

ANNEXE I
LISTE REPRENANT LES NOMS DES MÉDICAMENT, LES TITULAIRES
D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ, LES FORMES PHARMACEUTIQUES,
LES DOSAGES, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES ET LES TAILLES D'EMBALLAGE DANS LES ÉTATS MEMBRES

Médicaments contenant de la dexfenfluramine avec autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Voie d'administration	Conditionnement primaire/ taille de l'emballage
Autriche	Servier Pharma GmbH Mariahilfer Str. 20/5 A-1070 Wien	Isomeride	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Belgique	Servier Benelux 57, Boulevard International B-1070 Bruxelles	Isomeride	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Danemark	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine France	Isomeride	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60 180
Finlande	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine France	Isomeride	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
France	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine	Isomeride	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 20 40 60 80 120
France	Laboratoires Servier 22, rue Garnier Neuilly Sur Seine F-92200	Dexfenfluramine Servier	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 20 40 60 80 120
France	Laboratoires Servier	Glypolix	capsule	15 mg	orale	plaquette

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Voie d'administration	Conditionnement primaire/ taille de l'emballage
	22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine					thermoformée 20 40 60 80 120
Allemagne	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine France	Isomeride	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Grèce	Servier Hellas 181 Syngrou Avenue 17121 NEA Smyrni Athens	Isomeran	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Irlande	Servier Laboratories Irlande Ltd. AMEV House Temple Road Blackrock Co. Dublin	Adifax	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Italie	I.F.B. Stroder SrL Via di Ripoli, 207 IT-50126 Firenze	Glypolix	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Italie	Servier Italia SpA Via degli Aldobrendeschi 107 IT-00163 Roma	Isomeride	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Voie d'administration	Conditionnement primaire/ taille de l'emballage
Luxembourg	Les laboratoires Servier 6, Place des Pléiades FR-92415 Courbevoie Cedex France	Isomeride	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Portugal	Teravix Av. António Augusto de Aguiar, 128 PT-1050 Lisboa	Isomeride	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Portugal	Socofar Av. António Augusto de Aguiar, 128 PT-1050 Lisboa	Obedial	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Espagne	Servier SA Avda de los Madroños 33 ES-28043 Madrid	Dipondal	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Pays-Bas	Servier Nederland BV Postbus 672 NL-2300 AR Leiden Pays-Bas	Isomeride, capsules 15 mg	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Royaume-Uni	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine France	Adifax	capsule	15 mg	orale	plaquette thermoformée 60

Médicaments contenant de la fenfluramine avec autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Voie d'administration	Conditionnement primaire/ taille de l'emballage
Belgique	Eutherapie Benelux S.A. 57, Boulevard International B-1070 Bruxelles	Ponderal	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 100
Belgique	Eutherapie Benelux S.A. 57, Boulevard International B-1070 Bruxelles	Ponderal Unicaps	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30
Belgique	Servier Benelux 57, Boulevard International B-1070 Bruxelles	Fentrateretard	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 20
Danemark	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine France	Ponderal	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 40 120
Danemark	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine France	Ponderal Retard	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 20 60
Finlande	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine France	Ponderal	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 40 120
Finlande	Laboratoires Servier	Ponderal Retard	Capsule à libération	60 mg	orale	plaquette

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Voie d'administration	Conditionnement primaire/ taille de l'emballage
	22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine France		modifiée			thermoformée 20 60
France	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine	Ponderal	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 40
France	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine	Ponderal longue action	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 10 20 30 40 50 60
France	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine	Fenfluramine Servier	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 30 40 100
France	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine	fenfluramine à action prolongée Servier	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 10 20 30 40 50 60
Allemagne	Laboratoires Servier 22, rue Garnier	Ponderax	comprimé enrobé	20 mg	orale	plaquette thermoformée

