



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

16 février 2011

**FONZYLANE 150 mg, comprimé pelliculé,**  
**Boite de 20 (Code CIP : 346 595-2)**

**Laboratoires CEPHALON FRANCE**

buflomédil (chlorhydrate de)  
Code ATC : C04AX20  
liste I

Date de l'AMM : FONZYLANE 150 mg : 05/12/1988

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

buflomédil (chlorhydrate de)

### 1.2. Indication remboursable

« Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade 2) »

### 1.3. Posologie

**En raison de la marge thérapeutique étroite du buflomédil, il est indispensable de mesurer la fonction rénale du patient et de respecter les posologies suivantes.**

#### « Fonction rénale normale:

300 mg à 600 mg par jour en au moins 2 prises. La posologie maximale recommandée ne doit pas dépasser 600 mg par jour.

#### Insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/mn\*):

La posologie maximale quotidienne doit être impérativement réduite de moitié, soit 1 comprimé à 150 mg matin et soir. Chez ces patients, la posologie maximale quotidienne ne doit pas dépasser 300 mg.

#### Mesure de la fonction rénale:

- mesure systématique de la créatinine sérique avant d'instaurer le traitement,
- calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft\*, notamment chez les sujets de plus de 65 ans et chez les sujets de poids inférieur à 50 kg (voir rubrique 4.4 du RCP).

*(\*) la valeur de la clairance de la créatinine, calculée à partir de la créatininémie et ajustée sur l'âge, le poids corporel et le sexe, selon la formule de Cockcroft par exemple, reflète correctement l'état de la fonction rénale chez ce type de patient:*

Chez l'homme : Cl <sub>cr</sub> =	$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0,814 \times \text{créatininémie}}$
Chez la femme : Cl <sub>cr</sub> =	$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0,814 \times \text{créatininémie}} \times 0,85$

(avec Cl<sub>cr</sub> exprimée en ml/min, l'âge des années, le poids en kg, la créatininémie en µmol). »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

C	: système cardiovasculaire
C04	: vasodilatateurs périphériques
C04A	: vasodilatateurs périphériques
C04AX	: autres vasodilatateurs périphériques
C04AX20	: buflomédil

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les vasodilatateurs périphériques (*SMR faible*) : PRAXILENE (naftidrofuryl) et génériques.

Ainsi que les spécialités à base de : Gingko biloba, ifenprofil, nicergoline, pentoxifylline, piribédil (*SMR insuffisant*).

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres médicaments indiqués chez les patients claudicants et notamment les anti-agrégants plaquettaires:

- PLAVIX (clopidogrel)
- TICLID (ticlopidine)
- PLETAL (cilostazol), non remboursé

## 3 - ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Le laboratoire a estimé qu'il n'y avait « pas lieu de soumettre de dossier pour la réévaluation du SMR » du buflomédil, notamment dans la mesure où il n'y avait pas de nouvelles données disponibles depuis le dernier renouvellement de son inscription en date du 4 octobre 2006.

#### 3.1.1. Rappel des données disponibles lors de la réévaluation des vasodilatateurs par la commission de la Transparence du 7 juin 2006

Les conclusions, pour l'indication « artériopathie des membres inférieurs de type II » étaient les suivantes :

Le buflomédil a fait l'objet de plusieurs essais contrôlés contre placebo sur des durées limitées. L'effectif total des patients inclus dans les essais a été d'environ 2300, effectif faible compte tenu de la fréquence de la pathologie et de la période de 30 ans de commercialisation du buflomédil.

Les études Trübestein<sup>1</sup>, Diamantopoulos<sup>2</sup>, Fonseca<sup>3</sup>, et LIMB Treadmill ont montré un effet symptomatique du buflomédil sur la distance de marche sans douleur lors de tests effectués sur tapis roulant dans des conditions standards. Certains éléments méthodologiques tels

<sup>1</sup> Trübestein et al. Buflomédil in arterial occlusive disease : results of controlled multicenter study. *Angiology* 1984 ; 35 : 500-5.

