

Saint-Denis, le 24 novembre 2009

COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE

Compte rendu de la réunion du mardi 29 septembre 2009

Étaient présents :

Membres de la Commission nationale de pharmacovigilance :

M. MERLE (président)
Mme LAINE-CESSAC (vice-présidente)
Mme CASTOT (représentante de la Direction Générale de l'Afssaps)
Mme BOUXIN-METRO (représentant l'INSERM)
Mme DELOFFRE (représentant de la Direction Générale de la Santé)
M. ANDREJAK
Mme AUTRET-LECA
Mme BAGHERI (suppléante de M. ESCHALIER)
Mme BARBAUD
M. BERNARD
M. BONNETERRE
Mme BOURRET
M. CARLIER
M. CARON
M. GALEZOWSKI
M. GOULLE (suppléant de M. GIROUD)
M. JACQUES
Mme JOLLIET
M. LARRUMBE
Mme LEMERMALLE
M. LIEVRE
Mme LILLO LE LOUET
Mme LOBATO DE FARIA
Mme PAULMIER-BIGOT
M. PELLETIER
M. SAINT-PIERRE (suppléant de M. SANTINI)
M. SAVIUC
Mme SGRO
M. VIAL

Experts présents :

Mme DE LA GASTINE
M. ETIENNE
Mme FRACHON
M. LE GAL
M. LEROYER
M. RICHE

Membres suppléants présents :

M. DRICI
M. KANTELIP
Mme PERAULT-POCHAT
M. TRENQUE
M. VAN AMERONGEN
M. WESTPHAL

LABORATOIRES :

FERRING : Suivi national de pharmacovigilance de la desmopressine et le risque d'intoxication par l'eau : bilan de mars 2008 à mars 2009.

MYLAN SAS / QUALIMED : Enquête de pharmacovigilance et résultats de l'étude brestoise : HTAP/ Valvulopathies et benfluorex.

SERVIER : Enquête de pharmacovigilance et résultats de l'étude brestoise : HTAP/ Valvulopathies et benfluorex.

GESTION DES CONFLITS D'INTERETS

Aucune situation de conflit d'intérêt n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance de la Commission Nationale de pharmacovigilance du 29 septembre 2009.

TABLE DES MATIERES

I – ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 07/07/2009.....	6
II - SUIVI NATIONAL DE MINIRIN® (DESMOPRESSINE) : TROISIEME RAPPORT	7
III-ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE ET RESULTATS DE L'ETUDE BRESTOISE : HTAP/ VALVULOPATHIES ET BENFLUROREX.....	10

I – ADOPTION DU COMPTE-RENDU DU 07/07/2009

Le compte-rendu de la commission nationale du 7 juillet 2009 a été adopté avec la modification suivante :

Page 15, ligne 15 : Rajouter la phrase suivante : « *De plus, le CTPV s'est prononcé pour une modification de l'information concernant notamment les réactions au site d'injection* »

II - SUIVI NATIONAL DE MINIRIN® (DESMOPRESSINE) : TROISIEME RAPPORT

1. Introduction

Nom commercial	MINIRIN®, MINIRIN SPRAY®, MINIRINMELT®
DCI	desmopressine
Forme pharmaceutique	Comprimé, solution pour administration endonasale, lyophilisat oral
Classe pharmacologique	Hormone antidiurétique
Procédure d'enregistrement	Procédures nationales
Titulaire de l'AMM	FERRING SAS

Le suivi national relatif aux effets indésirables graves observés sous desmopressine a été présenté par le CRPV de Caen. Il fait suite à une enquête réalisée en 2004 ayant conduit à retirer l'indication énurésie nocturne primaire pour les formes intra-nasales.

Ce suivi était justifié par :

- la nécessité d'évaluer l'impact des mesures prises après l'enquête et diffusées par une lettre aux prescripteurs (avril 2006)
- la commercialisation en juillet 2006, d'une forme d'administration sublinguale de desmopressine, le Minirinmelt® dosé à 60 et 120 µg, puis en avril 2007 de la spécialité dosée à 240 µg.

Ce troisième rapport de suivi porte sur la période d'avril 2008 à mars 2009. Il concerne:

- toutes les observations relatives à la desmopressine notifiées en France et provenant de la Base Nationale de Pharmacovigilance ainsi que les données du laboratoire Ferring.
- les observations internationales graves transmises par le laboratoire Ferring.