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Voie d'administration	Conditionnement primaire/ taille de l'emballage
	F-92200 Neuilly Sur Seine France					30 120
Allemagne	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine France	Ponderax Retard	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30 120
Allemagne	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine France	Realitor	capsule à libération prolongée	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30
Grèce	Servier Hellas 181 Syngrou Avenue 17121 NEA Smyrni Athens	Ponderal	capsule à libération contrôlée	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30
Irlande	Servier Laboratories Irlande Ltd. AMEV House Temple Road Blackrock Co. Dublin	Ponderax	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 100
Irlande	Servier Laboratories Irlande Ltd. Amev House Temple Road Blackrock Co. Dublin	Ponderax PA Capsules	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30
Italie	I.F.B. Stroder SrL Via di Ripoli, 207 IT-50126 Firenze	Dimafen	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 60

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Voie d'administration	Conditionnement primaire/ taille de l'emballage
Italie	I.F.B. Stroder SrL Via di Ripoli, 207 IT-50126 Firenze	Dimafen Ritardo	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30
Italie	Laboratoires Servier 22, rue Garnier F-92200 Neuilly Sur Seine France	Ponderal	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Italie	Servier Italia SpA Via degli Aldobrendeschi 107 IT-00163 Roma	Ponderal Retard	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30
Italie	Valeas SpA Via Vallisneri 10 Milano	Pesos	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Italie	Valeas SpA Via Vallisneri 10 Milano	Pesos Ritardo	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30
Luxembourg	Les laboratoires Servier 6, Place des Pléiades FR-92415 Courbevoie Cedex France	Fentrate Retard	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 20
Luxembourg	Les laboratoires Servier 6, Place des Pléiades FR-92415 Courbevoie Cedex France	Ponderal Unicaps 60 mg	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Voie d'administration	Conditionnement primaire/ taille de l'emballage
Luxembourg	Les laboratoires Servier 6, Place des Pleiades FR-92415 Courbevoie Cedex France	Ponderal 20 mg	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 100
Portugal	Teravix Av. António Augusto de Aguiar, 128 PT-1050 Lisboa	Miniphage	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 40
Portugal	Teravix Av. António Augusto de Aguiar, 128 PT-1050 Lisboa	Miniphage retard	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30
Espagne	Danval S.A. Avda de los Madroños 33 ES-28043 Madrid	Ponderal	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 25
Espagne	Danval SA Avda de los Madroños 33 ES-28043 Madrid	Ponderal retard	comprimé enrobé	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30
Pays-Bas	Centrafarm Services BV Postbus 289 NL-4870 AG Etten-Leur	Fenfluramine HCl CF 20 mg, tabletten	comprimé	20 mg	orale	flacon polypropylène 15 50 90

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Forme pharmaceutique	Dosage	Voie d'administration	Conditionnement primaire/ taille de l'emballage
						100 200 500 1000
Pays-Bas	Servier Nederland BV Postbus 672 NL-2300 AR Leiden	Ponderal, tabletten 20 mg	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 90
Pays-Bas	Servier Nederland BV Postbus 672 NL-2300 AR Leiden	Ponderal retard, capsules met gereguleerde afgifte 60 mg	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 30
Royaume-Uni	Servier Lab. Ltd Fulmer Hall Windermill Road Fulmer Slough Berkshire SL3 6HH	Ponderax PA Caps	capsule	60 mg	orale	plaquette thermoformée 60
Royaume-Uni	Servier Lab. Ltd Fulmer Hall Windermill Road Fulmer Slough Berkshire SL3 6HH	Ponderax tablets	comprimé	20 mg	orale	plaquette thermoformée 100

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DU RETRAIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES PRÉSENTÉES PAR L'EMEA

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA DEXFENFLURAMINE ET DE LA FENFLURAMINE

Le 22 octobre 1997, plusieurs États membres ayant notifié à l'EMEA la suspension des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine sur leur territoire à la suite de notifications de valvulopathies cardiaques, la question a été soumise au CSP conformément à l'article 15a de la directive 75/319/CEE du Conseil, telle que modifiée.

SÉCURITÉ

Les deux principaux problèmes de sécurité examinés concernaient l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et les valvulopathies cardiaques dans les conditions normales d'utilisation.

