

Il benfluorex, una storia ignobile

una saga durata 33 anni

Tra i 500 e i 2.000 cittadini francesi sono morti (e molti di più si sono ammalati) di valvulopatia cardiaca in seguito all'assunzione tra il 1976 e il 2009 di benfluorex, un farmaco anoressizzante travestito da adiuvante glicometabolico per soggetti diabetici. La storia di come ciò sia potuto accadere è ignobile, come tutte le storie che fanno prevalere sul diritto alla salute delle persone gli interessi economici di qualcuno, in questo caso quelli dei laboratori Servier, secondo gruppo farmaceutico francese.

Between 500 and 2000 French citizens, mostly women, have died of heart valve disease (and many more had been sick) after taking benfluorex between 1976 and 2009: this is an anorectic drug in disguise as adjuvant glycometabolic drug for diabetics. This story is shameful as all cases where particular economic interests prevail over the right to health of citizens, in this case those of Servier Laboratories, the second largest pharmaceutical group in France.

G GIUSTETTO¹, P D'INCAU², A CONFORTI³

Il benfluorex

Il benfluorex è un derivato della fenfluramina ossia la N-(benzoyloxy-2-ethyl) norfenfluramine¹, un anoressizzante anfetaminico. Nonostante il nome stesso contenga il suffisso -orex (segmento chiave che per l'OMS definisce gli agenti anoressizzanti), è stato immesso in commercio con l'indicazione per il trattamento delle «iperlipidemie che non rispondono al trattamento dietetico» e come «coadiuvante nell'obesità associata ad alterazioni del metabolismo glicolipidico»²⁻⁶ (**box 1**). In realtà, da un punto di vista strettamente farmacologico non vi è praticamente differenza tra fenfluramina e benfluorex, poiché per entrambi il metabolita attivo è lo stesso: la norfenfluramina.

Da qui inizia la storia

Fin dall'inizio degli anni '80 case report e studi retrospettivi evidenziano una possibile correlazione tra l'uso della fenfluramina e l'ipertensione polmonare⁷⁻⁹. Si tratta di una malattia rara (incidenza di 1/500.000) e mortale, nella maggioranza dei casi è secondaria ad una patologia polmonare o cardiaca (valvolare). Nel 1995 lo studio IPPHS (Studio Internazionale sull'Ipertensione Polmonare Primaria), finanziato da Servier, conferma l'esistenza del rischio d'ipertensione polmonare in seguito all'assunzione di anoressizzanti, in particolare fenfluramina¹⁰. Nel 1997, fenfluramina viene ritirata dal commercio francese ed europeo assieme a dexfenfluramina, uno dei suoi due analoghi¹¹. L'altro analogo, benfluorex, rimane in commercio in Europa, tranne che in Svizzera, perché non aveva le indicazioni come anoressizzante nelle preparazioni galeniche, ma come specialità farmaceutica per la regolazione del metabolismo glicolipidico^{12,13}.

Benfluorex è un antidiabetico o un'amfetamina?

Dal 1995 il benfluorex, per via della sua potenziale pericolosità era ufficiosamente sotto inchiesta da parte dell'Agenzia francese di sicurezza sanitaria sui farmaci (Afssaps). L'inchiesta diventerà ufficiale nel 1998. In realtà la richiesta di ritiro dal mercato del benfluorex da parte dell'agenzia avrebbe potuto essere avanzata fin dal 1985 ma questo punto arriverà all'ordine del giorno del Comitato Nazionale di Farmacovigilanza francese (CNPV) solo nel 2006¹⁴.

Nel 1999 la Servier, sulla base di uno studio del diabetologo di Pisa, il prof. Del Prato, richiede di estendere l'indicazione di benfluorex non più come adiuvante ma come antidiabetico di prima linea paragonandone l'efficacia a quella di metformina¹⁵. Questa richiesta viene respinta. Sempre nel 1999 i due farmacologi del Ministero della Sanità italiano, Giuseppe Pimpinella e Renato Bertini Malgarini, sollecitano l'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA) circa il sospetto che «i pazienti trattati con benfluorex siano esposti a livelli potenzialmente tossici di norfenfluramina»¹⁶. Nello stesso anno vengono notificati in Francia un caso di valvulopatia aortica ed uno di ipertensione polmonare conseguenti all'assunzione di benfluorex¹⁶.

Nonostante ciò, i laboratori Servier, l'Afssaps e l'EMA (ma anche l'Agenzia Italiana) non reagiscono, nemmeno dopo la pubblicazione su *Circulation* nel 2000 di uno studio sull'associazione tra l'insorgenza della cardiopatia valvolare (VHD) e l'attivazione dei recettori 5HT_{2b} da parte dei metaboliti della fenfluramina, tra cui norfenfluramina¹⁷. In risposta, Servier nel 2001 propone all'Afssaps uno studio clinico, il *trial Regulate*, di confronto tra Mediator® e pioglitazone nei pazienti diabetici di tipo 2 della durata di 12 mesi.

