



# LES LABORATOIRES SERVIER

RECHERCHE MÉDICALE ET CRÉATION DE MÉDICAMENTS

Le 3 décembre 2010

Cher Confrère,

Au nom des collaborateurs des Laboratoires Servier, je souhaiterais vous dire à quel point nous partageons votre émotion et celle de vos malades, devant le déferlement d'une campagne médiatique sans précédent qui vise notre spécialité Mediator® (benfluorex) alors qu'elle n'est plus commercialisée depuis fin novembre 2009. Au-delà des multiples contre-vérités qui ont pu être avancées par certains médias, nous sommes particulièrement sensibles à l'inquiétude ressentie par les malades et leurs familles. Ce d'autant que les atteintes valvulaires sont fréquentes dans la population générale, d'origine dégénérative le plus souvent, et que leur prévalence augmente avec l'âge et le diabète.

Mediator® est un antidiabétique oral mis à la disposition du corps médical depuis 1976. De nombreuses études ont démontré son efficacité : diminution de la glycémie à jeun et baisse d'environ 1 point de l'hémoglobine glyquée HbA1c, associées à un effet favorable sur le profil lipidique (baisse des triglycérides, du cholestérol total et LDLc).

Ces dernières années trois nouvelles études internationales multicentriques randomisées et contrôlées en double aveugle ont permis de confirmer cette efficacité selon les standards internationaux les plus récents et les plus rigoureux chez plus de 1500 patients.

Dans la première étude (1), l'efficacité antidiabétique et la tolérance de Mediator® ont été comparées, à double insu, à celles du placebo et de la metformine chez des diabétiques de type 2 mal équilibrés par le régime seul. Dans une deuxième étude (2), elles ont été évaluées contre placebo, chez des diabétiques insuffisamment contrôlés par des sulfamides hypoglycémiantes. Ces deux études ont montré que Mediator® abaissait de 0,8 à 1 point l'HbA1c, diminuait la glycémie à jeun, par rapport au placebo, avec une amélioration du profil lipidique, et une bonne acceptabilité clinique. En particulier, il n'y a pas eu d'hypoglycémie, pas d'acidose lactique, pas d'impact sur la fonction hépatique ou rénale, pas de variation cliniquement significative du poids, et pas d'effet indésirable émergent autre que des effets classiquement connus (essentiellement des troubles digestifs).

A la suite des résultats de ces deux études, et dans le but de préciser la place de Mediator® dans la stratégie thérapeutique, en 2005, une troisième étude a été mise en place, REGULATE (3), comparant l'efficacité antidiabétique de Mediator® à celle de la pioglitazone, chez des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par des sulfamides hypoglycémiantes. Dans le cadre de cette étude, 847 malades ont été recrutés et traités pendant un an. Comme dans tout essai, une surveillance approfondie des événements indésirables a été réalisée, avec notamment un suivi cardiologique comprenant des échocardiographies qui ont été analysées de façon centralisée et en aveugle des traitements.

Cette étude confirme l'efficacité à un an du benfluorex en association aux sulfamides sur le contrôle glycémique, avec une meilleure efficacité de la pioglitazone sur l'équilibre glycémique mais une efficacité supérieure du benfluorex sur le profil lipidique (triglycérides, cholestérol LDL) et sans prise de poids.

Les résultats échocardiographiques de l'étude REGULATE, disponibles lors de l'été 2009, ont montré pour leur part :

- que 51 % des patients diabétiques présentaient à l'inclusion, et donc avant la mise en route du traitement par benfluorex ou pioglitazone, des altérations morphologiques valvulaires sans retentissement clinique hémodynamique, et que 84 % présentaient déjà des anomalies valvulaires fonctionnelles (régurgitations de grade 1 dans la majorité des cas) ;
- une incidence des modifications valvulaires fonctionnelles (de grade 1, non symptomatiques), plus importante sous benfluorex que sous pioglitazone (26 % vs 10 %,  $p < 0,0001$ ), essentiellement chez des malades ayant des anomalies pré-existantes. Des régurgitations incidentes de grade  $>1$  ont été détectées chez 2 malades sous benfluorex (0,7 %) et 3 malades sous pioglitazone (1 %). Quant aux altérations morphologiques nouvellement observées, elles ont concerné 8 malades du groupe benfluorex et 4 du groupe pioglitazone.

Ces résultats disponibles et validés par les experts de l'étude (en septembre 2009), ont été communiqués à l'AFSSAPS (à la Commission Nationale de Pharmacovigilance), dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque du benfluorex. Parallèlement sont apparus les résultats d'études rétrospectives de type pharmaco-épidémiologique, notamment celle de la CNAM (4), aboutissant, sur la base d'hypothèses d'imputations et d'extrapolations, à partir de données des années 2006 à 2008, au calcul d'un risque relatif de valvulopathie de 2,9 chez les malades diabétiques traités par benfluorex.

