essai.

- l'étude Moulin (2006), déjà examinée par la Commission d'AMM en 2007. Il s'agissait d'une étude multicentrique, internationale, randomisée en double aveugle, d'une durée de 18 semaines évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de 450 mg/jour de benfluorex versus placebo chez 325 patients diabétiques de type 2 mal contrôlés par un traitement par sulphonylurées (SU) et intolérants ou ayant une contre indication à la metformine. L'efficacité du benfluorex en association aux sulphonylurées semblait démontrée (HbA1c diminuée de -0,82% dans le groupe benfluorex (versus baseline) et de -1% versus le groupe placebo). Néanmoins, des réserves méthodologiques ayant été soulevées par les experts, une étude d'efficacité clinique complémentaire versus un comparateur actif en seconde intention avait été demandée afin de conforter les résultats obtenus sur l'HbA1c.

- l'étude Regulate (2009), dont seuls les résultats préliminaires ont été fournis, a été examinée en groupe de travail « diabétologie, endocrinologie, urologie et gynécologie » le 22 octobre 2009. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* pioglitazone, d'une durée de 52 semaines, comparant chez 847 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par SU, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un traitement par MEDIATOR à la dose maximale recommandée (450 mg /jour, 1 comprimé pendant le repas), à un traitement par pioglitazone à la dose maximale recommandée (45 mg/jour, 1 comprimé au petit déjeuner). Cette étude de non-infériorité n'a pas permis de démontrer la non infériorité sur l'HbA1c (critère principal de jugement) du benfluorex par rapport à la pioglitazone (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 0,49 pour une limite de non infériorité fixée à 0,40 (différence entre les deux traitements = 0,33 (0,08) %, intervalle de confiance à 98% = [0,17; **0,49**], p = 0,19). La diminution de l'HbA1c a été de -0,54% sous benfluorex versus -0,88% sous pioglitazone.

### Présentation des données de la sécurité d'emploi du benfluorex examinées au cours des CNPV du 07 juillet et du 29 septembre 2009

Au niveau de la sécurité d'emploi, un rappel des données concernant les valvulopathies, examinées au cours des CNPV du 07 juillet et du 29 septembre 2009, a été présenté par le département de pharmacovigilance de l'Afssaps, ainsi que par le CRPV de Brest ayant réalisé l'étude cas / témoins :

Depuis 1995, le benfluorex a fait l'objet de plusieurs mises au point des effets indésirables, ainsi que de deux enquêtes de pharmacovigilance, l'une en 1999 sur les troubles neuro-psychiques et la deuxième en 2004 du fait de la notification d'effets de type amphétaminiques. Cette enquête a été étendue en 2005 aux hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP), puis aux valvulopathies. La notification par les CRPV de cas de valvulopathies cardiaques sous benfluorex et la publication de Boutet en 2009 (Fenfluramine-like cardiovascular side-effects of benfluorex. Eur Respir J 2009 8 :33 :684-688. Boutet K) rapportant 5 cas d'HTAP et un cas de valvulopathie cardiaque associé, après exposition au benfluorex ont conduit à une actualisation des données de PV, successivement pour la CNPV du 7 juillet 09 et celle du 29 septembre 09.

#### CNPV DU 7 JUILLET 2009

Entre 1998 et juillet 2009, en France, 30 cas de valvulopathies cardiaques ont été rapportés :

- 19 cas issus de la notification spontanée (NS) dont 3 cas concernaient également des HTAP post-capillaires
- 11 cas identifiés par le CRPV de Brest à la suite de l'interrogation du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information).

Les 30 valvulopathies rapportées étaient monovalvulaires dans 6 cas, bivalvulaires dans 16 cas et trivalvulaires dans 8 cas. Concernant la localisation de ces valvulopathies, 28 cas étaient des insuffisances mitrales (grade 2-3 dans 17 cas), 24 cas étaient des insuffisances aortiques (grade 1-2 dans 17 cas) et 11 cas étaient des insuffisances tricuspides (sévéres, de grade 3 dans 4 cas).