Par ailleurs, ont été réalisées :

- 1) une enquête de prescription dans la nycturie auprès des urologues de Basse-Normandie (BN)
- 2) une analyse des données de la CNAM en Haute-Normandie (HN) et BN relatives à tous les patients de 45 ans et plus ayant eu une prescription de desmopressine entre août 2006 et septembre 2008.

2. Résultats du troisième rapport de suivi national de pharmacovigilance :

a) Données globales :

En France : 23 observations dont 7 intoxications par l'eau certaines et 8 possibles sont rapportées. 7 cas étaient graves. L'incidence moyenne est de deux notifications par mois pour la desmopressine dont au moins une intoxication par l'eau (incidence identique à celle des deux précédents suivis). Ces intoxications par l'eau sont rapportées dans les indications suivantes : énurésie (8 cas), nycturies (6 cas) et un cas dans le diabète insipide. Dans 6 cas sur 15, la voie sublinguale est retrouvée.

Concernant le Minirinmelt®, 16 observations dont 10 graves sont enregistrées. 15 cas concernent des intoxications par l'eau dont 9 graves.

Autres pays : 40 cas graves dont 31 cas d'intoxication par l'eau certains et 9 cas possibles. L'indication est le diabète insipide dans 18 cas, l'énurésie dans 12 cas et la nycturie dans 5 cas.

La voie d'administration est la voie intra-nasale dans 15 cas, la voie sublinguale dans 9 cas et la voie orale dans 6 cas.

Concernant le traitement de l'énurésie : en France, 2 cas certains d'intoxication par l'eau (dont un grave) et 6 possibles sont rapportés. La voie sublinguale est retrouvée dans 6 cas.

Dans les autres pays, 12 observations graves dont 5 avec la voie intra-nasale sont notifiées.

Concernant le traitement de la nycturie : en France, 6 cas d'intoxication par l'eau dont 5 graves. 100% des cas concernaient un usage hors AMM (utilisation par des patients de plus de 65 ans).

Une association à un autre médicament inducteur d'hyponatrémie était retrouvée chez 4 patients sur 6.

Pour les autres pays, 5 cas graves sont enregistrés dont 3 survenant avec le comprimé et 2 avec le Minirinmelt®.

Une association à un autre médicament inducteur d'hyponatrémie était retrouvée chez 4 patients sur 5.

b) Enquête de prescription dans la nycturie auprès des urologues de Basse-Normandie :

Dans le cadre de cette enquête, 17 questionnaires ont été envoyés. Sur les 8 réponses reçues :

- 2 médecins déclarent prescrire « parfois » la desmopressine dans cette indication, 2 « exceptionnellement » et 4 « jamais ».

c) Analyse des données de la CPAM en Haute et Basse-Normandie dans une population de personnes âgées de 45 ans et plus:

Au total, entre juin 2006 et septembre 2008, 340 patients en HN et 264 en BN, âgés de 45 ans et plus, ont été traités par desmopressine dont respectivement 146 (43%) et 119 (45%) avaient 65 ans ou plus.

Les résultats suivants concernent les patients de plus de 65 ans :

- l'indication nycturie concerne 134 patients de HN et 111 de BN
- la forme galénique la plus prescrite est le comprimé (72% en HN, 63% en BN).
- la durée moyenne de traitement est de 7,4 mois en HN et 6,8 mois en BN.
- une proportion importante de patients est traitée pour une instabilité vésicale ou une hypertrophie de la prostate: en HN, respectivement dans ces deux indications 50% et 62% des patients et en BN, 44% et 60%.
- 65% des patients en HN et 76% en BN reçoivent au moins un anti-HTA.
- 77 % des patients en HN et 85% en BN sont traités par au moins un autre médicament inducteur d'hyponatrémie : un AINS chez 50% des patients en HN et 53% en BN, des diurétiques (44% et 40%) et/ou des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) (23% et 31%).

d) Evolution des ventes :

Une légère diminution des ventes des formes intra-nasales par rapport aux formes orales et sublinguales est notée. Les formes sublinguales sont les plus prescrites notamment dans l'énurésie (47% chez les généralistes, 85% chez les pédiatres).

Par ailleurs, le nombre total de patients traités par desmopressine dans l'indication énurésie est en baisse (45 452 en 2008 pour 54 024 en 2007, soit une diminution de 16%).