Hypertension artérielle pulmonaire primitive

Observations issues de la notification spontanée

Tous les cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez des patients exposés à la dexfenfluramine ou à la fenfluramine ont été examinés (rapports reçus avant le 31 décembre 1998).

À la date du 1er janvier 1995 (base de l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité de la dexfenfluramine et de la fenfluramine dans la saisine antérieure conformément à l'article 12 de la directive 75/319 du Conseil), 158 cas d'HTAP avaient été enregistrés dans le monde, et en particulier en Europe, en tant qu'effets indésirables possiblement liés au médicament. Depuis cette date et jusqu'au 31 décembre 1998, 212 nouveaux cas ont été enregistrés, pour la plupart aux États-Unis. Sur l'ensemble des 370 cas d'HTAP signalés, 105 ont été classés comme HTAPP. En ce qui concerne les autres cas, l'information recueillie n'a pas permis de classification plus précise.

Les estimations de l'incidence fondées sur les observations d'effets indésirables rapportées aux États-Unis (1/301 000 mois de traitement) et dans l'Union Européenne (1/375 000 mois de traitement) sont globalement très similaires. Il faut toutefois noter qu'aux États-Unis la plupart des cas d'HTAP ont été rapportés après la mise sur le marché de la dexfenfluramine (juin 1996). Il est probable qu'avant cette date, le nombre de cas rapportés ait été largement inférieur à la réalité. L'estimation de l'incidence est par conséquent probablement assez imprécise.

Données pharmacoépidémiologiques

En mars 1995, le rapport de l'étude internationale sur l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (*International Primary Pulmonary Hypertension Study*, ou IPPHS) a confirmé que la prise d'anorexigènes est étroitement associée à une augmentation du risque d'hypertension pulmonaire primitive (HTAPP). Des facteurs de risques spécifiques qui augmentent le risque d'hypertension pulmonaire primitive ont été identifiés, y compris un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ et une exposition cumulée de plus de 3 mois. Ce risque a été soigneusement évalué au cours de la procédure de saisine antérieure conformément à l'article 12 et s'est traduit par les modifications du résumé des caractéristiques du produit tel qu'il a été adopté par le CSP.

D'après les résultats de l'étude IPPHS, l'incidence annuelle estimée de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la population générale est d'environ 1-2 cas pour 1 000 000 de personnes et le risque de développer une HTAPP est multiplié par 30 lors d'une exposition de plus de trois mois à des anorexigènes.

Le rapport final de l'étude « IPPHS » a pris en compte tous les agents anorexigènes dans leur ensemble les fenfluramines en représentant la vaste majorité. Les résultats concernant les seuls dérivés de la fenfluramine ont depuis lors été rapportés dans la correspondance spécialisée (New England

Journal of Medicine du 11 février 1999). L'odds-ratio pour l'association entre les dérivés de la fenfluramine et la survenue d'une HTAPP a été estimé à 6,3 (IC à 95% : 2,5 à 15,6).

Plusieurs questions (dont certaines ont fait l'objet d'une publication) ont été soulevées au sein de la communauté scientifique concernant l'étude « IPPHS » et ont été présentées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché durant la procédure d'appel. Toutefois, le CSP a réévalué l'étude « IPPHS » à la lumière des arguments présentés et a considéré qu'ils ne remettaient pas en cause les conclusions de l'étude. C'est pourquoi le CSP a conclu que les preuves en faveur d'une relation causale entre la prise d'agents anorexigènes et la survenue d'une HTAPP restent valides.

Valvulopathies cardiaques

Observations issues de la notification spontanée

La fréquence des valvulopathies cardiaques rapportées et confirmées par un examen échocardiographique varie de manière importante d'un pays à l'autre, la fréquence la plus élevée étant observée aux Etats-Unis (1/41 000 mois de traitement ; 1/1 396 000 dans l'UE).

