



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 janvier 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites, pour une durée limitée, conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

BUTAZOLIDINE 100 mg, comprimé enrobé

Boite de 20 comprimés (301 634-9)

BUTAZOLIDINE 250 mg, suppositoire

Boite de 5 suppositoires (301 636-1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

phénylbutazone

Date de l'AMM : Validation le 03/09/1997

BUTAZOLIDINE 100 mg, comprimé enrobé : Visa le 16/06/1975

BUTAZOLIDINE 250 mg, suppositoire : Visa le 17/02/1975

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

phénylbutazone

1.2. Indications

BUTAZOLIDINE 100 mg, comprimé enrobé

BUTAZOLIDINE 250 mg, suppositoire

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)
- . radiculalgies 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.

1.3. Posologie

BUTAZOLIDINE 100 mg, comprimé enrobé

- 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.

BUTAZOLIDINE 250 mg, suppositoire

- Traitement d'attaque : 1 suppositoire à 250 mg 2 fois par jour
- Traitement d'entretien : en général, 1 suppositoire à 250 mg par jour.

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

Avis de la Commission du 10 janvier 2001-Réévaluation

BUTAZOLIDINE 100 mg, comprimé enrobé

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

BUTAZOLIDINE 250 mg, suppositoire

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : modéré

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

M : MUSCLE ET SQUELETTE
M01 : ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX
M01A : ANTIINFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON-STEROIDIENS
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

Ce sont d'une manière générale l'ensemble des traitements utilisés dans les pathologies articulaires ou abarticulaires.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

La firme indique dans son dossier qu'aucune étude clinique n'a été conduite en France depuis une quinzaine d'années pour les dosages et formes galéniques concernés dans le cadre des indications de l'AMM. Elle a cependant fourni 4 études montrant l'efficacité de la phénylbutazone comparativement à d'autres AINS.

- Spondylarthrite ankylosante (SA).

Comparaison avec le flurbiprofène¹ : étude randomisée en double aveugle, d'une durée de 26 semaines réalisée chez 99 patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Cette étude n'a pas montré de différence significative entre l'efficacité du flurbiprofène à 200mg/j et celle de la phénylbutazone à 300mg/j.

Comparaison avec le fénoprophène² : cette étude ne peut être prise en compte car le fénoprophène (NALGESIC) n'est pas indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

Comparaison avec le naproxène³ : étude en double aveugle, en cross-over, ayant inclus 20 patients atteints de SA. Il n'y pas eu de différence significative entre le naproxène (500-750mg/j) et la phénylbutazone (400-600mg/j) concernant les critères principaux évalués (la douleur rachidienne, la douleur nocturne, la raideur matinale..).

- Crise de goutte :

Comparaison avec le naproxène⁴ : cette étude ouverte, ne peut être prise en compte par la Commission de Transparence.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile mai 2005) :

- La spécialité BUTAZOLIDINE 100 mg, comprimé est prescrite dans 19.3% des cas dans le cadre du traitement de « spondylarthrite ankylosante », dans 36.3% dans le cadre de traitement d'autres « spondylopathies inflammatoires », et dans 19.3% des cas dans le traitement de « dorsalgies ».
- Quant à la forme suppositoire, elle est prescrite dans 74.8% des cas dans le cadre de traitement « d'autres arthrites » et dans 25.2% des cas dans le traitement de « spondylopathies inflammatoires ».

¹ Lomen P.L. et al. « Flurbiprofen in the treatment of ankylosing spondylitis : a comparison with phenylbutazone » The American Journal of Medicine, vol 80 (suppl 3A) 24 March 1986 : 120-126.

² Wordsworth B.P. et al. "A double-blind cross-over trial of fenoprofen and phenylbutazone in ankylosing spondylitis" Rheumatology and Rehabilitation, 1980, 19 : 260-261.

³ Van Gerwen F, Van der Korst JK & Gribnau FW: Double-blind trial of naproxen and phenylbutazone in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1978; 37:85-88.

⁴ Sturge RA, Scott JT, Hamilton EBD et al: Multicentre trial of naproxen and phenylbutazone in acute gout. Eur J Rheumatol Inflamm 1979; 2:40-43.