Chez les patients de 45 à 64 ans en Basse-Normandie, 113/145 (78%) étaient traités pour nycturie. Parmi eux, 45 (40%) recevaient également au moins un traitement pour hypertrophie de prostate ou instabilité de vessie.

3. Conclusions du Comité technique de pharmacovigilance du 5 mai 2009 :

Les mesures permettant une prévention et un diagnostic précoce de l'intoxication par l'eau ont eu un impact positif sur la sécurité d'utilisation du Minirin®. Toutefois, le comité ne dispose pas de données suffisantes concernant l'indication de la nycturie. Ces données seront demandées au laboratoire Ferring.

4. Propositions du rapporteur :

Le rapporteur propose :

- la réévaluation du rapport bénéfice / risque de la desmopressine dans l'indication « nycturie »
- Compte-tenu de la stabilité des résultats par rapport aux deux rapports précédents, l'arrêt du suivi national.

5. Présentation du laboratoire Ferring :

Le laboratoire Ferring a présenté les résultats d'une enquête épidémiologique IPSOS, réalisée à partir d'un panel de 4331 personnes, âgées entre 18 et 65 ans, interrogées par téléphone. La question posée était la suivante : « Après endormissement, êtes-vous réveillé par l'envie d'uriner au moins une fois presque toutes les nuits ? ». Sur les 1300 interviews menées, 1000 personnes ont été identifiées comme « nycturiques », permettant ainsi d'estimer une prévalence de la nycturie allant de 23,6% (à 18 ans) jusqu'à 42,9% (à 65 ans). Il est à noter que les femmes étaient plus touchées que les hommes quelque soit l'âge.

Par ailleurs, les données d'utilisation, issues de la base de données Thalès, permettent d'identifier une baisse, entre 2007 et 2008, de la prescription de desmopressine (formes orales et endonasales) de 32% chez les 65 ans et plus (surtout chez les hommes) et une augmentation de 7% chez les 18-64 ans.

Le laboratoire souligne que la totalité des cas d'intoxication par l'eau avérée, dans l'indication nycturie, concerne un mésusage (non respect de la limite d'âge et/ou de la voie d'administration). Afin de limiter ce mésusage, un système d'alerte sous forme de « fiche remarque » électronique rappelant le bon usage du produit a été mis en place dans 8300 officines depuis juin 2009.

Résultats de l'étude « MENUI » :

Par ailleurs le laboratoire a présenté les résultats de l'observatoire « MENUI » mis en place dans le cadre du plan de gestion des risques accompagnant l'AMM de la forme orale lyophilisée MinirinMelt®. Cette étude non interventionnelle, menée dans les conditions réelles d'utilisation, a pour objectif de comparer le profil de tolérance des deux formes orales (comprimé versus lyophilisat), prescrites par des pédiatres ou des généralistes dans le traitement de l'énurésie primaire nocturne de l'enfant de plus de 6 ans. Cet observatoire devait initialement inclure 750 patients, 125 généralistes et 125 pédiatres. Les inclusions ont débuté fin novembre 2007.

Au 15 septembre 2009, seulement 449 patients ont été inclus dont 343 qui ont terminé le suivi de 6 mois. 370 patients sur 449 ont reçu le MinirinMelt®. Aucun effet grave n'est rapporté. Les effets notifiés concernent 15 effets non graves (dont 11 effets prodromiques) chez 7 patients. L'évolution a été favorable, spontanément dans 2 cas et dans 5 cas après arrêt du traitement. Le laboratoire Ferring a ainsi émis le souhait d'arrêter cet observatoire dont les objectifs semblent difficiles à atteindre.

6. Discussion et conclusions de la Commission Nationale :

Les membres de la commission ont estimé que l'indication nycturie avec polyurie chez les patients de moins de 65 ans était purement symptomatique, avec un cadre pathogénique restreint nécessitant d'avoir éliminé d'autres pathologies néphro-urologiques (troubles prostatiques, vésicaux, neurologiques, toutes les polyuries osmotiques...) et des interactions avec les diurétiques et tout traitement hyponatrémiant. La cible apparaît donc limitée. Se pose également la question d'interruption du traitement à partir de 65 ans.

Les données de la CPAM de Haute et Basse Normandie suggèrent d'ailleurs une forte prescription hors AMM (au moins 67% en Basse-Normandie en incluant le non respect de la limite d'âge et les moins de 65 ans traités pour dysurie ou hypertrophie de prostate).

