



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 avril 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 28 avril 2006)

BUTAZOLIDINE 100 mg, comprimé enrobé
B/20 (CIP : 301 634-9)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

phénylbutazone

Code ATC : M01AA01

Dates de l'AMM : Visa le 16/06/1975 validé le 03/09/1997

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

phénylbutazone

1.2. Indications

« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de la phénylbutazone, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :

Traitement symptomatique de courte durée (moins de 7 jours) de poussées aiguës de :

- rhumatismes abarticulaires (péri-arthrite scapulo humérale, tendinites, bursites),
- arthrites micro cristallines (notamment goutte),
- radicualgies sévères.

Traitement symptomatique au long cours :

- de certains rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment de la spondylarthrite ankylosante ou de syndromes apparentés tel que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter, le rhumatisme psoriasique. »

Pour rappel : depuis l'avis de la Commission de janvier 2006, la seule indication remboursable (taux de remboursement actuel 65%) de la spécialité BUTAZOLIDINE est : « traitement symptomatique au long cours de certains rhumatismes inflammatoires chroniques... ».

1.3. Posologie

Traitement d'attaque : 2 comprimés à 100 mg 2 à 3 fois par jour

Ne pas dépasser la dose maximale de 600 mg de phénylbutazone par jour.

Traitement d'entretien : diminuer la dose quotidienne jusqu'à la posologie minimale efficace. En général, 1 comprimé à 100 mg 1 à 3 fois par jour.

cf. R.C.P.

1.4. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- à partir du 6ème mois de grossesse,
- hypersensibilité avérée à la phénylbutazone et aux substances d'activité proche telles qu'autres AINS, aspirine,
- ulcère gastro-duodéal en évolution,
- insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque,
- hypertension artérielle non contrôlée,
- antécédent ou existence de diathèse hémorragique (thrombopénie, coagulopathie), d'hémopathies, d'atteinte des lignées sanguines d'origine médullaire ou périphérique,
- affections thyroïdiennes,
- lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren,
- en association avec les anticoagulants oraux,
- en association au méthotrexate.
- Ce médicament est généralement déconseillé:
- en association avec d'autres AINS y compris les salicylés à partir de 3 g/jour chez l'adulte, héparine, lithium, ticlopidine, aurothiopropanolsulfonate, sulfamides hypoglycémisants, phénytoïnes

1.5. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- **Ce médicament contient un dérivé pyrazolé pouvant entraîner des accidents hématologiques graves, voire mortels, tels qu'une agranulocytose :**
 - ♦ L'apparition au cours du traitement d'une fièvre, angine, stomatite, d'un purpura, d'un saignement prolongé, imposent l'arrêt immédiat du médicament et le contrôle en urgence de l'hémogramme.
 - ♦ Une numération formule sanguine ainsi qu'une numération plaquettaire sont recommandées avant le début du traitement ainsi qu'en cours de traitement prolongé (avec une périodicité de 2 à 4 semaines).
 - ♦ Il faut interrompre le traitement en cas de chute du taux des leucocytes, de l'hémoglobine ou des plaquettes.
- En raison de la gravité possible de manifestations gastro-intestinales, notamment chez les malades soumis à un traitement anticoagulant, il convient de surveiller particulièrement l'apparition d'une symptomatologie digestive.
- En cas d'hémorragie gastro-intestinale, interrompre immédiatement le traitement.
- L'existence d'hépatites graves impose l'arrêt du traitement en cas d'anomalies ou d'aggravation de la fonction hépatique mais aussi en cas d'apparition de signes cliniques d'hépatopathie.
- Des réactions allergiques avec notamment tuméfaction des glandes salivaires nécessitent l'arrêt du traitement.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Précautions d'emploi

La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué;

La phénylbutazone sera administrée avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodéal, hernie hiatale, hémorragie digestive...);

Utilisation chez les personnes âgées:

- une surveillance est recommandée, en raison du risque accru d'effets indésirables,
- une réduction de la posologie doit être envisagée en cas de diminution de l'élimination rénale;

Une rétention hydrosodée avec œdèmes nécessitant une restriction sodée peut s'observer chez les patients atteints d'affection cardiaque;

En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie, et particulièrement chez les sujets âgés;

En cas de traitement prolongé par phénylbutazone, il est nécessaire de pratiquer une surveillance périodique de la fonction rénale, hépatique, cardio-vasculaire;

La phénylbutazone possède un effet uricosurique dont il faut tenir compte au cours de l'accès goutteux, pour l'interprétation de l'uricémie.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 10 janvier 2001 – Réévaluation

« Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important »

Avis de la Commission du 18 janvier 2006 - Renouvellement d'inscription

« Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement symptomatique au long cours de certains rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment de la spondylarthrite ankylosante ou de syndromes apparentés tel que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter, le rhumatisme psoriasique.