Les caractéristiques principales des valvulopathies cardiaques rapportées sont les suivantes : les patients, essentiellement des femmes, avaient généralement suivi un traitement par une association d'anorexigènes pendant une durée moyenne de 5 mois au moment du diagnostic. Il s'agissait principalement d'une insuffisance aortique symptomatique dans au moins 50 % des cas.

Données épidémiologiques

En plus des trois études publiées dans le *New England Journal of Medicine* (Jick *et al*, 1998, Weissman *et al*, 1998, Khan *et al*, 1998) qui ont fait l'objet d'un débat approfondi, une analyse extensive des autres études disponibles a été effectuée. Il faut noter que certaines de ces études n'étaient disponibles que sous la forme de résumés.

Les études épidémiologiques peuvent être regroupées comme suit :

- Études ne suggérant pas une association entre la dexfenfluramine ou la fenfluramine et une cardiopathie valvulaire
Hepp (1998), Biro (1998) et Davidoff (1998) ont effectué des études échocardiographiques comparatives qui n'ont révélé aucune différence entre les patients exposés ou non. Toutefois, ces études n'étaient pas effectuées en aveugle (Hepp et Biro, inconnu pour l'étude de Davidoff) et/ou incluaient des patients traités pendant moins de 3 mois.
- Études suggérant une association entre la dexfenfluramine ou la fenfluramine et une cardiopathie valvulaire
Parmi celles-ci :
 - l'étude de Jick (1998) a montré une augmentation des valvulopathies cardiaques symptomatiques associée au traitement par la dexfenfluramine ou par la fenfluramine dans une étude de population ;
 - certaines études échocardiographiques ont révélé une association entre l'usage de dexfenfluramine ou de fenfluramine et l'apparition d'une régurgitation valvulaire cardiaque (Khan, 1998, Weissman 1998, Gardin, 1998, Ryan, 1998, l'étude de Khan portant sur des patients diabétiques) ;
 - certaines études ont montré une association positive entre le risque et la durée du traitement (Jick, 1998, Gardin, 1998, Ryan Wyeth-Ayerst, 1999, étude initiale de la FDA, Gross, 1998, Ryan, 1998) ;
 - certaines études ont montré une association positive entre le risque et la posologie (Gross, 1998, Li, 1998).

L'augmentation des effets en fonction de la dose et de la durée du traitement va dans le sens d'une relation causale. Ceci pourrait expliquer pourquoi dans certaines études à court terme, aucune anomalie valvulaire n'a été observée ou du moins aucune anomalie d'un degré de gravité suffisant selon les critères de jugement de la FDA. Une autre explication possible pour la discordance entre les études pourrait être la variabilité de l'évaluation de l'importance de la régurgitation valvulaire.

Des données provenant de la notification spontanée et d'études épidémiologiques (Jick et al 1998, Khan et al 1998, Weissman et al 1998, Hepp 1998, Biro & Kustas 1998, Gardin 1998, Shively 1998, Davidoff 1998, Ryan T et al 1999, Kahn et al 1998, Ryan et al 1998, Wee et al 1998, Don Michael et al 1998, Initial FDA Study, Rasmussen et al 1997, Orlandi et al 1998, Gross et al 1998, Griffen & Anchors 1998, Sander et al 1998, Fisher & Rudin 1998, Bowen et al 1998, Fowles et al 1998, Marinella & Berettoni 1997, Prate et al 1992, Evrard 1990, Caccitolo et al 1998, Bowen et al 1997, Li et al 1998, Malak et al 1998, Blackburn et al 1998, Cannistra et al 1997, Cannistra et al 1998, Phinney et al 1998, Khan et al 1998) indiquent une association entre la prise de la dexfenfluramine et la fenfluramine et l'apparition de valvulopathies cardiaques, essentiellement d'anomalies de la valve aortique.

Des données récentes liées aux valvulopathies cardiaques ont été présentées sous la forme de résumés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché. Ces résumés concluent que les anomalies valvulaires rapportées en association avec la prise d'anorexigènes peuvent régresser et ne pas être associés à des complications cliniques sévères. Toutefois, ces données très limitées ne permettent pas de tirer des conclusions claires.