Les cas certains d'intoxication par l'eau sont essentiellement liés à un mésusage concernant la limite d'âge et/ou la voie d'administration.

Par ailleurs, le faible nombre de patients inclus dans l'observatoire « MENUI » et l'important déséquilibre de prescription en faveur de la forme Melt ne permettent pas à cette étude d'atteindre les objectifs initialement définis.

Concernant le suivi national de pharmacovigilance, les rapports des 3 années successives montrent une stabilité des notifications des effets indésirables, notamment des effets graves d'intoxication par l'eau.

Par conséquent, les membres de la commission ont voté à l'unanimité pour un examen de ce dossier par la Commission d'AMM afin de réévaluer l'indication de la desmopressine dans « la nycturie avec polyurie nocturne avant 65 ans ».

Ils ont également voté à l'unanimité pour l'arrêt de l'observatoire MENUI et la soumission à l'Afssaps des résultats de cette étude qui seraient disponibles.

Enfin, les membres se sont prononcés à l'unanimité en faveur de l'arrêt du suivi national renforcé de pharmacovigilance.

III- ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE ET RESULTATS DE L'ETUDE BRESTOISE : HTAP / VALVULOPATHIES ET BENFLUOREX

1. Introduction

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

MEDIATOR® (chlorhydrate de benfluorex) a obtenu une AMM en 1974 par une procédure d'enregistrement nationale. Il est commercialisé en France depuis 1976.

MEDIATOR® est indiqué comme « adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale ». Il est à noter que l'indication comme « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies » a été supprimée à la suite de l'avis émis par la Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) du 27 mars 2007.

Les résultats actualisés de l'enquête officielle relative au « benfluorex et hypertension artérielle pulmonaire », étendue aux valvulopathies en mai 2009, ainsi que les résultats préliminaires de la série des cas brestoise issus du PMSI ont été présentés à la CNPV du 7 juillet 2009.

Une actualisation de cette enquête et les résultats définitifs de l'étude brestoise ont été présentés à la CNPV du 29 septembre.

2. Commission nationale de pharmacovigilance du 7 juillet 2009 :

Lors de la réunion de la CNPV du 7 juillet 2009, le CRPV de Besançon, rapporteur de cette enquête, avait conclu à l'existence d'un signal de toxicité valvulaire détecté par la notification spontanée et les données issues du PMSI. Il convient alors de confirmer ce signal par une étude épidémiologique (cas-témoin).

Le rapporteur a également souligné que la pharmacologie du benfluorex et de son métabolite, la nor-fenfluramine, devra être prise en compte dans l'analyse du mécanisme de la toxicité valvulaire. Compte tenu de ces nouvelles données de sécurité, le rapporteur a proposé une réévaluation du bénéfice/risque de benfluorex.

De même, les données du PMSI de Brest ont permis d'identifier 15 cas dont 11 pris en compte dans le bilan effectué par le CRPV de Besançon et 4 cas très récents à l'étude. Il s'agit de 12 femmes et de 3 hommes. L'âge moyen est de 58 ans (49-78). 6 patients sur 12 sont diabétiques. La durée moyenne d'exposition est de 53 mois (12-144) avec un délai moyen de 97 mois (13-384) entre la première prise du médicament et le diagnostic. L'échographie cardiaque antérieure est normale dans 5 cas sur 7. L'exposition à d'autres anorexigènes concerne 5 patients sur 12 et à un antidépresseur de type inhibiteur de recapture de la sérotonine (IRSI) 8 patients sur 10.

Les valves atteintes sont la valve mitrale ou la valve aortique dans 100% des cas, avec une atteinte de la valve tricuspide dans 7 cas et de la valve pulmonaire dans un cas. Une chirurgie de remplacement valvulaire a été effectuée dans 8 cas.

Par ailleurs, une analyse systématique de toutes les insuffisances mitrales (IM), isolées ou associées, examinées au CHU de Brest depuis 2003, était en cours. Plus de 600 dossiers d'IM sont classés en 3 groupes: 1) IM dans un contexte étiologique bien identifié 2) IM inexplicées 3) IM non classables.

Une recherche de l'exposition au benfluorex sur un modèle d'étude cas témoins est réalisée pour les cas identifiés par le PMSI et par une enquête téléphonique auprès du médecin et du patient.