Nel 2003 l'Agenzia spagnola segnala all'EMA un caso di valvulopatia¹⁸: il benfluorex viene ritirato dal mercato spagnolo e dobbiamo aspettare fino al 2004 per il ritiro dal mercato italiano. Nel 2004-2005 il protocollo dello studio *Regulate* viene discusso con le autorità regolatorie francesi¹⁹, mentre in Francia²⁰ continua la segnalazione di casi di valvulopatia (saranno circa 30 tra il 1998 ed il 2009)²¹.

Nel 2006 il prof. Moulin pubblica i risultati di un RCT, in doppio cieco verso placebo, finanziato da Servier. Da questo

1. MMG, Pino Torinese, Gruppo NoGraziePagoIo; 2. Farmacista, Dialogo sui Farmaci; 3. Farmacologa, Dipartimento di Medicina di Comunità e Sanità Pubblica, Università di Verona.

box 1

La cronistoria del Benfluorex

1976	1982	1997	1998	1999
La Servier (Francia) lo brevetta e lo immette nel mercato europeo, asiatico e sud americano con il nome di Mediator®	È reperibile in Italia come Medixal®	La Svizzera lo ritira dal mercato in conseguenza della revoca, avvenuta lo stesso anno, di fenfluramina, dexfenfluramina e analoghi	Inizia ad essere "ufficialmente" sotto osservazione da parte dell'agenzia del farmaco francese	Segnalazione in 2 pazienti di complicanze cardiovascolari correlate a benfluorex

studio viene dimostrata la superiorità di benfluorex rispetto al placebo nella riduzione dell'1% di emoglobina glicata (HbA_{1c}) in pazienti diabetici tipo 2 non sufficientemente controllati con sulfanilurea e in cui la metformina era controindicata o non tollerata²². In base a questi dati la Servier nel 2007 chiede all'Afssaps di approvare benfluorex nella terapia del diabete, richiesta rifiutata perché i dati a supporto erano inadeguati¹⁶.

Anzi, nell'aprile dello stesso anno, l'Afssaps revoca l'indicazione di benfluorex per l'iperlipidemia^{16,23}. Sempre nel 2006 il prof. Moulin inizia lo studio *Regulate*.

Nel 2009, la dott.ssa Franchon, una pneumologa bretone, pubblica 5 casi di grave ipertensione atriale polmonare (PHA) ed uno di malattia valvolare cardiaca in pazienti che avevano assunto benfluorex²⁴. La Franchon, in accordo con l'Afssaps avvia uno studio retrospettivo caso-controllo su 682 pazienti ricoverati nell'ospedale universitario di Brest (Francia) dal primo gennaio 2003 al 30 giugno del 2009. Nel 70% dei pazienti esposti a benfluorex è stata dimostrata **una forte associazione tra l'uso del farmaco e il rigurgito mitralico** (OR 40,4; IC 95% 9,7 - 168,3)²⁵.

A gennaio del 2009 il prof. Moulin pubblica un altro lavoro, sempre finanziato da Servier, relativo all'efficacia e alla sicurezza di benfluorex come terapia aggiuntiva nella riduzione dell'1% di HbA_{1c}. I soggetti trattati con benfluorex presentavano diabete tipo 2 ed erano in monoterapia con sulfanilurea ma avevano delle limitazioni d'uso per metformina²⁷. L'efficacia di benfluorex non viene dimostrata, infatti l'HbA_{1c} nei pazienti trattati rimane stabile dalla 18°-34° settimana (il periodo dello studio). Invece, si rileva una maggiore percentuale di effetti avversi considerati non gravi a livello dell'apparato gastrointestinale²⁶.

Alla fine di settembre 2009, l'Afssaps viene a conoscenza dei dati preliminari dello studio *Regulate*. Dagli esami ecocardiografici condotti su 847 pazienti dopo un anno di trattamento con benfluorex viene evidenziato **un aumento di anomalie valvolari funzionali** considerate banali, ma statisticamente significative, che si erano verificate circa tre volte di più nei pazienti in trattamento con benfluorex rispetto ai pazienti in trattamento con pioglitazone (26,5% vs 10,9%, p < 0,0001)^{27,28}. Sono state osservate anomalie valvolari morfologiche anche due volte più frequenti con benfluorex rispetto a pioglitazone (2,6% vs 1,3%, p < 0,264).

Ci vogliono 9 anni, dal 1999 al 2009, dalla proposta da parte di Servier di condurre lo studio *Regulate*, perché ne vengano descritti i dati preliminari, peraltro non ancora accessibili in una pubblicazione completa, citati solamente nel report dell'Afssaps e in un abstract di un poster^{27,28}.