<sup>2</sup> Diamantopoulos et al. Clinical and hemorheological effects of buflomédil in diabetic subjects with intermittent claudication. *Int Angiol* 2001 ; 20 : 337-44.

<sup>3</sup> Fonseca et al. Double-blind placebo-controlled trial of buflomédil in intermittent claudication. *Int J Clin Pharm Res* 1988 ; 8 : 377-81.

que la définition des critères d'inclusion et les résultats des analyses en ITT ne sont pas connus. Les comparaisons effectuées étaient des comparaisons de type « avant-après ». Les deux études versées en allemand (Bisler<sup>4</sup> et Zinnag<sup>5</sup>) n'ont pas pu être prises en compte par la Commission de la Transparence.

Dans ces études réalisées en conditions standardisées, il a été observé, selon les études, une amélioration de :

- la DMI sous buflomédil par rapport au placebo de 35 et 80 m ;
- la DMM sous buflomédil par rapport au placebo de 60 à 170 m.

L'hétérogénéité des résultats observés ne permet pas de quantifier précisément et de façon pertinente l'efficacité du buflomédil dans cette indication.

Les données présentées ne permettent pas de déterminer le pourcentage de répondeurs parmi les patients ayant un handicap suffisamment important pour que la réponse soit jugée comme cliniquement pertinente (% de patients souffrant avant traitement d'un handicap important dans la vie de tous les jours et qui s'améliorent de façon cliniquement significative). Les données permettent de mettre en évidence au mieux un effet faible.

Dans l'étude LIMB, la morbi-mortalité a été évalué à l'aide d'un critère combiné. Une amélioration significative de ce critère a été observée sous buflomédil par rapport au placebo après une durée de traitement médiane de 3 ans. Compte-tenu des faiblesses méthodologiques de cette étude, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Il n'existe pas de données permettant de comparer directement l'effet symptomatique du buflomédil à celui d'autres vasoactifs ou à celui des antalgiques.

On ne dispose que de données parcellaires chez des patients bénéficiant par ailleurs d'une prise en charge optimale (sevrage tabagique, programmes d'entraînement à la marche, traitement antiagrégant et par statines).

Pour juger de l'intérêt thérapeutique de ces résultats, il convient d'abord de prendre en compte l'importance de la différence observée par rapport au placebo (une différence de plus de 30% est considérée comme cliniquement significative par le CHMP) mais aussi l'importance du handicap de départ.

La quantité d'effet du médicament est mal établie et de pertinence clinique discutable.

### 3.1.2. Nouvelles données disponibles

Une mise à jour de la revue Cochrane 2001<sup>6</sup> décrite dans l'avis de la commission de la transparence du 7 juillet 2006 a été publiée en 2009<sup>7</sup>.

Les auteurs concluent que « la balance bénéfice-risque du buflomédil dans le traitement de la claudication intermittente est défavorable ».

Il est intéressant de noter que les auteurs de cette méta-analyse n'ont pas retenu l'étude LIMB compte tenu des insuffisances méthodologiques de celle-ci.

---

<sup>4</sup> Bisler et al. Clinical response to buflomédil in arterial obstructive disease. Therapiewoche 1983 ; 33 : 2204-10.

<sup>5</sup> Zinnag et al. Double-blind study of the efficacy of buflomédil in 40 patients with stage II arterial occlusive disease. International Symposium, Bonn (Germany) : 1984.

<sup>6</sup> De Backer et al. Buflomédil for intermittent claudication. The Cochrane Collaboration, January 2001.

<sup>7</sup> De Backer et al. Buflomédil for intermittent claudication. The Cochrane Collaboration, 2009.

### 3.2. Effets indésirables

#### **Toxicité neurologique et cardiaque : rappel des trois réévaluations du rapport bénéfice/risque du buflomédil (formes comprimés et injectables) et des actions mises en place par l'Afssaps**

##### 1) Première réévaluation du bénéfice risque : 1997

###### *A. Première enquête de pharmacovigilance : CRPV Limoges et Lille*

Cette enquête a révélé une toxicité neurologique (crises convulsives, myoclonies, tremblements, vertiges, troubles de l'équilibre) et une toxicité cardiaque (ralentissement de la conduction ventriculaire) pouvant conduire au décès ; cette toxicité, apparaissant dans le cadre d'intoxications aiguës accidentelles ou volontaires ou de surdosages thérapeutiques.