Les résultats de cette étude étaient attendus pour fin juillet 2009.

A l'issue de la présentation de ces données, les laboratoires Servier ont proposé deux modèles d'études:

- i) une étude anatomopathologique sur un modèle exposé/non-exposé (ce modèle a été récusé par la commission),
- ii) une étude cas-témoins ayant pour objectif de quantifier un éventuel sur-risque de valvulopathie associé au Médiator® chez des patients atteints de valvulopathie idiopathique comparativement à des patients indemnes de valvulopathie. Cette étude se ferait sur une population de patients diabétiques ayant une échographie cardiaque.

Le protocole serait disponible début Septembre 2009 et permettrait dans les meilleurs des cas d'avoir des résultats dans un an.

Par ailleurs, le laboratoire a informé la commission que l'étude « REGULATE », (Médiator®+sulfonylurée versus pioglitazone+ sulfonylurée) est en cours d'analyse. Cette étude incluant 840 patients dont 420 dans chaque bras, comporte une échographie cardiaque au début et à la fin (52^{ème} semaine) de la période de traitement. Les résultats d'efficacité et de tolérance sont attendus pour la fin du premier trimestre 2010.

3. Conclusions de la CNPV du 7 juillet 2009 :

Les membres de la commission nationale avaient alors souhaité disposer des résultats de l'ensemble des études en cours ou planifiées (l'étude cas-témoins brestoise et les études des laboratoires Servier) avant de proposer d'éventuelles mesures.

4. Commission nationale de pharmacovigilance du 29 septembre 2009 :

Données de la pharmacovigilance :

Une mise à jour des données de pharmacovigilance a été effectuée par le CRPV de Besançon. 11 nouveaux cas de valvulopathie associés au benfluorex sont rapportés dont 3 issus de la notification spontanée et 8 notifications sont des cas recherchés dans une base de données d'échographie cardiaque et provenant d'Amiens. L'analyse de ces 11 nouveaux cas montre une prédominance féminine, une durée moyenne de traitement de 3 ans et un âge de survenue le plus fréquemment identifié de 55 ans. Sur les 11 cas de valvulopathies, un cas était associé à une hypertension artérielle pulmonaire, un cas correspondait à une insuffisance mitrale et aortique et un cas était associé à une atteinte mitrale+aortique+tricuspide. Pour ces cas documentés sur le plan échographique, les données anatomopathologiques restent peu informatives.

Certains membres de la CNPV ont souligné qu'en cas de notification « recherchée » dans d'autres bassins de population, de nombreux autres cas de valvulopathie associés au benfluorex pourraient vraisemblablement être mis en évidence.

Données de l'étude Brestoise :

L'étude cas-témoin rétrospective menée par le CHU de Brest, a pour objectif 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 ou l'Indice de Masse Corporelle (IMC). L'exposition au benfluorex est recherchée auprès du patient, de sa famille et de ses médecins, par téléphone, sur la base d'un questionnaire semi-structuré et à l'aveugle du statut cas ou témoin.

Sur les 27 cas, 19 avaient été exposés au benfluorex contre 3 témoins sur 54 ($p < 0.001$ soit un odds-ratio (OR) = 40,4 (9,7- 168,3, IC à 95%)), soit un risque relatif très important d'IM en cas d'exposition au benfluorex. L'ajustement à différentes variables telles que le poids, le diabète ou l'exposition à la dexfenfluramine, ne modifie pas la significativité du résultat. En effet, l'ajustement sur diabète et l'Indice de Masse Corporelle est associé à un OR de 27,6 (6,1-124,6), l'ajustement sur le diabète et l'obésité est associé à un OR de 35,2 (6,8-182) et l'ajustement à une exposition préalable à la dexfenfluramine est associé à un OR de 31,1 (7,2-134,1). Les résultats de cette étude confortent donc le signal de risque de valvulopathie associé au benfluorex.

Données de l'étude « REGULATE » :

Les résultats préliminaires de l'étude REGULATE ont été présentés par les laboratoires Servier. Il s'agit d'une étude multicentrique, en double aveugle, comparant pendant 52 semaines chez 840 diabétiques l'efficacité et la sécurité de 2 traitements, benfluorex et sulphonylurée versus pioglitazone et sulphonylurée. Deux échographies cardiaques ont été réalisées : avant exposition (T0) et à la 52^{ème} semaine. La non-infériorité de l'association benfluorex + sulphonylurée par rapport à l'association pioglitazone + sulphonylurée sur la réduction de l'hémoglobine glycosylée n'a pas été démontrée. La baisse du LDL-cholestérol a été plus importante sous benfluorex que sous pioglitazone.