Conclusion générale sur les valvulopathies cardiaques

Les cas rapportés montrent que :

- ces valvulopathies cardiaques sont potentiellement graves et nécessitent parfois une intervention chirurgicale ;
- bien qu'aucune augmentation de l'incidence des endocardites infectieuses n'ait été signalée jusqu'à présent, ce risque ne peut être écarté même chez les patients asymptomatiques ;
- on ne dispose pas de données définitives sur l'évolution clinique (aggravation ou régression) de ces valvulopathies cardiaques.

Les études épidémiologiques montrent que :

- les études comparatives les plus convaincantes vont dans le sens d'une association entre la dexfenfluramine et la fenfluramine et l'apparition de valvulopathies cardiaques ;
- il est vraisemblable que cette association est de nature causale, ce qui est étayé par des effets dépendants de la dose et de la durée du traitement suggérés par quelques études ;
- l'augmentation de la prévalence des valvulopathies cardiaques pourrait être faible lorsque la durée du traitement est courte, par exemple inférieure à 3 mois. Ces résultats pourraient expliquer le petit nombre de cas rapportés en Europe,
- cette association existe dans le cas de la dexfenfluramine ou la fenfluramine administrées seules. On ne sait pas si une association à d'autres anorexigènes augmente le risque. Certaines données confortent cette hypothèse mais elles sont d'interprétation difficile compte tenu de la plus longue durée de traitement en cas d'association ;
- les conséquences cliniques de ces valvulopathies cardiaques ne peuvent être précisément établies. En particulier, le risque d'endocardite infectieuse reste inconnu.

Bien qu'une relation de causalité n'ait pas été étayée et en dépit des grandes variations dans les fréquences de notifications de valvulopathies cardiaques en association à la dexfenfluramine et la fenfluramine, le CSP a conclu que les données provenant de la notification spontanée et d'un grand nombre d'études épidémiologiques indiquent qu'il existe un risque de valvulopathies cardiaques chez les patients traités par la dexfenfluramine et la fenfluramine.

EFFICACITÉ

Compte tenu de l'ensemble des données disponibles en matière d'efficacité, on peut conclure ce qui suit :

- la dexfenfluramine et la fenfluramine, en association avec un régime alimentaire hypocalorique, induisent une perte de poids plus importante qu'avec un placebo. L'effet moyen (différence entre les patients sous traitement et sous placebo) est modeste, n'excédant jamais une perte de poids de 3 à 4 kg quelle que soit la durée. Cependant, dans l'étude INDEX d'une durée d'une année utilisant la dexfenfluramine, les résultats ont été plus convaincants lorsque l'on a pris en compte les répondeurs, c'est-à-dire les patients perdant au moins 10 % de leur poids initial, ce qui est considéré comme une perte de poids cliniquement significative à l'égard des facteurs de risque. Le pourcentage de répondeurs était presque le double dans le groupe traité par la dexfenfluramine par rapport au groupe sous placebo ;
- le maintien d'une perte de poids à long terme a été montré avec la dexfenfluramine ou la fenfluramine pendant une année de traitement ;
- la perte de poids n'était pas accompagnée de modification du comportement ;
- la perte de poids n'a pas modifié la répartition des graisses, qui est un facteur de risque cardiovasculaire reconnu ;
- les effets sur des facteurs de risques métaboliques n'étaient pas plus importants que ceux liés à la perte de poids et n'ont pas pu être attribués à la dexfenfluramine ou la fenfluramine seules ;
- une reprise du poids a été observée dès l'arrêt du traitement.

L'objectif du traitement de l'obésité est d'atteindre une perte de poids durable et significative sur le plan clinique, susceptible de diminuer les facteurs de risques cardiovasculaires et d'autres facteurs de risque connus ainsi que la morbidité et la mortalité qui leur sont associées. Un tel objectif ne peut être atteint que par un traitement à long terme. Cette observation, fondée sur l'accumulation des connaissances scientifiques acquises au cours de ces dernières années, est exprimée dans les recommandations médicales en vigueur. Ainsi, l'efficacité thérapeutique limitée de la dexfenfluramine et de la fenfluramine doit-elle être jugée à la lumière de leurs profils de sécurité.