A la suite de la présentation des résultats à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 2 octobre 1997, les actions suivantes ont été mises en place :

- passage du buflomédil de **liste II en liste I**,
- envoi d'une lettre d'information aux urgentistes rappelant la nature et la gravité du tableau de l'intoxication aiguë liée au buflomédil,
- modification du RCP : ajout de mises en garde (chez l'insuffisant rénal et hépatique) et contre-indication (épilepsie),
- diminution du conditionnement boîte de 20 au lieu de boîte de 30 pour buflomédil 150 mg.

###### *B. Première réévaluation du bénéfice risque par l'Afssaps*

Dans son avis du 6 février 1998, la commission d'AMM a considéré que le buflomédil (formes comprimés et injectables) conservait un rapport bénéfice/risque favorable en demandant la mise en place d'un « programme d'études pour permettre une meilleure connaissance du rapport bénéfice/risque ».

##### 2) Deuxième réévaluation du bénéfice risque : 2005-2006

###### *A. Deuxième enquête de pharmacovigilance : CRPV Lyon*

Cette 2<sup>ème</sup> enquête, présentée à la CNPV le 5 juillet 2005, a mis en évidence un mésusage important du buflomédil malgré les mesures prises lors de la première enquête.

Ce mésusage se traduit par l'utilisation du médicament dans une indication hors AMM (particulièrement avec la forme injectable représentant 63% des cas), et par la prise du médicament à des posologies excessives ou non adaptées à la fonction rénale (mésusage avéré dans 22% des cas et possible dans 8% des cas) s'accompagnant d'effets indésirables neurologiques et/ou cardiovasculaires graves.

Compte-tenu des risques importants du produit, encore largement méconnus par les professionnels de santé, pour un bénéfice jugé insuffisant, les membres de la CNPV ont voté à l'unanimité pour une réévaluation du bénéfice-risque du buflomédil par une commission commune (CNPV et Commission d'AMM).

###### *B. Deuxième réévaluation du bénéfice risque par l'Afssaps*

Les résultats de la deuxième enquête de PV et l'étude LIMB (soumise par le laboratoire) ont été examinées en Groupe de Travail Cardiologie en décembre 2005, puis en mai 2006, présentées à la CNPV le 20 juin 2006 et enfin à la Commission d'AMM le 29 juin 2006.

Dans son avis du 29 juin 2006, la Commission d'AMM du 29 juin 2006 s'est prononcée :

- pour le **retrait de l'AMM du dosage à 300 mg** du buflomédil (28/11/2006),
- pour le maintien de l'AMM du dosage 150 mg du buflomédil, sous réserve de modifications du RCP :
  - **suppression de l'indication « amélioration du phénomène de Raynaud »**,
  - ajout de la notion de **marge thérapeutique étroite**, mesure de la fonction rénale avant et régulièrement sous traitement (calcul de la clairance de la créatinine chez le sujet de plus de 65 ans par la formule de Cockcroft), contre-indication dans l'insuffisance rénale avec Clcr < 30 ml/min, adaptation de la posologie dans

- l'insuffisance rénale avec Clcr entre 30 et 80 ml/min, rappel des effets indésirables neurologiques et cardiaques liés au surdosage en cas de non respect de la posologie ou l'absence d'adaptation de la posologie chez l'insuffisant rénal modéré.
- pour le maintien de l'AMM des formes injectables, sous réserve que la firme s'engage à réaliser une étude d'efficacité et de sécurité d'emploi qui conditionnerait le maintien de leur AMM.
  - pour l'envoi d'un courrier d'information soit adressé aux professionnels de santé : médecins généralistes, cardiologues, angiologues, urgentistes, pharmaciens d'hôpitaux et d'officine,
  - pour la mise en place d'un plan de minimisation du risque avec étude d'impact des mesures prises.