Concernant le profil de tolérance, dans cette étude, ont été observés :

- 115 patients avec anomalie fonctionnelle détectée : 82 (26,5%) sous benfluorex versus 33 (10,9%) sous pioglitazone ($p < 0,0001$).

- 12 patients avec anomalie morphologique détectée : 8 (2,6%) sous benfluorex versus 4 (1,3%) sous pioglitazone (p=0,264).
 - 5 patients avec anomalie fonctionnelle de grade \geq 2 : 2 sous benfluorex versus 3 sous pioglitazone.
- Il est à souligner que les anomalies fonctionnelles apparues sous benfluorex n'ont pas de traduction clinique.

A l'issue de cette présentation, les laboratoires Servier ont proposé les modifications suivantes du Résumé des Caractéristiques du Produit de Médiator®:

- rubrique 4.2 « Indication » : *Restriction aux diabétiques en échec de traitement après les anti-diabétiques oraux*
- conditions de prescription et de délivrance : *Prescription réservée aux spécialistes tels que diabétologues/endocrinologues.*
- rubriques 4.3 « Contre-indications » : valvulopathie cardiaque et 4.8 « Effets indésirables »: valvulopathie cardiaque
- rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : mise en place d'un suivi écho cardiographique avant et pendant le traitement.

5. Discussion :

Les résultats de l'étude cas-témoin de Brest ont été largement débattus par l'Afssaps, les membres de la commission, les experts externes sollicités par l'Afssaps, les investigateurs et les laboratoires Servier au cours de leur audition.

Les experts ont regretté ne pas disposer du protocole de l'étude. Plusieurs biais ont cependant été identifiés:

- le choix des témoins : si la question posée est de savoir si le benfluorex peut ou non être responsable de valvulopathies, les témoins ne devraient alors pas présenter de valvulopathie,
- le choix des valvulopathies inexplicables : il est difficile d'être absolument sûr que le diagnostic ne soit pas biaisé,
- les cas et les témoins ont des caractéristiques très différentes. Une confusion par indication (lien entre caractéristiques des patients témoins et l'absence de traitement par benfluorex) ne peut être exclue. Les témoins ont très peu de chance d'être exposés au benfluorex,
- le faible nombre de patients exposés,
- le choix de l'anomalie valvulaire (limité à la valve mitrale).

Malgré certaines limites méthodologiques de cette étude, les experts et les membres de la commission considèrent que le signal d'une relation entre l'exposition au benfluorex et la survenue de valvulopathies se confirme. Ce signal est d'autant plus préoccupant que dans l'étude « REGULATE » une émergence d'anomalies morphologiques et fonctionnelles valvulaires a été observée à la suite d'une exposition d'environ un an au benfluorex (328 jours en moyenne). 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.

6. Conclusions de la CNPV du 29 septembre 2009 :

Les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance considèrent (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 et ce, malgré certaines limites méthodologiques. De même, ils considèrent (25 voix pour et 1 abstention) que le profil de tolérance du produit dans les conditions actuelles d'utilisation telles que définies dans l'AMM, est inacceptable.

Il est à noter que le dépôt par le laboratoire du protocole de l'étude cas-témoin, prévu initialement pour début septembre 2009 n'a pas encore été effectué.

La CNPV a été informée de la transmission de ces données à la Commission d'AMM au plus tard le 23 octobre 2009, afin qu'elle puisse se prononcer sur la balance bénéfice- risque du produit.

Ce dossier a été examiné par la commission d'AMM le 23 octobre 2009, puis dans sa séance du 12 novembre 2009 au cours de laquelle elle a formulé son avis, en concluant à un rapport bénéfice/ risque défavorable du benfluorex.

Le Directeur Général de l'Afssaps a suspendu l'AMM des spécialités à base de benfluorex (Mediator®, Benfluorex Mylan®, Benfluorex Qualimed®) par décision du 24 novembre 2009. Cette décision a pris effet le 30 novembre 2009, avec rappel des lots.