

## RAPPORT D'EXPERTISE (version n°6)

**Suivi National**

**Enquête officielle**

**Point**

MEDIATOR®

BENFLUOREX® Mylan et BENFLUOREX® Qualimed  
(Benfluorex)

LABORATOIRES SERVIER ET QUALIMED/MYLAN

<b>Date d'ouverture du Suivi national/Enquête/Point</b>	<b>15/02/2011</b>
<b>CRPV rapporteur</b>	<b>CRPV Paris-HEGP</b>
<b>Nom de l'expert rapporteur</b>	
<b>Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)</b>	
<b>CRPV Relecteur</b>	
<b>Nom de l'expert relecteur</b>	
<b>Nom du ou des laboratoires/Date d'envoi au(x) laboratoire(s)</b>	<b>SERVIER, QUALIMED/MYLAN</b>
<b>Date(s) de la dernière présentation en CTPV</b>	<b>17/11/2015</b>

## I/ Introduction

Généralités sur la ou les spécialités concernées par le suivi (cf. tableau)

	<b>PRINCEPS</b>	<b>GENERIQUE</b> <i>Si concerné</i>
<b>Nom commercial</b>	MEDIATOR	BENFLUOREX QUALIMED, BENFLUOREX MYLAN
<b>DCI</b>	BENFLUOREX	
<b>Forme pharmaceutique et dosage</b>	Comprimés enrobés, 150 mg	
<b>Classe pharmacologique</b>	ATC : autres antidiabétiques, insulines exclues (A10BX06)	
<b>Indication(s)</b>	Adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale	
<b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>	Liste I	
<b>Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)</b>		
<b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>	Servier	Mylan/Qualimed
<b>Date d'obtention de l'AMM</b>	16/07/1974	Mylan : 10/03/2008 Qualimed : 26/03/2008
<b>Date de commercialisation en France</b>	19/08/1976	Mylan : 06/10/2009
<b>Date de retrait en France</b>	30/11/2009	
<b>Pays commercialisant la (les) spécialité(s)</b>	aucun actuellement	

## II/ Généralités sur MEDIATOR® (benfluorex)

Voir rapports précédents

## III/ Historique/Contexte/Objectifs

Voir rapports précédents et ci-après les résumés des rapports.

## RESUME

Le suivi des hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) rapportées en France avec le benfluorex a été confié au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de l'HEGP.

Ont été analysés les cas recueillis jusqu'au 30/04/2011 par les laboratoires Servier, Mylan et Qualimed et les CRPV impliquant le benfluorex pour lesquels les effets indésirables « hypertension pulmonaire » ou « hypertension artérielle pulmonaire » étaient codés (avec ou sans valvulopathie associée).

220 cas d'hypertension pulmonaire (HTP) avec ou sans valvulopathie associée étaient rapportés au 30/04/2011 après exposition au benfluorex. Les résultats d'un cathétérisme cardiaque droit sont disponibles dans 95 dossiers (43%). L'hypertension pulmonaire n'est pas confirmée dans 6 dossiers et 13 dossiers sont insuffisamment documentés. Le diagnostic d'HTP précapillaire est retenu dans 56 cas, et post-capillaire dans 20 cas. Parmi ces 76 cas, 8 décès (10.5%) sont dénombrés : 7 patients présentant une HTP précapillaire et le dernier une HTP postcapillaire. 25 HTAP sont recensées sans autre condition associée que la prise d'anorexigènes, dont 12 patients uniquement exposés au benfluorex. Le taux de notification des HTAP impliquant uniquement le benfluorex est estimé entre 1,7 et 4,5 cas d'HTAP pour 1 million de patients traités ou entre 1,6 et 2,4 cas d'HTAP pour 1 million de patients-années selon les données d'exposition (incidence annuelle spontanée des HTAP de 2 cas / million d'habitants). Concernant l'évolution, 4 patients présentant une HTAP « d'allure idiopathique » sont décédés ; 2 d'entre eux n'auraient été exposés qu'au benfluorex.