### 3) Troisième réévaluation du bénéfice risque : 2010

#### A *Troisième enquête de pharmacovigilance : CRPV Lyon*

Cette enquête s'est intéressée aux résultats du suivi de pharmacovigilance et de toxicovigilance entre 2007-2009. Au cours de cette période, parmi les cas rapportés, il a été noté une augmentation des cas évitables par non respect des contre-indications ou des posologies (40% des cas notifiés vs 23%,  $p = 0,067$ ). Le profil des EI reste le même par rapport à l'enquête précédente (EI attendus dans 50% des cas).

Les résultats de cette nouvelle enquête de PV et de l'étude Thalès<sup>8</sup>, ne montrent pas d'amélioration du profil de sécurité du buflomédil malgré la diminution des notifications spontanées évoquée précédemment.

Devant la persistance du mésusage, le non respect de la dose, l'absence de surveillance de la fonction rénale et une mortalité par intoxication médicamenteuse accidentelle ou volontaire similaire pour l'année 2008 à celle observée lors de la précédente enquête, la commission nationale de pharmacovigilance a conclu que le profil de risque du buflomédil est inacceptable dans les conditions actuelles telles qu'elles sont définies dans l'AMM et a demandé qu'une réévaluation du bénéfice-risque du buflomédil soit effectuée dans un bref délai.

#### B *Troisième réévaluation du bénéfice risque par l'Afssaps*

Le groupe de travail Cardio-Thrombose du 2 décembre 2010 a examiné les éléments précités et a conclu que **le rapport bénéfice/risque du buflomédil** dans le traitement de la claudication intermittente est **défavorable** au regard de :

- son efficacité faible et mal démontrée,
- la persistance du risque d'effets indésirables graves neurologiques et cardiaques malgré la mise en place de mesures par l'Afssaps ; cette persistance étant principalement lié à un mésusage (non respect de l'indication et des contre-indications), au non respect de la dose, à une surveillance insuffisante de la fonction rénale, alors que la marge thérapeutique du produit est étroite.
- de l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Cet avis défavorable a été confirmé par la Commission d'AMM en date du 27 janvier 2011 et compte tenu du contexte d'urgence à retirer ces produits (FONZYLANE 150 mg et FONZYLANE 50mg/ 5 ml et 400mg/120ml solution injectable, FONZYLANE 400 mg lyophilisat pour perfusion et LOFTYL 50mg/ 5 ml et leurs génériques)<sup>9</sup>, une procédure prévue par l'article 31<sup>10</sup> de la directive 2001/83 doit être déclenchée.

---

<sup>8</sup> dont l'objectif principal était de décrire les modalités de prescription de la forme orale du buflomédil avant et après la date de parution du communiqué de l'Afssaps, afin de mesurer l'impact des mesures prises par l'Afssaps concernant la forme orale du buflomédil

<sup>9</sup> Les spécialités injectables ont été retirées du marché en 2008

<sup>10</sup> **L'article 31** dispose que dans les cas particuliers présentant un intérêt communautaire, les Etats membres, la Commission ou le demandeur ou le titulaire de l'AMM saisissent le comité pour l'application de la procédure 32, 33 et 34 avant qu'une décision ne soit prise sur la demande, la suspension ou le retrait de l'AMM ou sur toute autre modification des termes de l'AMM apparaissant nécessaire, notamment pour tenir compte des informations de pharmacovigilance recueillies

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Réévaluation du service médical rendu

La claudication intermittente est une manifestation de la maladie athéromateuse qui peut avoir des conséquences fonctionnelles graves (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

Cette spécialité est un traitement symptomatique.

Compte tenu d'une quantité d'effet du médicament mal établie et de pertinence clinique discutable et des risques de survenue d'événements graves associés à l'utilisation du buflomedil [manifestations neurologiques (crises convulsives pouvant conduire à un état de mal épileptique) et troubles cardiaques graves (troubles du rythme et de la conduction, choc cardiogénique) susceptibles d'évoluer vers un coma et/ou un arrêt cardiocirculatoire], le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est défavorable.