L'évolution de ces atteintes a été marquée par une chirurgie valvulaire dans 10 cas (+ 2 prévues), une stabilité dans 4 cas, une stabilité sous traitement dans 5 cas. Elle est inconnue dans 4 cas et en cours dans 5.

Parmi les valvulopathies opérées, 4 cas dont 2 ont fait l'objet d'une publication avaient un aspect anatomo-pathologique des valves compatible avec celui décrit sous anorexigène. Dans les 2 autres cas opérés, l'anatomopathologie n'était pas spécifique.

Pour mémoire, la cardio-toxicité des anorexigènes a une plausibilité biologique : la stimulation des récepteurs 5-HT<sub>2B</sub>, exprimés au niveau des valves cardiaques peut induire une mitogénèse fibroblastique. Or le benfluorex est métabolisé en deux produits dont le N-benzoyloxy-2-ethyl-norfenfluramine.

La conclusion de la CNPV de juillet 2009 a été i) qu'il existe un signal de cardiotoxicité (atteinte valvulaire) détecté par l'analyse de la notification spontanée et des données issues du PMSI du CHU de Brest, ii) qu'il est nécessaire de confirmer ce signal par une étude cas-témoins, iii) que la pharmacologie du benfluorex et de son métabolite la nor-fenfluramine doit être pris en considération dans l'analyse du mécanisme de la cardio-toxicité et iv) qu'une nouvelle réévaluation de la balance Bénéfice/Risque est à envisager, compte-tenu des nouvelles données de sécurité d'emploi.

#### CNPV DU 29 SEPTEMBRE 09

Une mise à jour des données de pharmacovigilance a été effectuée par le CRPV de Besançon entre juillet et septembre 09. Onze nouveaux cas de valvulopathie ont été rapportés dont 3 issus de la notification spontanée et 8 des notifications sollicitées provenant d'Amiens.

L'analyse de ces 11 nouveaux cas montre :

- une prédominance féminine,
- une durée moyenne de traitement de 3 ans
- un âge moyenne de survenue de 55 ans
- une association à une hypertension artérielle pulmonaire dans 9/11 cas rapportés
- une atteinte de type insuffisance mitrale, isolée ou associée à une insuffisance aortique et/ou tricuspide.

Les résultats des échocardiographies sont documentés, mais les données anatomopathologiques restent peu informatives. Il a été souligné qu'en cas de notification sollicitée dans d'autres bassins de population, de nombreux autres cas de valvulopathie associés au benfluorex pourraient être mis en évidence.

Le CRPV de Brest a présenté la méthodologie de l'étude cas-témoin appliquée à Brest pour l'identification des cas de valvulopathies associées au benfluorex. Cette méthodologie repose sur l'interrogation du PMSI en utilisant les codages « valvulopathies et diabète » et le codage « valvulopathies et Médiateur » .

Le CRPV de Brest a ensuite présenté son étude cas-témoins, rétrospective, analysant toutes les insuffisances mitrales (IM), isolées ou associées, examinées au CHU de Brest depuis 2003. L'objectif est la recherche d'une association entre l'exposition au benfluorex et la survenue de cas d'insuffisance mitrale (IM) inexpliquée. La population source est constituée de tous les patients hospitalisés entre 2003 et 2009 dans le département de cardiologie ou le service de chirurgie cardiaque au CHU de Brest, et ayant un diagnostic d'IM. Les patients ayant une IM inexpliquée constituent les cas (n=27) et les patients ayant une IM expliquée constituent les témoins (n=54). Deux témoins ont été appariés à chaque cas sur les critères d'âge et de genre. L'appariement ne concernait pas le diagnostic de diabète ni l'Index de Masse Corporelle (IMC). L'exposition au benfluorex a été recherchée auprès du patient, de sa famille et de ses médecins, sur la base d'un questionnaire semi-structuré et à l'aveugle du statut cas ou témoin.

Sur les 27 cas identifiés, 19 avaient été exposés au benfluorex contre 3 témoins sur 54 ( $p < 0.001$  soit un odds-ratio = 40,4 (9,7 – 168,3, IC à 95%).