La mauvaise documentation des dossiers transmis au système de pharmacovigilance grève la qualité de cette analyse. La poursuite du suivi est nécessaire pour affiner le nombre de cas et leur classification en documentant les dossiers. Le suivi permettra également d'obtenir des informations sur l'évolution des patients atteints. Il est indispensable de réconcilier les données avec celles du centre national de référence et/ou des centres de compétence. Enfin ce rapport met en exergue l'importance de la déclaration en temps réel et documentée des effets indésirables médicamenteux. Ceci est particulièrement prégnant pour les effets indésirables rares et graves, très spécifiques pris en charge dans des services hautement spécialisés.

## Second rapport bilan des cas rapportés au cours du premier semestre de 2012

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 30 juin 2012, 124 nouveaux cas codés comme hypertension pulmonaire par les CRPV (54 cas) ou les laboratoires Servier (70 cas) ont été analysés, sans expertise par un pneumologue. Aucun cas n'a été transmis par les laboratoires Mylan/Qualimed qui ont reçu 26 cas via l'ONIAM sans hypertension pulmonaire ou sans précision sur l'effet indésirable.

A noter que pendant ce premier semestre 2012, deux cas faisant partie des 15 cas non encore déclarés par le centre national de référence et/ou les centres de compétence ont été transmis aux CRPV ( sans résultats du cathétérisme cardiaque droit et avec détail du KTCD = HTAP). Parmi les données réconciliées en juillet 2011 par l'Afssaps et le centre national de référence, il reste donc encore 13 cas du réseau national des hypertensions pulmonaires non notifiés au système national de pharmacovigilance.

**RESUME :** Au 31/12/2011, le système national de pharmacovigilance avait recueilli un total de 450 cas, dont 196 cas confirmés d'hypertension pulmonaire (HTP) sous benfluorex, correspondant à 95 cas d'HTP précapillaire et 68 cas d'HTP postcapillaire (les 33 autres cas étant insuffisamment documentés pour déterminer le type d'HTP). La comparaison des dates de diagnostic et des dates de déclaration au système national de pharmacovigilance fait apparaître un retard important de déclaration de ces effets indésirables. 13 décès sont recensés parmi ces 163 cas d'HTP (8%) soit 10,5% des HTP précapillaires (10 cas d'évolution fatale) et 4,4% des HTP postcapillaires (3 cas d'évolution fatale). Parmi les 95 cas d'HTP précapillaire, sont dénombrés 17 cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) isolée chez des patients uniquement exposés au benfluorex. Le taux de notification d'HTAP sous benfluorex est estimé entre 2,5 et 6,4 cas pour 1 million de patients traités ou entre 2,3 et 3,4 cas pour 1 million de patients-années, pour une incidence annuelle spontanée estimée à 2,4 cas par million d'habitants en France. A ces 17 cas peuvent être ajoutés les 8 cas supplémentaires recensés par le réseau des centres de compétence et a priori non encore déclarés au système national de pharmacovigilance. Ce bilan confirme l'existence d'HTAP imputables au benfluorex. La poursuite du suivi est nécessaire pour estimer le nombre de cas d'HTAP après exposition au benfluorex. La bonne documentation des déclarations par les cliniciens et les CRPV est indispensable. Le suivi de l'évolution clinique de ces patients exposés au benfluorex et ayant développé une hypertension pulmonaire doit être réalisé par les cliniciens des centres de compétence et du centre de référence.

Quatrième rapport, troisième présentation en Comité technique de pharmacovigilance le 17/11/2015

**Introduction :** Dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance sur les hypertensions pulmonaires (HTP) rapportées avec le benfluorex confié en février 2011 au centre de pharmacovigilance (CRPV) Paris-HEGP, un premier rapport a été présenté lors du comité technique de pharmacovigilance le 28/06/2011 et portait sur les cas recueillis depuis la commercialisation du benfluorex en 1976 jusqu'au 30/04/2011. Un second bilan a été réalisé jusqu'au 31/12/2011 et présenté au comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 11/09/2012. Pour ces deux rapports, l'ensemble des cas avaient été revus par un pneumologue présent au CTPV du 11/09/2012. Une première mise à jour des données sans expertise des cas par un pneumologue avait été réalisée jusqu'au 30/06/2012. Lors d'une réunion tenue le 13/04/2015, l'ANSM a demandé au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de l'HEGP de réaliser une nouvelle mise à jour des cas d'hypertension pulmonaire rapportés sous benfluorex au système national de pharmacovigilance.

