BENFLUOREX ET RETRAIT D'INDICATION : UNE DEMI-MESURE LAMENTABLE

Ville - Hôpital

Nom de spécialité	Principales modifications
MEDIATOR° comprimés benfluorex Séc. soc. 65 % et collect. Liste I Servier	<p>Nouveau libellé des indications (texte restreint) :</p> <p>« adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale » (1).</p> <p>Auparavant, le RCP comportait aussi l'indication : « adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies », et la mention : « l'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée » (2).</p> <p>Nouveau libellé des effets indésirables (texte ajouté) :</p> <p>« confusion, troubles des fonctions cognitives : désorientation temporo-spatiale, troubles du comportement : agitation, délire, troubles de la perception, hallucinations (très rare) » (1).</p>

Le *benfluorex*, un amphétaminique dérivé de la *fenfluramine*, est commercialisé en France depuis plus de 30 ans malgré une balance bénéfices-risques nettement défavorable : pas de données probantes en terme de morbidité, et des effets indésirables graves (hypertensions artérielles pulmonaires, valvulopathies, troubles neuropsychiatriques) (3,4,5).

En 2007, la Commission de pharmacovigilance de l'Afssaps a encore examiné des données sur le *benfluorex* pour en réévaluer la balance bénéfices-risques (6). Et les seules mesures prises par l'Afssaps ont été des modifications du RCP de Mediator°, avec notamment le retrait de l'indication dans les hypertriglycéridémies. Que d'énergie dépensée inutilement et de temps perdu, temps durant lequel les patients restent exposés aux effets indésirables du *benfluorex* (5).

Toujours selon la Commission de pharmacovigilance, les ventes de *benfluorex* ont essentiellement lieu en France (88 % des ventes) (6). Environ 6 millions de boîtes de Mediator° ont été remboursées en 2006 par la Caisse nationale d'Assurance maladie (CNAM) (7).

En Espagne, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du *benfluorex* a été retirée en 2003 sur demande de la firme (8). En Italie, le renouvellement d'AMM n'a pas été demandé par la firme (6).

Et en France, c'est pour quand ? Combien de victimes d'effets indésirables faut-il encore pour prendre les bonnes décisions ?

- 1- Afssaps "RCP-Mediator" 25 juillet 2007 : 5 pages.
- 2- "Mediator". In : "Dictionnaire Vidal", Vidal, Issy-les-Moulineaux 2007 : 1306-1307.
- 3- Prescrire Rédaction "benfluorex-Mediator". Benfluorex antidiabétique? *Rev Prescrire* 1997 ; 17 (173) : 326-328.
- 4- Prescrire Rédaction "Benfluorex-Mediator". Benfluorex pour quoi faire? *Rev Prescrire* 1997 ; 17 (179) : 807-809.
- 5- Prescrire Rédaction "Benfluorex : hypertensions artérielles pulmonaires" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (273) : 427.
- 6- Afssaps "Commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 27 mars 2007" : 20 pages.
- 7- Caisse nationale d'Assurance maladie "Médicam 2006". Site www.ameli.fr consulté le 12 septembre 2007.
- 8- Prescrire Rédaction "benfluorex interdit en Espagne" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (264) : 589.

SOLUMÉDROL° : RETRAIT D'INDICATION DANS LES TRAUMATISMES CRÂNIENS

Ville - Hôpital

Nom de spécialité	Principales modifications
SOLUMÉDROL° 20 mg, 40 mg, 120 mg lyophilisat pour solution injectable IV et IM méthylprednisolone Séc. soc. 65 % et collect. Liste I Pfizer	<p>Nouveau libellé des indications (texte restreint) :</p> <p>« corticothérapie générale (...) en cas d'impossibilité de la voie orale (...) affections nécessitant un effet thérapeutique rapide : allergiques (œdème de Quincke, choc anaphylactique), infectieuses (fièvre typhoïde, laryngite striduleuse chez l'enfant), neurologiques (œdème cérébral (tumeurs, abcès à toxoplasme)), ORL (dyspnée laryngée) » (1).</p> <p>Auparavant, figurait aussi dans le RCP l'indication « œdème cérébral de l'hématome sous dural » (2).</p> <p>Cette restriction d'indication fait suite aux résultats d'un essai randomisé en double aveugle, <i>méthylprednisolone</i> versus placebo, chez 10 008 patients atteints d'un traumatisme crânien (3,4,5). Selon les résultats, le pourcentage de décès, 14 jours et 6 mois après le traumatisme, a été statistiquement supérieur dans le groupe <i>méthylprednisolone</i> par rapport au groupe placebo (21,1 % versus 17,9 % à 14 jours ; 25,7 % versus 22,3 % à 6 mois) (a)(3,4).</p> <p>Compte tenu de la surmortalité observée dans le groupe <i>méthylprednisolone</i>, la restriction d'indication est cohérente.</p>