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire chronique qui touche avec prédilection la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques (forme axiale) ainsi que des enthèses périphériques (en particulier au talon). La maladie qui débute généralement entre 15 et 40 ans, touche trois fois plus souvent l'homme que la femme.

Syndrome Fiessinger Leroy-Reiter :

Rhumatisme inflammatoire aigu ou subaigu typiquement associé à des manifestations digestives, urétrales et/ou oculaires. Il entre dans le cadre des arthrites réactionnelles.

Il touche essentiellement l'homme jeune. Il peut évoluer vers une spondylarthropathie, notamment chez les sujets génétiquement prédisposés.

Le rhumatisme psoriasique.

C'est un rhumatisme inflammatoire chronique très variable dans son expression clinique et son évolution.

Les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites :

Les rhumatismes abarticulaires sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle spontanément favorable au bout de quelques semaines.

L'arthrite microcristalline est une arthrite inflammatoire aiguë liée à la formation de cristaux (urate de sodium dans la goutte, pyrophosphate de calcium dans la chondrocalcinose) dans les articulations. Les arthrites micro-cristallines se caractérisent par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Radiculalgies

Les radiculalgies sont des affections douloureuses et invalidantes d'évolution généralement favorable sous traitement médical.

Ces affections peuvent être handicapantes et dégrader la qualité de vie.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

La spondylarthrite ankylosante:

L'objectif principal est de soulager la douleur, d'améliorer le handicap fonctionnel, et de prévenir l'enraidissement et les déformations.

Les AINS sont utilisés en première intention. Les médicaments de fond sont utiles dans les formes avec atteintes périphériques.

La rééducation vise à prévenir l'ankylose (amplitudes articulaires et ampliation thoracique) et les déformations.

Les anti-TNF (infiximab, étanercept) sont indiqués chez les patients ayant des formes sévères insuffisamment contrôlées par les AINS prescrits à la dose maximale tolérée.

Syndrome Fiessinger Leroy-Reiter,

Le traitement est essentiellement symptomatique: les AINS représentent la pierre angulaire du traitement.

Le rhumatisme psoriasique.

Les buts et les modalités du traitement sont identiques à ceux des autres rhumatismes inflammatoires chroniques. Les AINS sont les médicaments symptomatiques d'action immédiate de première intention, qui doivent être associés à un médicament de fond.

Les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites :

Les AINS et/ou les antalgiques sont des médicaments de première intention. L'utilisation d'un AINS par voie orale peut se justifier au stade aigu des rhumatismes abarticulaires pour contrôler une réaction inflammatoire excessive ; cependant une réévaluation clinique est nécessaire avant de prolonger éventuellement le traitement au delà d'une dizaine de jours.

L'arthrite microcristalline

Les AINS ou la colchicine sont les médicaments de première intention des accès aigus microcristallins. La tendance actuelle est de préférer, en l'absence de contre-indications, les AINS en première intention.

Radiculalgies

Le traitement médical consiste notamment en l'administration d'antalgiques et/ou d'AINS pendant la phase symptomatique.

La chirurgie doit être envisagée dans les formes réfractaires au traitement médical ou les formes compliquées d'une atteinte neurologique.

BUTAZOLIDINE est un médicament de recours, à visée symptomatique.

Les effets indésirables sont nombreux. Cette spécialité peut entraîner des accidents hématologiques graves, voire mortels, tels qu'une **agranulocytose**.

Pour la forme suppositoire, des effets locaux liés à la voie d'administration peuvent survenir. La toxicité locale est d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.

En conséquence, la voie orale est à privilégier par rapport à la voie rectale dans le traitement au long cours.

Le rapport efficacité /effets indésirables est modeste.

Compte tenu des effets indésirables plus fréquents et plus graves que les AINS non pyrazolés, ces spécialités n'ont pas de place dans la prise en charge des rhumatismes abarticulaires, des arthrites microcristallines et des radiculalgies.

Conclusion du service médical rendu

BUTAZOLIDINE 100 mg, comprimé enrobé

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)
- . radiculalgies sévères.

BUTAZOLIDINE 250 mg, suppositoire

Le service médical rendu par cette spécialité est **modéré** 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)
- . radiculalgies sévères.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

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.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement :

BUTAZOLIDINE 100 mg, comprimé enrobé : 65%

BUTAZOLIDINE 250 mg, suppositoire : 35%