**Méthodes :** les cas d'HTP recueillis du 1<sup>er</sup> juillet 2012 au 31 mars 2015 par les CRPV et les laboratoires pharmaceutiques ayant commercialisé le benfluorex (Servier, Qualimed/Mylan) ont été analysés.

**Principaux résultats et discussion :** Entre le 01/07/2012 et le 31/03/2015, le système national de pharmacovigilance a recueilli un total de 699 cas codés en HTP. La notion de réalisation d'un KTCD n'est retrouvée que dans 189 dossiers de pharmacovigilance avec 59 cas notifiés aux CRPV (78.7% des cas CRPV), 129 cas transmis par les laboratoires Servier (20.7% des cas Servier), 1 par les laboratoires Mylan/Qualimed. Le détail des résultats du cathétérisme cardiaque droit permet de classer 49 cas en hypertension artérielle pulmonaire précapillaire (HTAP) avec 3 cas d'évolution fatale et 45 cas d'HTP post-capillaire ou mixte (7 cas d'évolution fatale). Sur cette période, parmi le nombre total de cas déclarés, la proportion des cas d'HTAP avec résultats détaillés du cathétérisme cardiaque droit diminue : 21% lors du premier bilan contre 7% actuellement. Néanmoins les caractéristiques des cas rapportés restent similaires au cours du temps, même si on note pour ce dernier bilan une diminution des antécédents d'exposition à un autre anorexigène (18% versus 35% lors du bilan fin 2011). Sur cette période, la comparaison des dates de diagnostic et des dates de déclaration au système national de pharmacovigilance montre la persistance d'un retard à la notification des 49 cas

d'HTAP confirmée. Depuis le début du suivi, une diminution des diagnostics et de la notification des cas est observée par rapport à 2011 ; néanmoins, de 2012 à 2014 de nouveaux cas ont été diagnostiqués (entre 8 et 13 cas selon l'année) et notifiés (entre 15 et 21 cas selon l'année). Pour les HTP postcapillaires et mixtes, la proportion des cas validés diminue également (6,4% versus 15.1% lors du bilan jusqu'en fin 2011). Le sexe ratio diminue avec augmentation de la proportion d'hommes alors que la répartition des indications reste similaire (anorexigène dans 33% versus 38% lors du bilan au 31/12/2011) et sans variation des antécédents d'exposition à un autre anorexigène (31.1% versus 32.4%). Dans les deux types d'atteinte (HTAP et HTP postcapillaire ou mixte), les moyennes des PAPm et des PAPO du premier bilan au 31/12/2011 et de la mise à jour des données en 2015 ont été comparées par un test de Student et les résultats ne retrouvent pas de différence significative.

Conclusions et propositions : Des cas d'hypertension pulmonaire chez des patients ayant été exposés au benfluorex continuent à être diagnostiqués et déclarés spontanément au système national de pharmacovigilance. Ainsi, 1,5 cas d'HTAP précapillaire confirmée par le détail du cathétérisme cardiaque droit ont été déclarés par mois sur la dernière période du suivi de pharmacovigilance allant de juillet 2012 à fin mars 2015, ce qui est logique par rapport au délai médian de diagnostic d'environ de 9 ans retrouvé sur l'ensemble du suivi. Globalement, les caractéristiques des cas rapportés lors de ce suivi semblent superposables à celles des cas précédemment rapportés. Il existe néanmoins une nette diminution de la proportion de nombre de cas documentés exploitables, notamment pour les cas transmis par les laboratoires. Pour le critère de définition d'une hypertension pulmonaire, qui nécessite la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit, 78.7% des cas CRPV mentionnent cet item contre seulement 20.7% des cas transmis par les laboratoires Servier. Ces données,- persistance de la notification de cas d'HTP,- long délai de diagnostic,- problème de codage des cas par les laboratoires, nous incitent à proposer la poursuite du suivi de pharmacovigilance selon des modalités différentes. Nous souhaitons une transmission des cas par les laboratoires uniquement après recherche dans le commentaire de la réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit pour cibler les cas d'intérêt, et avec précision sur l'âge avec la date de naissance.