Bien que les principes actifs de Mediator® et d'Isomeride® soient différents, tant en termes de structures chimiques que d'effets biologiques (en pharmacologie et en clinique) ou en termes de métabolisme, l'existence d'un métabolite commun entre la fenfluramine et le benfluorex avait conduit sur décision de l'AFSSAPS, dès 1998, à rechercher la possible émergence d'hypertensions artérielles pulmonaires et de valvulopathies. Cette surveillance n'a pas objectivé de risque d'hypertension artérielle pulmonaire lié au benfluorex, comme le confirment, depuis cette date, différents rapports de la Commission Nationale de Pharmacovigilance et les conclusions de l'AFSSAPS. Et toujours selon les Autorités compétentes « il n'y a pas eu de signal d'alerte significatif de valvulopathies avant fin 2008-début 2009 » (5).

Dans ce nouveau et récent contexte de signal avéré, la réévaluation du ratio bénéfice/risque a conduit l'AFSSAPS à suspendre en novembre 2009 l'AMM des spécialités contenant du benfluorex (Mediator® ainsi que 2 génériques mis sur le marché en octobre 2009). Nous avons pris acte de cette décision.

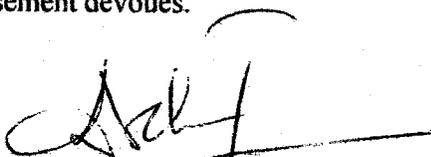
Depuis quelques jours, apparaissent dans les médias des chiffres issus, d'une part d'un complément d'études de la CNAM reposant toujours sur des hypothèses concernant les causes de décès, l'imputation, le calcul du nombre de malades exposés à Mediator® à partir de données recueillies entre 2006 et juillet 2010, et d'autre part sur des extrapolations, aboutissant à un nombre de 500 décès « attribuables au benfluorex » en conséquence de valvulopathies, entre 1976 et 2009. A ce jour nous ne disposons toujours pas des rapports des études pharmaco-épidémiologiques ni des précisions nécessaires pour expliquer les calculs réalisés, en l'absence de tout chiffre comparable disponible à ce jour dans les bases de données de pharmacovigilance.

Pour ce qui est de la conduite à tenir aujourd'hui, chez les patients qui ont été traités par Mediator®, elle a été définie dès 2009 par l'AFSSAPS, et précisée ultérieurement par la Société Française de Cardiologie : il est recommandé aux patients de consulter leur médecin traitant pour rechercher une éventuelle symptomatologie fonctionnelle compatible avec une valvulopathie, ou un souffle à l'auscultation. Et si le médecin constate des éléments cliniques évocateurs d'une valvulopathie, il lui appartient d'adresser son patient à un cardiologue qui jugera de l'utilité de pratiquer une échocardiographie.

Pour plus de précisions, nous vous suggérons de vous rendre sur les sites internet (6) de l'AFSSAPS et/ou de la Société Française de Cardiologie, où vous pourrez trouver des éléments complémentaires d'information, utiles dans le cadre de la conduite à tenir face aux malades qui pourraient s'adresser à vous.

Notre Département de l'Information Scientifique et Médicale (Tél. 01 55 72 60 00) se tient à votre disposition pour vous fournir les informations complémentaires, ou la bibliographie, et toute l'aide dont vous auriez besoin.

En espérant vous avoir apporté des précisions utiles, nous vous prions de croire, Cher Confrère, à l'assurance de nos sentiments respectueusement dévoués.



Dr Denys SCHUTZ

*Références :*

- 1 : S. Del Prato, D.W. Erkelens, M. Leutenegger ; *Acta Diabetol*, 2003 ; 40:20-27  
"Six-month efficacy of benfluorex vs. placebo or metformin in diet-failed type 2 diabetic patients"
- 2 : Ph. Moulin, M. André, H. Alawi, L. C. Dos Santos, A. K. Khalid, D. Koev, R. Moore, V. Serban, B. Picandet, M. Francillard ; *Diabetes Care*, 2006 ; 29:515-520  
"Efficacy of Benfluorex in Combination With Sulfonylurea in Type 2 Diabetic Patients - An 18-week, randomized, double-blind study"
- 3 : Ph. Moulin, M. André, H. Alawi, L. C. Dos Santos, A. K. Khalid, D. Koev, R. Moore, V. Serban, B. Picandet, M. Francillard ; *Diabetes Care*, 2006 ; 29:515-520  
"Efficacy of Benfluorex in Combination With Sulfonylurea in Type 2 Diabetic Patients - An 18-week, randomized, double-blind study"
- 4 : A. Weill, M. Paita, Ph. Tuppin, JP. Fagot, A. Neumann, D. Simon, Ph. Ricordeau, JL. Montastruc, H. Allemand ; *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2010 ; DOI:10.1002/pds.2044
- 5 : AFSSAPS : Mediator® (chlorhydrate de benfluorex) – Point d'information – 16 nov. 2010  
[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)
6. Portails informatiques :  
AFSSAPS : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)  
Société Française de Cardiologie : [www.cardio-sf.org](http://www.cardio-sf.org)