Nel frattempo l'Afssaps riceve nel 2009 i risultati di uno studio di coorte retrospettivo su oltre 1 milione di diabetici di

età compresa tra i 40 e i 69 anni che avevano ricevuto almeno tre successive prescrizioni di un qualsiasi antidiabetico nel 2006²³. Dai dati viene rilevato come il rischio di una qualsiasi insufficienza valvolare cardiaca sia aumentato di 3 volte per i pazienti diabetici che avevano assunto benfluorex (RR 2,9; IC 95% 2,2-3,7; RR aggiustato 3,1; IC 95% 2,4-4,0).

Sulla base di questi risultati, il 30 novembre 2009 l'**Afssaps decide di sospendere Mediator® dal mercato francese**²⁸ e nel giugno del 2010, l'EMA decide finalmente di revocare l'autorizzazione al commercio in tutti gli Stati membri europei dei medicinali contenenti benfluorex⁴.

Quali conseguenze in 33 anni?

Tra i 500 e i 2.000 cittadini francesi, prevalentemente donne, sono morti (e molti di più si sono ammalati) di valvulopatia cardiaca in seguito all'assunzione tra il 1976 e il 2009 di benfluorex³⁰. Solo nel gennaio 2011 un'inchiesta del Ministro francese del lavoro e della sanità ha spiegato in un sorprendente rapporto di 260 pagine, come sia stato possibile autorizzare e mantenere in commercio per 33 anni un farmaco che fin dagli anni '90 avrebbe dovuto allertare le autorità di farmacovigilanza¹⁴. Da questo rapporto dell'*Inspection Générale des Affaires Sociales* (IGAS), di tutti coloro che sono stati coinvolti nello scandalo, pochi sono rimasti con una reputazione senza macchia. La Servier viene accusata di un marketing del farmaco "in contrasto con le sue proprietà mediche" e di una indebita lobbying sui regolatori e sulla comunità dei medici per garantire il successo della commercializzazione del suo prodotto^{14,16,30}. La mossa iniziale di Servier è stata quella di accreditare il benfluorex, a dispetto delle sue vere caratteristiche farmacologiche di anoressizzante, come farmaco adiuvante nella terapia dell'ipertrigliceridemia prima e del diabete nei soggetti in sovrappeso poi.

Afssaps è stata considerata "inspiegabilmente tollerante rispetto ad un farmaco senza un vero e proprio valore terapeutico". L'IGAS dipinge l'Agenzia del farmaco francese come "sovraccarica", "invischiata in ingombranti e complesse procedure legali" e "trattenuta dalla paura di un contenzioso". **I legami malsani tra industria e regolatori sono stati ritenuti i principali colpevoli della vicenda.**

Nel rapporto viene evidenziata una gestione "al contrario" del principio di precauzione, meglio definita come la "tiranania del principio di precauzione"¹⁴. In altre parole: "primum non nocere" riferito alle industrie farmaceutiche, salvo poi all'ultimo, quando si è rientrati dei costi (Servier riporta un guadagno sulle vendite annuali di Mediator® intorno a 20 milioni € all'anno)¹⁶ ritirare il farmaco. La salute del paziente quindi passa in secondo piano.

2003	2004	2007	2009	2010
La Spagna lo ritira dal mercato in seguito alla segnalazione di un caso di valvulopatia cardiaca	L'Italia lo ritira dal mercato	L'Afssaps revoca l'indicazione per l'iperlipidemia ma non per il diabete	La Francia ritira il Mediator® dal commercio. La Servier ritira il farmaco a livello mondiale	L'EMA ritira il benfluorex e tutte le sue specialità.

E i medici?

Certamente le analogie tra benfluorex e la fenfluramina erano ignote ai medici, che, forse con superficialità e influenzati dal marketing farmaceutico, ritenevano un peccato veniale prescrivere off-label un farmaco "regolatore del metabolismo nei pazienti diabetici" con un discreto effetto dimagrante a pazienti che diabetici non erano. Lo dimostrano le circa 80 sanzioni comminate nel 2000 dal Consiglio Nazionale dell'Ordine dei Medici per "scorretta prescrizione di Mediator® in assenza di indicazioni"³⁰. Dal 1997 in poi, benfluorex era l'unico superstite di una classe di farmaci, gli anoressizzanti, i cui componenti erano stati tolti dal commercio per i gravi effetti collaterali.

Va anche detto che La Revue Prescrire, la prima a lanciare un forte allarme nel 2003 e a richiedere il ritiro del farmaco nel 2005, già dal 1997 aveva sconsigliato l'uso di benfluorex sulla base della scarsa efficacia documentata e della scarsa conoscenza degli effetti collaterali^{31,32}.

Quali riflessioni?