➤ *Contexte du présent rapport :*

Transmission début 2020 de nouveaux cas d'hypertension pulmonaire sous benfluorex par des centres de Pharmacovigilance. La mise à jour de l'enquête est donc apparue nécessaire. Le contexte a été rappelé lors d'une réunion qui a eu lieu le 28/09/2020 entre l'ANSM (DP2 Cardio) et le CRPV de l'HEGP. En voici le relevé de décision et de suivi :

*« Les centres de compétence régionaux de prise en charge de l'HTP ont initié, à la demande du centre national de référence, un travail de revue des cas d'HTP médicamenteuses liées à la prise de benfluorex recensés dans le registre français de HTP.*

*Ce travail, initié il y a un an et demi et présenté aux journées du réseau qui se sont tenues le 9 et 10 janvier 2020, conduit chaque centre de compétence à transférer les cas qui lui ont été déclarés mais qu'il n'avait pas encore transmis, au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.*

*Dans ce contexte, le Directeur Général de l'ANSM et le Coordinateur du Centre de référence de l'HTAP ont adressé un courrier en février 2020 aux centres de compétence régionaux du réseau français de prise en charge de l'HTP et au réseau des CRPV afin que cette opération soit exhaustive et qu'elle soit réalisée si possible avant le 1<sup>er</sup> avril 2020.*

*De plus, le DG de l'ANSM a souhaité que l'enquête de pharmacovigilance menée par le CRPV de l'HEGP sur les HTAP associées au benfluorex soit relancée pour mise à jour, avec les données recueillies depuis le dernier rapport. Les résultats de cette enquête feront l'objet d'une transmission pour information aux centres HTAP. »*

➤ *Objectifs de cette mise à jour :*

Présenter une mise à jour du suivi de Pharmacovigilance avec le bilan des cas d'hypertension pulmonaire sous benfluorex notifiés au système national de pharmacovigilance entre le 01/04/2015 et le 30/09/2020.

#### **IV/ Méthodes**

Période de mise à jour des données : du 01/04/2015 au 30/09/2020.

Origine des cas : interrogation de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) qui regroupe tous les cas saisis par les CRPV. L'interrogation de la BNPV a été réalisée par l'ANSM (voir rapports précédents) qui a transmis par mail les données suivantes : fiches denses et tableau Excel de la SMQ large Hypertension Pulmonaire du 01/04/2015 au 30/09/2020 ; tous les cas benfluorex ont également été transmis (voir annexe 1

Les cas de laboratoires pharmaceutiques Servier et Mylan/Qualimed ont également été inclus. Afin de simplifier la lecture, l'analyse et l'inclusion des cas des laboratoires dans cette nouvelle enquête, compte tenu des modalités de codage et de transmission des cas d'htp (voir rapport précédent résultats, page 7), il a été explicitement demandé aux laboratoires de ne transmettre que les cas qui ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit (voir en annexe courrier

Définition des cas : Selon les recommandations européennes publiées en 2009 [1], l'hypertension pulmonaire (HTP) est définie par une augmentation permanente de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm)  $\geq 25$  mmHg au repos évaluée lors d'un cathétérisme cardiaque droit (KTCD).

L'hypertension est précapillaire si la PAPO  $\leq 15$  mmHg (pression artérielle pulmonaire occluse ou pression capillaire pulmonaire), avec un débit cardiaque normal ou diminué. L'hypertension est postcapillaire si la PAPO  $> 15$  mmHg.

Pour chaque observation codée comme hypertension pulmonaire ou hypertension artérielle pulmonaire, il a donc été recherché si un KTCD a été réalisé pour confirmer et classer l'HTP, avec lecture de la fiche transmise, recherche des résultats chiffrés du ou des KTCD, puis classification de l'HTP, enfin, en cas d'HTP précapillaire et recherche du bilan étiologique.

Les dossiers ont ainsi été classés comme suit

- Absence d'HTP (pas de KTCD retrouvé) ou HTP non caractérisée (réalisation d'un KTCD mentionné mais sans résultats chiffrés)
- HTP mixte
- HTP post capillaire
- HTP avec autre cause évidente
- HTP précapillaire

Enfin, une recherche bibliographique dans la base Pubmed a été effectuée.