L'ajustement à différentes variables telles que le poids, le diabète ou l'exposition à la dexfenfluramine, ne modifie pas le signal.

Malgré certaines limites méthodologiques, les experts et les membres de la commission ont considéré que le signal de risque entre l'exposition au benfluorex et la survenue de valvulopathies était conforté.

Les résultats préliminaires de l'étude REGULATE ont été présentés par les laboratoires Servier lors de la CNPV du 29 septembre 09.

L'étude comportait une échocardiographie réalisée à l'inclusion avant le début du traitement et à la fin du traitement après 52 semaines.

Concernant le profil de tolérance cardio-vasculaire, 614 patients, 309 dans le groupe benfluorex et 305 dans le groupe pioglitazone ont eu une échocardiographie à l'inclusion et à 52 semaines après une exposition aux traitements d'une durée moyenne de 328 jours.

Cette étude a mis en évidence dans le groupe traité par benfluorex versus le groupe pioglitazone :

- l'émergence d'anomalies valvulaires fonctionnelles statistiquement significatives, 26,5% versus 10,9%, ( $p < 0,0001$ ),
- des anomalies valvulaires morphologiques non statistiquement significatives (2,6% versus 1,3% respectivement,  $p = 0,264$ ).

Il est à noter que i) la durée d'exposition moyenne au benfluorex est de 328 jours, ii) les anomalies émergentes fonctionnelles sont triviales, sans traduction clinique et iii) la lecture des échocardiographies s'est faite par couple mais avec connaissance des dates des échographies.

En dépit des certaines limites méthodologiques de l'étude cas-témoin de Brest, les experts et les membres de la commission de PV ont considéré que le signal d'une association entre l'exposition au benfluorex et la survenue de valvulopathies se confirmait. Ce signal était considéré d'autant plus préoccupant que l'étude REGULATE mettait en évidence une émergence d'anomalies morphologiques et fonctionnelles valvulaires à la suite d'une exposition moyenne de seulement 328 jours. De plus, une aggravation des anomalies fonctionnelles en cas d'exposition prolongée ne peut être exclue, notamment en raison des données d'utilisation du produit qui montrent une durée moyenne d'exposition d'environ 3 ans.

Les conclusions de la CNPV du 29 septembre 09 ont été que: les nouvelles données présentées confortent le signal d'un risque de valvulopathie associé à l'exposition au benfluorex. De même, ils ont considéré que le profil de tolérance du produit dans les conditions actuelles d'utilisation telles que définies dans l'AMM, était inacceptable. En conséquence, les membres de la Commission Nationale de PV ont proposé de solliciter l'avis de la Commission d'AMM afin que soit discutée la réévaluation de la balance Bénéfice/Risque des spécialités à base de benfluorex.

Les membres du CRPV de Brest ont quitté la salle.

#### **Audition de la firme**

La firme (Servier) a été ensuite auditionnée par la Commission d'AMM. Deux experts mandatés par la firme se sont exprimés respectivement sur l'analyse des anomalies valvulaires cardiaques et sur l'efficacité métabolique du benfluorex dans le diabète de type 2.

Selon l'un des experts, parmi les 45 cas de valvulopathies notifiés (19 notifications spontanés, 16 notifications du CRPV de Brest, 10 notifications du CRPV d'Amiens), l'imputabilité d'une valvulopathie au benfluorex est forte pour 6 cas, possible dans 16 cas, la principale alternative étant une valvulopathie rhumatismale. L'imputabilité est faible dans 16 cas où la présence de regurgitations valvulaires est difficile à interpréter en l'absence de tout détail concernant l'anatomie valvulaire. Enfin, l'imputabilité est très faible dans 7 cas pour lesquels une autre étiologie paraît plus probable.

L'autre expert a présenté un résumé des données d'efficacité de Mediator.

Au vu des données d'efficacité et de sécurité d'emploi du benfluorex exposées, des propositions de modifications du résumé des caractéristiques du produit de MEDIATOR ont été proposées par la firme afin de prendre en compte ce risque de valvulopathies.