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans le traitement symptomatique au long cours de certains rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment de la spondylarthrite ankylosante ou de syndromes apparentés tel que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter, le rhumatisme psoriasique.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans le traitement symptomatique de courte durée (moins de 7 jours) de poussées aiguës de :

- rhumatismes abarticulaires (péri-arthrite scapulo humérale, tendinites, bursites)
- arthrites micro cristallines (notamment goutte)
- radicualgies sévères. »

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2011)

M	: Muscle et squelette
M01	: Anti-inflammatoires et antirhumatismaux
M01A	: Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non-stéroïdiens
M01AA	: Butylpyrazolidines
M01AA01	: Phénylbutazone

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des :

- autres traitements symptomatiques d'action immédiate utilisés dans les pathologies rhumatismales à savoir les anti-inflammatoires stéroïdiens, les antalgiques non anti-inflammatoires
- voire des traitements de fond de la spondylarthrite ankylosante (étanercept, adalimumab, infliximab).

Pour mémoire, le SMR par ces médicaments a été qualifié d'important par la Commission de la Transparence.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS du 18/01/2006

Efficacité et tolérance

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

Les données de pharmacovigilance internationales (PSUR) fournies, couvrent les périodes du 1^{er} mars 2002 au 28 février 2010.

Les données françaises couvrant la même période ont mis à jour :

- entre mars 2002 et février 2007, 29 cas, dont 19 graves. Parmi ces 19 cas graves, 14 concernaient un événement indésirable inattendu concernant les systèmes-organe suivants : gastro-intestinaux, système immunitaire, « investigations* », cutanés. Dans 2/3 des cas l'imputabilité à la BUTAZOLIDINE a été considérée comme douteuse. Aucun décès n'a été rapporté. Le taux de notification a été de 2,5 pour 1000 patient-année
- entre mars 2007 et février 2010, 16 cas dont 14 graves. Parmi eux, 13 concernaient un événement indésirable inattendu concernant : « investigations* » et « cutanés ». Une cardiomyopathie congestive avec œdème aigu pulmonaire a été rapportée en mai 2007 chez un patient de 38 ans traité depuis 1993 pour une spondylarthrite et un psoriasis. L'imputabilité de cas au traitement par la BUTAZOLIDINE a été considérée comme douteuse. Dans la majorité des cas inattendus, l'imputabilité à la BUTAZOLIDINE a été considérée comme douteuse. Aucun décès n'a été rapporté.

En décembre 2009, la rubrique mise en garde spéciales a été modifiée : ajout d'une mise en garde « utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase ».

Une requête dans la base nationale de pharmacovigilance a été effectuée (date de commercialisation à avril 2011) par le service de pharmacovigilance de l'Afssaps et a permis d'identifier 38 cas d'événements indésirables pour lesquels la Butazolidine est la seule spécialité suspectée. Les effets indésirables étaient en général mentionnés dans le RCP. Cependant un cas de DRESS et un cas de suspicion de DRESS dont l'évolution a été favorable à l'arrêt du traitement ont été retrouvés.

Statut de la commercialisation dans les autres pays :

Cette spécialité a une AMM dans 36 pays (la 1^{ère} fois aux USA en 1952) mais n'est commercialisé que dans 3 pays : Espagne, Maroc et France.

En France, la commercialisation de ce médicament a été arrêtée à l'initiative du laboratoire entre le 31 mars 2008 et le 1^{er} octobre 2008 en raison de ventes peu importantes. Elle a été reprise suite à la demande des rhumatologues (notamment la société française de rhumatologie) qui considéraient que ce médicament restait utile comme traitement de dernier recours dans certains rhumatismes inflammatoires invalidants, notamment la spondylarthrite.

* modification de paramètres biologiques

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose. Le nombre de comprimés de BUTAZOLIDINE vendu en ville et à l'hôpital au cours des 5 dernières années est le suivant :

	2005	2006	2007	2008	2009
Butazolidine 100 mg B/20	159 566	156 818	155 393	72 897	99 768

Source : GERS

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les rhumatismes inflammatoires chroniques notamment la spondylarthrite ankylosante sont potentiellement graves et invalidants.

Les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle spontanément favorable au bout de quelques semaines. Les radiculalgies sont des affections douloureuses et invalidantes d'évolution généralement favorable sous traitement médical.

L'arthrite microcristalline peut évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

BUTAZOLIDINE comprimé entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Ses effets indésirables sont nombreux. Cette spécialité peut entraîner des accidents hématologiques graves, voire mortels, tels qu'une agranulocytose. En conséquence, son rapport efficacité/effets indésirables est moins favorable que celui des alternatives thérapeutiques.

Cette spécialité n'a pas de place dans la prise en charge des rhumatismes abarticulaires, des arthrites microcristallines, des radiculalgies et des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Il existe des alternatives thérapeutiques (AINS non pyrazolés ou traitements de fond et biothérapies dans l'indication spondylarthrite ankylosante).

Au vu de ces éléments, la Commission de la Transparence considère que le service médical rendu par cette spécialité :

- reste insuffisant au regard de celui d'autres thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement symptomatique de courte durée (moins de 7 jours) de poussées aiguës de rhumatismes abarticulaires (péri-arthrite scapulo humérale, tendinites, bursites), d'arthrites micro cristallines (notamment goutte) et de radiculalgies sévères ;
- est insuffisant au regard de celui d'autres thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement symptomatique au long cours de certains rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment de la spondylarthrite ankylosante ou de syndromes apparentés tel que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter, le rhumatisme psoriasique.

6.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.