## V/ Résultats

Entre le 1<sup>er</sup> Avril 2015 et le 31 Septembre 2020,

- Au total, 218 cas ont été enregistrés par les CRPV dans la BNPV
  - Pour le SOC "Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales" l'interrogation de la BNPV retrouve 72 cas des CRPV
  - La SMQ large "HTAP " recense un total de 122 cas des CRPV
- Les laboratoires Mylan/Qualimed ont transmis un total de 9 cas avec la SMQ large dont un cas avec KTCD ;
- Les laboratoires Servier ont transmis un total de 54 cas avec KTCD.

Soit au total 185 cas revus, leur répartition est présentée ci-dessous

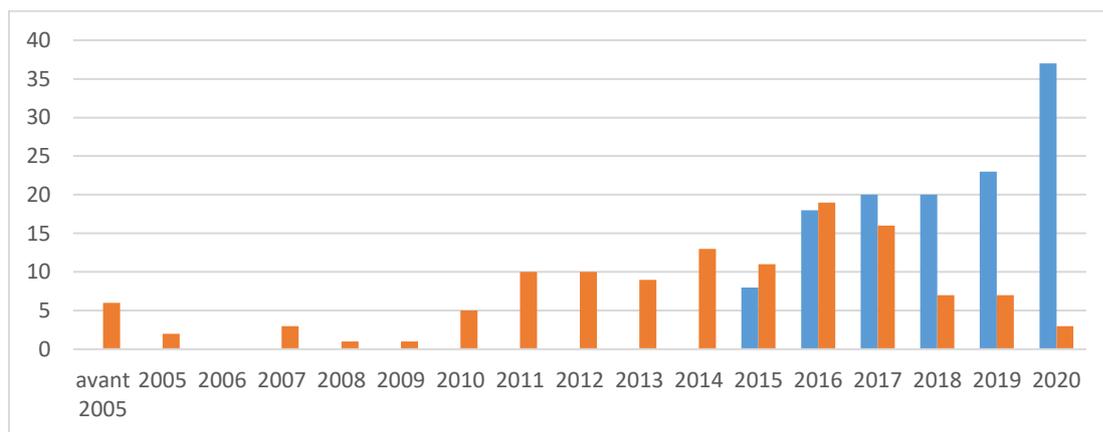
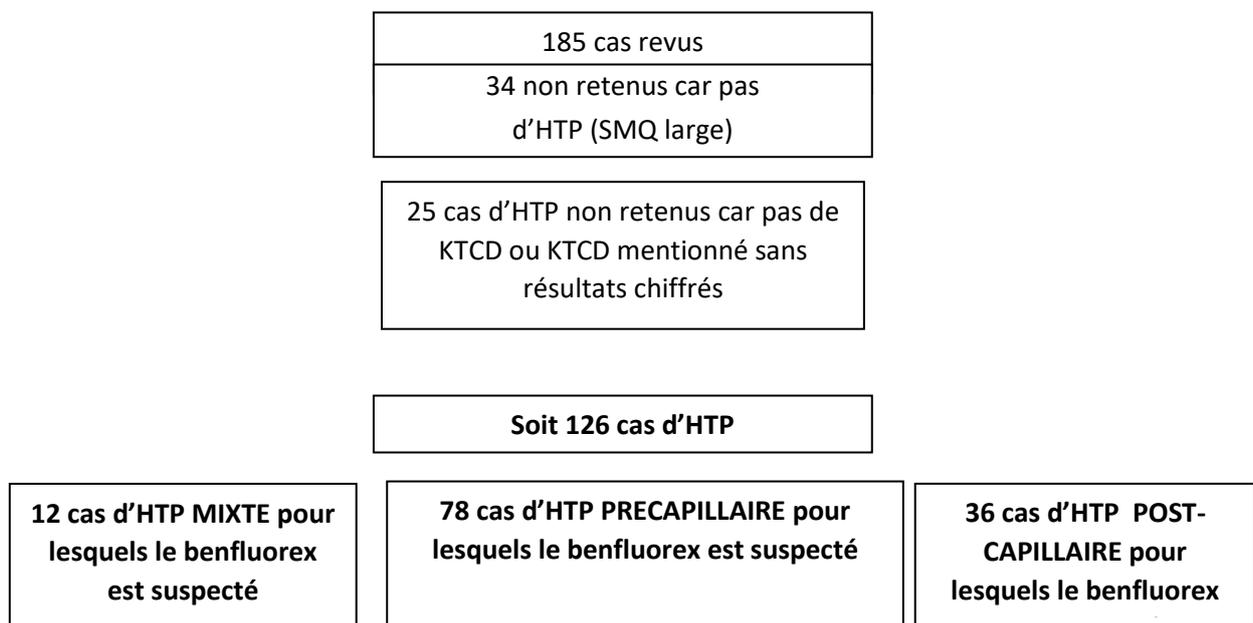