Il existe des alternatives médicamenteuses : certains antiagrégants plaquettaires et d'autres vasodilatateurs.

Le service médical rendu par FONZYLANE 150 mg (buflomédil) et ses génériques est insuffisant pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale, compte tenu d'une quantité d'effet mal établie et de pertinence clinique discutable et des risques de survenue d'événements graves (neurologiques et cardiaques) associés à son utilisation.

### 4.2. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21</sup>

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé.

La prise en charge de la claudication intermittente a deux objectifs :

- l'identification et le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire associés pour prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires,
- l'amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie qui en résulte.

Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires :

La prise en charge de ces patients artéritiques repose sur une prise en charge globale associant :

1/ Prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés :

- le tabagisme (sevrage tabagique),
- la surcharge pondérale (valeur cible IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>),
- le diabète (valeur cible HbA1C < 6,5%),
- les dyslipidémies,
- l'hypertension artérielle.

<sup>11</sup> Jackson et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease. Chest, 2001, 119, 283-299.

<sup>12</sup> Burns et al. Management of peripheral arterial disease in primary care. BMJ, 2002, 326, 584-588.

<sup>13</sup> Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease. ACC/AHA, 2006.

<sup>14</sup> NHG Practice Guideline : Peripheral arterial disease. The Dutch college of general Practitioners, December 1999.

<sup>15</sup> Consensus conference : peripheral arterial disease. Canadian cardiovascular society, 2005.

<sup>16</sup> Clagett et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004 Sep;126(3 Suppl):609S-26S

<sup>17</sup> Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

<sup>18</sup> Carpentier et al. Epidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs d'origine athéromateuse. Arch. Mal. Cœur et vaisseaux, tome 98, octobre 2005.

<sup>19</sup> Leng GC et al. Exercise for intermittent claudication. The Cochrane collaboration, April 2000.

<sup>20</sup> Recommandations de la société française de cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte. Archives des maladies du cœur et des vaisseaux, tome 95, n°10, octobre 2002.

<sup>21</sup> Hankey et al. Medical treatment of peripheral disease. JAMA 2006 ; 295 : 547-553.

## 2/ Prévention des complications cardiovasculaires :

Les patients atteints d'AOMI sont à haut risque cardiovasculaire et nécessitent une prise en charge au long cours associant les trois types de traitement suivants :

- un antiagrégant : aspirine à faible dose (75 à 160 mg/j) ou clopidogrel (75 mg/j),
- une statine,
- un IEC, en augmentant progressivement les doses sous surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie, ou un bêtabloquant.

## Prise en charge symptomatique

### 1/ Activité physique :

En règle générale, le traitement symptomatique de la claudication intermittente d'origine artérielle fait d'abord appel à un programme d'entraînement à la marche supervisé (grade B). La réadaptation vasculaire supervisée est un traitement efficace de la claudication intermittente, supérieur aux simples conseils de marche, et qui doit être proposé en première intention (grade B). Elle est réalisée en centre ou en ambulatoire, après évaluation de la tolérance coronarienne à l'effort, sur la base d'un programme personnalisé, supervisé et comportant une évaluation régulière par test de marche. Le programme comporte au moins 3 séances de 1 heure par semaine pendant au moins 3 mois.

### 2/ Traitements médicamenteux :

L'objectif du traitement médicamenteux de la claudication intermittente est de réduire la gêne fonctionnelle et donc d'améliorer la qualité de vie, notamment par une augmentation de la distance de marche.

Selon les recommandations de la HAS<sup>11</sup>, il n'existe pas d'étude ayant montré un effet positif des vasodilatateurs sur les complications systémiques de la maladie, ni sur la prévention à long terme de la dégradation artérielle des membres inférieurs et le risque d'amputation.

### **4.3. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de FONZYLANE (buflomédil) 150 mg et ses génériques dans l'indication thérapeutique et à la posologie de l'AMM.

Avis favorable à la radiation de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et de la liste des produits agréés à l'usage des collectivités de FONZYLANE (buflomédil) 150 mg et ses génériques.