Questa vicenda ha avuto una grande eco in Francia, ha scosso i vertici dell'Afssaps e portato ad un ripensamento del sistema di farmacovigilanza, minando il rapporto di fiducia tra cittadini e le autorità regolatorie del farmaco.

Nel nostro Paese se ne è parlato molto di meno, come se la vicenda riguardasse solo i nostri cugini d'oltralpe, dimenticando che benfluorex è stato ritirato in Italia solo nel 2004. Nel numero dell'edizione inglese di aprile 2011³³, la Revue Prescrire, che con perseveranza e ostinazione ha denunciato le ambiguità della vicenda benfluorex, pubblica le proposte elencate alla Conferenza Nazionale Francese sui farmaci, alla quale è stata invitata a partecipare. Sono 57 i punti che, mettendo al centro il paziente, propongono un profondo ripensamento nella gestione politica del farmaco, a partire dai criteri per gli studi registrativi fino a quelli su cui si deve basare un sistema di farmacovigilanza capace di tutelare i cittadini, sono solo "francesi", che dovrebbero fare riflettere anche a livello europeo, quindi italiano.

Trasparenza delle Agenzie regolatorie, accesso ai documenti riguardanti le loro decisioni e motivazioni, dichiarazione e verifica dei conflitti di interesse, sanzioni delle situazioni/comportamenti non conformi, dovrebbero essere i presupposti sui quali costruire una robusta e pro-attiva farmacovigilanza che incoraggi studi indipendenti post-marketing, coinvolga e informi medici, infermieri, farmacisti e cittadini.

Questi suggerimenti sono di rilevante interesse anche per la farmacovigilanza italiana, che potrebbe, utilizzando le sue strutture periferiche, trarne spunto per potenziare il ruolo

del responsabile di farmacovigilanza locale, dando maggiore enfasi al suo compito di mediatore tra i prescrittori e l'Agenzia regolatoria. Allo stesso tempo sarebbe utile promuovere i nuovi strumenti "on line" al fine di rendere maggiormente accessibili le informazioni sulla sicurezza dei farmaci alla rete dei prescrittori, a tutti i professionisti della salute e ai semplici consumatori³⁴.

Bibliografia

1. Mounié J et al. C R Seances Soc Biol Fil 1983; 177: 471-80.
2. Moulin P et al. Diabetes Care 2006; 29: 515-20.
3. Benfluorex. Micromedex Healthcare Series, 2011.
4. European Commission. http://english.prescrire.org/Docu/PDFs2010/decision_74148_en.pdf (accesso del 23.05.2011).
5. Benfluorex (Mediaval) REFI 7° Edizione 1993.
6. Benfluorex. Micromedex Healthcare Series, 2010.
7. Fraser NC. BMJ 1980; 280: 1595-8.
8. Roche N et al. Lancet 1992; 339: 436-7.
9. Brenot F et al. Br Heart J 1993; 70: 537-41.
10. Abenham L et al. N Engl J Med 1996; 335: 609-16.
11. Connolly HM et al. N Engl J Med 1997; 337: 581-8.
12. Prescrire Int 2000; 9: 211.
13. La Revue Prescrire 1999; 19: 66-7.
14. IGAS 2011. Enquête sur le MEDIATOR. Synthèse. www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Synthese_MEDIATOR.pdf (accesso del 24.05.2011).
15. Del Prato S et al. Acta Diabetol 2003; 40: 20-7.
16. Mullard A. Lancet 2011; 377: 890-2.
17. Rothman RB et al. Circulation 2000; 102: 2836-41.
18. Rafel Ribera J et al. Rev Esp Cardio 2003; 56: 215-6.
19. La Revue Prescrire 1997; 179: 807.
20. Noize P et al. Fundam Clin Pharmacol 2006; 20: 577-8.
21. Prescrire Int 2010; 19: 17.
22. Moulin P. et al. Diabetes Care 2006; 29: 515-20.
23. Weill A et al. Drug Saf 2010; 19: 1256-62.
24. Boutet K et al. Eur Respir J 2009; 33: 684-8.
25. Frachon I et al. PLoS One 2010; 5: e10128.
26. Moulin P et al. Diabetes Metab 2009; 35: 64-70.
27. Moulin P et al. Diabetes Metab 2010; 36: A76-A77.
28. Afssaps. Suspension de l'AMM des spécialités contenant du benfluorex (Mediator et génériques). <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/114000028/0000.pdf> (accesso del 23.05.2011).
29. Hill C et al. Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator®). La Presse Médicale [in press].
30. Par Laetitia C. Le Monde 2010; 18.
31. La Revue Prescrire 2003; 243: 677-9.
32. La Revue Prescrire 2005; 264: 589.
33. La Revue Prescrire 2011; 31: 304-6.
34. R Satolli. Focus farmacovigilanza 2011; 1.