Figure 1 : Comparaison des dates de diagnostic et de notification pour les 126 cas d'HTAP recensés sur la période 01/04/2015 au 31/09/2020 (en orange date du KTCD diagnostique et en bleu date de déclaration).

Le délai médian de déclaration est de 38 mois ([1 – 208]).

## Caractéristiques des 78 cas d'HTP pré capillaire

Nombre total de cas d'hypertension pulmonaire déclarés et retenus	126
Nombre de cas d'HTAP pré-capillaire (% des cas déclarés)	78 (62%)
Sex ratio F/M	1.5
Age (médiane, ans [min-max])	66 [28-81]
ATCD, n (%)	
HTA	41 (52.5%)
Diabète	35 (44.9%)
Dyslipidémie	20 (25.6%)
SAS	13 (16.6%)
Indications, n(%)	Connue dans 37 cas/78
-Anorexigène	15
-Diabète/Sd métabolique	18
-Dyslipidémie	3
ATCD d'exposition à un anorexigène	15 cas
Durée de traitement par benfluorex (médiane, mois [min-max])	Connue dans 70 cas 48 [2-300]
Délai du diagnostic après début de l'exposition (médiane, mois [min-max])	190 [70-421]
Paramètres hémodynamiques du KTCD	
POD en mmHg	9 ± 8 (1-27)
PAPm en mmHg	44 ± 11 (27-80)
PAPO en mmHg	9 ± 3.5 (2-16)
IC en L/min/m <sup>2</sup>	2.6 ± 1 (1.5 – 4.7)

Ces 78 dossiers viennent des laboratoires (n=18 soit 23% des cas) ou des CRPV (n=60 soit 77% des cas) d'HTP pré capillaire.

Un bilan étiologique de l'HTP est disponible et dans 40 cas, il est négatif (**soit 51% des HTP pré capillaires**) avec en particulier une imagerie pulmonaire, des EFR, un bilan cardiaque, un bilan auto-immun voire des éléments cliniques éliminant une maladie de système. Tous ces patients ont des traitements spécifiques de l'HTP. A noter qu'au sein de ces 40 cas, la prise d'un autre anorexigène est mentionné dans 9 cas.

Le contexte clinique ou le bilan étiologique retrouve une autre cause possible dans 15 cas (histiocytose, Sd myéloprolifératif, amylose, sarcoïdose, ou d'autres médicaments tels que l'interféron, chimiothérapie anticancéreuse, dérivés de l'ergot)

Enfin, dans 24 cas, le bilan est insuffisant ou non précisé pour conclure quant à d'autres causes possible d'HTP.

Tous ces patients sont pris en charge pour l'HTP ; on dispose parfois du suivi de ces patients, en particulier lorsque la déclaration est postérieure au diagnostic. Quatre sont inscrits sur liste de transplantation et huit patients sont décédés.

## Caractéristiques des 48 cas d'HTP post capillaire et mixte

Nombre total de cas d'hypertension pulmonaire déclarés et retenus	126
Nombre de cas d'HTAP pré-capillaire (% des cas déclarés)	48 (38%)
Sex ratio F/M	2
Age (médiane, ans [min-max])	63 [42-86]
ATCD, n (%)	
HTA	17 (35.4%)
Diabète	19 (39.5%)
Dyslipidémie	9 (18.75%)
SAS	7 (14.6%)
Indications, n(%)	Connue dans 18 cas/48
-Anorexigène	7
-Diabète/Sd métabolique	10
-Dyslipidémie	1
ATCD d'exposition à un anorexigène	8 cas
Durée de traitement par benfluorex (médiane, mois [min-max])	Connue dans 44 cas 49 [3-312]
Délai du diagnostic après début de l'exposition (médiane, mois [min-max])	Connu dans 30 cas 122.7 [16.5-345.7]
Paramètres hémodynamiques du KTCD	
POD en mmHg	12.6 ± 4.5 (5-20)
PAPm en mmHg	40 ± 10 (21-60)
PAPO en mmHg	20.8 ± 4 (8-29)
IC en L/min/m <sup>2</sup>	2.9 ± 0.9 (1.9 – 3.9)