a- Cet essai est détaillé dans la réf. 3.

- 1- Afssaps "RCP-Solumédrol 20 mg + 40 mg + 120 mg" 15 juin 2006 : 20 pages au total.
- 2- "Solumédrol" 20 mg, 40 mg, 120 mg". In : "Dictionnaire Vidal" Vidal, Issy-les-Moulineaux 2006 : 1919-1920.
- 3- Prescrire Rédaction "Traumatismes crâniens" *Rev Prescrire* 2005 ; 25 (261) : 378.
- 4- Crash trial collaborators "Final results of MRC Crash" *Lancet* 2005 ; 365 : 1957-1959.
- 5- Afssaps "Lettre aux professionnels de santé. Solumédrol : modifications du RCP" 24 novembre 2006 : 2 pages.

METOJECT° EN VILLE

● Une seringue préremplie de méthotrexate injectable, bienvenue pour éviter des manipulations à risques, est désormais commercialisée en ville.

Après avoir été disponible uniquement à l'hôpital, la gamme Metoject° (Nordic) à base de *méthotrexate* injectable est désormais commercialisée en ville (a). Il s'agit de seringues préremplies à 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, vendues aux prix respectifs de 17,95 €, 19,17 €, 21,99 €, 24,42 €, 28,39 € la seringue (1). La gamme Metoject°, commercialisée pour des indications en rhumatologie et en dermatologie (b), est remboursable à 65 % par la Sécurité sociale, agréée aux collectivités, et inscrite sur la liste I des substances vénéneuses (1,2).

Étant donné les risques liés à la manipulation d'un cytotoxique, tel le *méthotrexate*, la présentation en seringues préremplies est un progrès en termes de sécurité (c)(3). Cependant, les graduations imprimées sur le corps des seringues Metoject° sont brouillées par une étiquette mal positionnée (3). Un étiquetage plus adapté serait bienvenu, surtout pour un médicament destiné à être injecté par le patient lui-même.

©La revue Prescrire

a- Fin 2007, deux autres gammes à base de méthotrexate injectable sont disponibles en ville, sous forme de solution, sous le nom de Ledertrexate° et Méthotrexate Bellon°. Selon les RCP, Ledertrexate° est commercialisé pour des indications en cancérologie, et Méthotrexate Bellon° est commercialisé pour des indications en cancérologie, rhumatologie et dermatologie.

b- Les doses hebdomadaires de méthotrexate préconisées par le RCP de Metoject° vont de 7,5 mg à 25 mg par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée selon les indications (réf. 2). Selon la firme, interrogée par téléphone le 14 septembre 2007, le patient peut s'auto-administrer la solution. La boîte de Metoject° contient une aiguille uniquement pour l'administration en sous-cutanée.

c- En 2007, la Commission française de la transparence a finalement pris en compte l'avantage d'une seringue préremplie en terme de praticité et a conclu que « (...) Metoject apporte (...) une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate » (réf. 4).

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- "Arrêté du 12 juin 2007 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux" *Journal Officiel* du 19 juin 2007 : 10544-10545 + "avis relatifs aux taux" : 10565 + "avis relatif aux prix" : 10563 et 10565.
- 2- Afssaps "RCP-Metoject" 6 juin 2006 : 10 pages.
- 3- Prescrire Rédaction "Metoject° est-il plus qu'une simple copie de méthotrexate ?" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (281) : 235-236.
- 4- HAS-Commission de la transparence "Avis-Metoject" 10 mai 2006 + 14 mars 2007 : 16 pages au total.