ANALYSE DE LA SÉCURITÉ ET DE L'EFFICACITÉ

Après avoir examiné les motifs du recours soumis par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché et l'ensemble des données disponibles, le CSP en est arrivé aux conclusions suivantes sur la sécurité et l'efficacité globales :

En ce qui concerne la sécurité, outre le risque bien connu d'hypertension artérielle pulmonaire primitive qui a été pleinement pris en compte dans la décision de la Commission européenne du 9 décembre 1996, les données pharmacoépidémiologiques et les observations issues de la notification spontanée apportent des preuves en faveur d'une association entre la dexfenfluramine ou la fenfluramine et l'apparition de valvulopathies cardiaques, principalement d'anomalies de la valve aortique.

Quant à l'efficacité, la dexfenfluramine et la fenfluramine peuvent être considérées comme apportant des bénéfices relativement modestes dans le traitement de l'obésité sur une année de traitement. Étant donné que l'objectif du traitement de l'obésité doit être la réduction des facteurs de risques cardiovasculaires cliniquement importants, la morbidité et la mortalité, les effets de la dexfenfluramine et de la fenfluramine sur ces critères ne sont pas clairs et vraisemblablement peu substantiels.

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont déclaré dans leur exposé écrit des motifs du recours qu'il n'y avait pas de preuves soutenant la négativité du rapport bénéfice-risque pour la fenfluramine et la dexfenfluramine. Ce point de vue a été modifié durant l'audition lors de la réunion du CSP en juillet 1999 lorsque les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont accepté que le rapport bénéfice-risque de la dexfenfluramine et de la fenfluramine soit actuellement négatif et ont proposé de maintenir la suspension de l'utilisation de ces substances jusqu'à ce que de nouvelles informations deviennent disponibles. Toutefois, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché n'ont pas présenté de données susceptibles de justifier la révision de l'avis du CSP. Par ailleurs, les

titulaires de l'autorisation de mise sur le marché n'ont pas proposé de précautions supplémentaires qui permettraient de traiter les problèmes de sécurité des valvulopathies cardiaques.

C'est pourquoi, compte tenu de leur profil de sécurité et de leur efficacité thérapeutique limitée, le CSP a considéré que le rapport bénéfice/risque de la dexfenfluramine et de la fenfluramine est défavorable et a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine.

MOTIFS DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

En avril 1999

- le Comité a examiné les motifs de la saisine effectuée conformément à l'article 15a de la directive 75/319/CEE du Conseil telle que modifiée, pour les médicaments contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine ;

- le Comité a estimé que la sécurité des médicaments contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine pose des problèmes particuliers liés au risque d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et de valvulopathies cardiaques et, par conséquent, que le profil de sécurité des médicaments contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine n'est pas acceptable dans des conditions normales d'emploi ;

- le Comité a estimé que, compte tenu des objectifs du traitement de l'obésité, l'efficacité thérapeutique des médicaments contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine est limitée puisque l'effet de la perte de poids sur la diminution des risques cardiovasculaires et des autres facteurs de risque connus ne peut être atteint que par un traitement à long terme ;

- le Comité a par conséquent considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine n'est pas favorable et il est parvenu à la conclusion que ces médicaments ne devraient pas être sur le marché, et que les autorisations de mise sur le marché les concernant devraient ainsi être retirées.

En mai 1999, les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont fait appel de l'avis du CSP. Le CSP a examiné les motifs du recours et a entendu les explications orales des titulaires des autorisations de mise sur le marché lors de sa réunion de juillet 1999. Le CSP a adopté un avis final le 31 août 1999, maintenant sa recommandation de retirer les autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine et la révision de l'annexe I de son avis du 22 avril 1999.

En conséquence, l'EMEA a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la dexfenfluramine et de la fenfluramine.