Ces 48 dossiers viennent des laboratoires (n=29 soit 60.5% des cas) ou des CRPV (n=19 soit 39.5% des cas d'HTP post capillaire), ce qui traduit le fait qu'il s'agit en majorité de cas d'HTP post capillaires (n=36) avec une atteinte cardiaque mentionnée (valvulopathie).

Concernant la prise en charge des 36 cas d'HTP post capillaire, on retrouve une valvulopathie dans 30 cas avec prise en charge chirurgicale dans 32 cas : 9 patients ont eu un double remplacement valvulaire (6 cas valve aortique et mitrale et 3 cas valve mitral et tricuspide) et 13 patients ont eu une chirurgie valvulaire simple (9 valve mitrale ; 4 valves aortique). Pour les autres 6 patients, on retrouve une autre cause dans deux cas (sclérodermie, un cas, post-embolique, un cas) et ces 6 patients ont une prise en charge médicale. Parmi les patients de cette série, 5 sont décédés dont 2 après chirurgie.

Pour les 12 cas d'HTP mixte, aucun bilan n'est disponible pour 4 cas ; on retrouve une autre cause possible associée dans 5 cas (Atteinte respiratoire associée, dermatomyosite, apnée du sommeil, post-embolique) ; enfin, dans 3 cas aucune autre cause n'est retrouvée. Un patient est décédé (cause non précisée).

**Recherche bibliographique**, dans la base Pubmed, avec les mots clés Benfluorex, pulmonary hypertension, on retrouve 17 articles dont 3 publiés depuis mars 2015

*Cambon D, Leclercq F. Clinical and echographic characteristics of patients exposed to fenfluramin or its derivatives: Results of a prospective, single-centre, observational study. Arch Cardiovasc Dis. 2015 Mar;108(3):172-80.. PMID: 25754908.* Etude française monocentrique (Montpellier) sur 95 patients admis en soins intensifs entre 07/2011 et 02/2012.

*Baufreton C, Bruneval P, Rousselet MC, Ennezat PV, Fouquet O, Giraud R, Banfi C. Fatal postoperative systemic pulmonary hypertension in benfluorex-induced valvular heart disease surgery: A case report. Medicine (Baltimore). 2017 Jan;96(2):e4985.* Ce cas est inclus dans le suivi (numéro S17002152, HTP post capillaire)

*McGee M, Whitehead N, Martin J, Collins N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. Clin Toxicol (Phila). 2018 Sep;56(9):801-809. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29508628 (non disponible en intégralité).* Article de revue sur les HTP médicamenteuses, qui cite le benfluorex parmi les anorexigènes.

## **VI/ Conclusion et discussion**

Concernant la réalisation de cette enquête, le fait de demander expressément aux laboratoires de ne transmettre que les cas ayant un résultat de cathétérisme cardiaque droit a grandement allégé la charge de travail du centre rapporteur puisque moins de cas ont été transmis, en particulier par le laboratoire Servier.

Plusieurs points doivent être soulignés :

- On note pour cette enquête officielle française, la transmissions de documents en anglais (rapport du laboratoire Mylan en anglais ; et certaines fiches CIOMS du laboratoire Servier) ;
- Par ailleurs, pour les narratifs des cas du laboratoire Servier, la lecture et l'analyse sont toujours difficiles avec une saisie chronologique de tous les évènements, symptômes et examens ce qui ne facilite pas la recherche des informations cruciales qui sont éparées dans le verbatim (date de début des symptômes, date du cathétérisme cardiaque, bilan étiologique et prise en charge). Enfin, il a été nécessaire de demander les dates de naissance de tous les cas transmis afin de vérifier l'absence de doublon avec les cas des centres de Pharmacovigilance.
- Concernant les cas émanant des centres de Pharmacovigilance, certains ont été exclus de l'analyse car les données chiffrées n'étaient pas disponibles dans le commentaire et n'ont pas pu être demandées compte tenu de l'actualité. On ne retrouve pas de saisie homogène de ces cas, que ce soit pour le choix du terme (hypertension pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire), la description des données du cathétérisme cardiaque, le bilan étiologique, alors qu'il s'agit d'une thématique connue des centres depuis plus de 20 ans.