- modification du libellé de l'indication (rubrique 4.1): « Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale, intolérants à la metformine et insuffisamment contrôlés par un insulinosécréteur sulfamidé ou non. »
- restriction de l'indication aux spécialistes (rubrique 4.1) : «Le traitement doit être instauré par un médecin spécialiste en diabétologie, en endocrinologie ou en médecine interne. »

- ajout d'une contre-indication (rubrique 4.3) : « Anomalie valvulaire à l'échographie »
- ajout de mises en gardes spéciales et précautions d'emploi (rubrique 4.4) : « Des valvulopathies aortique ou mitrale ont été observées lors d'un traitement par benfluorex.

Pendant le traitement : Une échographie devra être réalisée environ 6 mois après l'instauration du traitement. Un suivi échographique doit être effectué régulièrement. Le traitement par benfluorex

Avant de débiter le traitement : Une échographie doit être réalisée, afin de détecter une éventuelle valvulopathie asymptomatique. Si une atteinte valvulaire est diagnostiquée, le traitement par benfluorex est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Il devra être arrêté en cas d'anomalie valvulaire cardiaque (voir rubrique 4.3).

- ajout d'effets indésirables (rubrique 4.8) : « Valvulopathie cardiaque (fréquence inconnue) »

Les représentants de la firme et ses experts ont ensuite quitté la salle.

**Lors des débats de la commission d'AMM, il a été rappelé entre autres que:**

- le benfluorex ne fait pas partie des recommandations françaises et internationales de la prise en charge du diabète de type 2 car il est considéré uniquement comme un adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale.
- le benfluorex est essentiellement prescrit par des médecins généralistes (88%), bien souvent hors AMM, chez des patients obèses non diabétiques mais également chez des patients présentant une dyslipidémie. Pour rappel, l'indication « Adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » a été retirée en 2007 pour insuffisance de données d'efficacité dans cette indication.
- la grande majorité des patients diabétiques présentent des valvulopathies.

#### **Avis de la commission d'AMM**

Au vu des questions soulevées par l'ensemble de ces résultats, il a été demandé à la Commission d'AMM de se positionner sur bénéfice/risque des spécialités dont la substance active est le benfluorex

**En l'absence de quorum au moment du vote, la commission d'AMM n'a pas pu rendre d'avis. En conséquence, elle statuera dans les plus brefs délais<sup>3</sup>.**

#### **Rapport public d'évaluation**

Le rapport public d'évaluation (RapPE) de **FIBROGAMMIN 62,5 U/ml**, poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion a été approuvé à l'unanimité des membres présents.

Ce RapPE sera disponible sur le site Internet de l'AFSSAPS à l'issue d'une procédure contradictoire avec le titulaire des AMM concernées.

---

<sup>3</sup> Note post-réunion : ce dossier a été réinscrit à l'ordre du jour de la Commission N°469bis du 12 novembre 2009.

**VI PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:**

Demandes d'AMM ou de modifications d'AMM étudiées par la commission et concernant des médicaments en procédure de reconnaissance mutuelle.