Un résultat crucial de cette mise à jour de l'enquête est le fait que les 53 cas du laboratoire Servier (moins un cas publié) proviennent de l'ONIAM ce qui sous-entend que ces cas n'ont pas été déclarés en temps réel par le réseau des HTP, tendance déjà présente dans tous les rapports précédents. Mais cela signifie que l'ONIAM n'a pas associé le dépôt d'un dossier d'effet indésirable médicamenteux d'une déclaration systématique au réseau national de Pharmacovigilance.

En conclusion, la prise en compte des cas de cette pathologie très rare qu'est l'hypertension artérielle pulmonaire, cas possiblement liés à la prise de benfluorex, par le système national de pharmacovigilance est un échec. En effet, depuis la fin de la commercialisation du benfluorex, fin 2009 il n'a en effet pas été possible d'avoir systématiquement ces déclarations de manière prospective, et cela concerne en particulier plus de 50 dossiers déposés à l'ONIAM. Ceci est d'autant plus incompréhensible que le diagnostic de cette maladie repose sur un réseau de centres de référence et de compétences pour l'hypertension artérielle pulmonaire qui est informé depuis 1995 de la problématique des hypertensions artérielles pulmonaires médicamenteuses. Ce dysfonctionnement est d'autant plus regrettable que ce réseau a bénéficié d'un financement spécifique de l'ANSM.

## ANNEXES

---

Transmission des données de l'ANSM par mail le 12/10/2020

Voici ci-joint les résultats de l'interrogation de la BNPV en relation avec les critères suivants :

### **Requête 1 :**

1. Type de cas : Pas de restriction ;
2. Date de saisie de la V0 entre le 01/04/2015 et le 30/09/2020 ;
3. Substance : BENFLUOREX ;
4. Imputabilité OMS : Suspect/Interaction ;
5. Gravité : Cas graves et non graves ;
6. Effets : Pas de restriction ;
7. Population : Pas de restriction.

Au total, **218 cas** ont été identifiés.

### **Requête 2 :**

1. Type de cas : Pas de restriction ;
2. Date de saisie de la V0 entre le 01/04/2015 et le 30/09/2020 ;
3. Substance : BENFLUOREX ;
4. Imputabilité OMS : Suspect/Interaction ;
5. Gravité : Cas graves et non graves ;
6. Effets : PTs appartenant à la SMQ large Hypertension Pulmonaire ;
7. Population : Pas de restriction.

Au total, **122 cas** ont été identifiés.

### **Requête 3 :**

1. Type de cas : Pas de restriction ;
2. Date de saisie de la V0 entre le 01/01/2020 et le 30/09/2020 ;
3. Substance : '%DEX%FENFLURAMINE%' (DEXFENFLURAMINE ou DEXTROFENFLURAMINE) ;
4. Imputabilité OMS : Suspect/Interaction ;
5. Gravité : Cas graves et non graves ;
6. Effets : Pas de restriction ;
7. Population : Pas de restriction.

Au total, **15 cas** ont été identifiés.

### **Requête 4 :**

1. Type de cas : Pas de restriction ;
2. Date de saisie de la V0 entre le 01/01/2020 et le 30/09/2020 ;
3. Substance : '%DEXFENFLURAMINE%' ;
4. Imputabilité OMS : Suspect/Interaction ;
5. Gravité : Cas graves et non graves ;
6. Effets : Pas de restriction ;
7. Population : Pas de restriction.

Aucun cas identifié.

Les fichiers Line-Listing et Fiches Denses des cas sont joints au mail.

---

[Redacted text block]

---

[Redacted text block]