ARCOXIA 30 mg, comprimé  
 ARCOXIA 60 mg, comprimé  
 ARCOXIA 90 mg, comprimé  
 ARCOXIA 120 mg, comprimé  
 TUROX 30 mg, comprimé Lab. MERCK SHARP ET DOHME LTD  
 BISOPROLOL Sandoz 5 mg, comprimé pelliculé  
 BISOPROLOL Sandoz 10 mg, comprimé pelliculé sécable Lab. Sandoz  
 CELEBREX 100 mg, gélules  
 CELEBREX 200 mg, gélules  
 SOLEXA 100 mg, 200 mg, gélules Lab. FIZER  
 REMINYL 4mg, 8mg, 12mg, comprimé  
 REMINYL 4mg/ml, solution buvable  
 REMINYL 8 mg, 16 mg, 24mg, gélule à libération prolongée Lab. JANSSEN CILAG  
 RISPERDALCONSTA L.P. 25 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie  
 RISPERDALCONSTA L.P. 37,5 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie  
 RISPERDALCONSTA L.P. 50 mg/2 ml, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringue préremplie Lab. JANSSEN-CILAG  
 SALVACYL LP 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée Lab. DEBIOCLINIC  
 DOMPERIDONE EG 50 mg, comprimé orodispersible Lab. SUBSTIPHARM  
 SIBUTRAMINE TEVA 10 mg, gélule  
 SIBUTRAMINE TEVA 15 mg, gélule  
 Lab. TEVA PHARMACEUTICALS EUROPE BV (Pays-Bas)  
 RAFTON 3 mg, gélule gastro-résistante Lab. Dr.FALK PHARMA GmbH  
 ZYVOXID 600 mg, 400 mg, comprimé pelliculé  
 ZYVOXID 100 mg/5 ml, 2 mg/ml, solution pour perfusion Lab. PFIZER

Ces dossiers ont été approuvés à l'unanimité des membres présents sans modification.

**VII PROCÉDURE DÉCENTRALISÉE**

Demandes d'AMM ou de modifications d'AMM étudiées par la commission et concernant des médicaments en procédure décentralisée.

CLOPISAM 75 mg, comprimé pelliculé Lab. SPECIFAR  
 CLOPIDOGREL SPECIFAR 75 mg comprimé pelliculé Lab. SPECIFAR  
 REPAGLINIDE EG 0,5 mg, comprimé  
 REPAGLINIDE EG 1 mg, comprimé  
 REPAGLINIDE EG 2 mg, comprimé Lab. EG Labo  
 REPAGLINIDE EG 4 mg, comprimé Lab. EG Labo  
 IONOVEN, solution pour perfusion Lab. FRESENIUS KABI France  
 TIFIVAL 40 mg, comprimé pelliculé sécable  
 TIFIVAL 80 mg, comprimé pelliculé  
 TIFIVAL 160 mg, comprimé pelliculé  
 Lab. ALFRED E TIEFENBACHER (Allemagne)  
 RIVASTIGMINE TORRENT 1,5 mg, gélule  
 RIVASTIGMINE TORRENT 3 mg, gélule  
 RIVASTIGMINE TORRENT 4,5 mg, gélule  
 RIVASTIGMINE TORRENT 6 mg, gélule  
 Lab. TORRENT PHARMA (Allemagne)  
 DECAPEPTYL LP 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée (LAB. Ipsen Pharma)

Ces dossiers ont été approuvés à l'unanimité des membres présents sans modification.

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Reunion N° 469 Du 23 octobre 2009

### FEUILLE D'EMARGEMENT

PRESIDENT : **M. Daniel VITTECOQ**

VICE-PRESIDENTS : **Mme Anne GAYOT**

#### MEMBRES

##### Titulaires

BARRE Jérôme  
BELEGAUD Jacques  
BONGRAND Marie-Claude  
COHEN Robert  
DETILLEUX Michel  
DIQUET Bertrand  
DOUCET Jean  
LIEVRE Michel  
OUSTRIN Jean  
PRUGNAUD Jean-Louis  
REVEILLAUD Olivier

##### Suppléants

ROUVEIX Bernard  
  
WARNET Jean-Michel

#### REPRESENTANTS DES ACADEMIES

##### Titulaires

GIROUD Jean-Paul  
CLAUDE Jean-Roger

##### Suppléants

GUILLEMAIN Joël

#### DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

LECHAT Philippe

#### LE REPRÉSENTANT DU DIRECTEUR GÉNÉRAL DE LA SANTÉ :

Mme ANGLADE

#### PRESIDENTS DE COMMISSION

Le Président de la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes  
Le Président de la Commission nationale de la Pharmacovigilance

#### HAS

IZARD Valérie

**INVITES**

**Leem**

JOUAN-FLAHAUT Chrystel

CARPENTIER Anne

**Pour le dossier *benfluorex* :**

*Laboratoires Servier et ses experts*

*CRPV de Brest*