

AVIS DE LA COMMISSION

Avis du 25 février 2004

Suite à la demande du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale du 4 août 2003, la Commission réexamine les spécialités :

FONZYLANE 150 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 20

FONZYLANE 300 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 10

Laboratoire CEPHALON FRANCE

buflomédil

Conditions actuelles de prise en charge : Sécu. soc. (65%) ; Coll.

Motif de la demande : réévaluation du service médical rendu par les spécialité

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT
--

1.1. Principe actif

buflomédil

1.2. Indications remboursables

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

NB. Cette indication repose sur des essais cliniques en double aveugle par rapport à un placebo qui montrent une augmentation du périmètre de marche d'au moins 50% chez 50 à 60% des malades traités, contre 20 à 40% des malades suivant uniquement des règles hygiéno-diététiques.

Amélioration du phénomène de Raynaud

2. DONNEES DISPONIBLES

Aucune donnée clinique n'a été fournie en 2003 dans le phénomène de Raynaud.

Données cliniques déposées en 1999 dans le traitement de l'AOMI :

Cinq études cliniques randomisées en double aveugle buflomédil versus placebo ont été présentées :

Etude	n	Critères de jugement	Buflomédil		Placebo		p
			Avant	Après Traitement	Avant	Après Traitement	
Trübestein 12 semaines 1981	93	DMSD (m)	114.7	229.0	102.7	141.9	p<0.001
			±61.5	±155.8	±40.4	±80.5	
		DMM (m)	145.2	286.5	142.5	203.1	p<0.01
			±68.4	±178.6	±78.2	±137.7	
Diamantopoulos 24 semaines 1985	35	DMSD (m)	158.6	270.8	114.8	146.4	NS
			±109.2	±188.9	±79.0	±97.3	
		DMM (m)	281.4	473.3	225.3	245.8	p=0.011
			±170.9	±283.7	±193.2	±197.8	
Bisler 10 semaines 1981	38	DMSD (m)	96.8	167.2	81.9	116.4	p<0.05
			±42.7	±81.8	±31.2	±66.6	
		DMM (m)	121.2	250.1	115.1	163.8	p<0.05
			±77.2	±123.6	±55.3	±81.5	
Zinnagl 8 semaines 1980	40	DMSD (m)	78.7	192.6	53.3	97.2	NS
			±49.2	±141.3	±46.9	±117.2	
		DMM (m)	128.6	225.3	77.5	113.7	p<0.05
			±59.7	±153.5	±62.4	±131.5	
Fonseca 12 semaines 1987	28	TMSD (sec)	63	124	68	75	p<0.01
			[24-136]	[53-261]	[24-137]	[20-191]	
		DMM (m)	169	293	177	193	p<0.01
			[51-295]	[107-429]	[58-314]	[50-440]	

DMSD : distance de marche sans douleur

DMM : distance de marche maximale

TMSD : temps de marche sans douleur

Commentaires :

Ce tableau, fourni par le laboratoire, est d'interprétation délicate car il ne fait pas apparaître clairement la quantité d'effet inter-groupe.

L'ensemble de ces publications n'est pas en français ou en anglais.

La distance de marche initiale était comprise entre 50 et 200 m selon les études.

La posologie (études Trubestein, Diamantopoulos, Zinnagl, Fonseca) était de 600 mg/j *per os*.

La posologie dans l'étude Bisler était de 200 mg/j en IV (2 semaines), puis 600 mg/j *per os* (8 semaines).

Certains éléments méthodologiques majeurs tels que critères d'inclusion et résultats des analyses en ITT ne sont pas connus.

L'augmentation de la distance de marche sans douleur semble être de l'ordre de 50 à 75 m.

L'augmentation de la distance de marche maximale semble varier selon les études de 60 à 170 m.

L'ensemble de ces données ne permet pas de mesurer précisément et de façon fiable la quantité d'effet du buflomédil.

3. SERVICE MEDICAL RENDU

3.1 ARTERIOPATHIE CHRONIQUE OBLITERANTES DES MEMBRES INFERIEURS

3.1.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

L'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une manifestation pathologique de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, fréquente chez le sujet âgé (prévalence située, selon les auteurs, entre 2 et 6 % des hommes de plus de 60 ans).

L'AOMI n'engage pas en elle-même immédiatement le pronostic vital mais elle est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaire en raison d'atteintes athéromateuses coronaires et cérébrales concomitantes.

L'AOMI peut avoir des conséquences graves sur le plan fonctionnel (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

La gravité fonctionnelle du stade II, stade auquel s'adresse le buflomédil, est variable mais elle est par définition moins importante que celle des stades III et IV.

Près de 40 % des patients au stade II sont considérés comme ayant un handicap mais on ne dispose pas de données permettant de déterminer la proportion et le nombre de sujets atteints d'AOMI stade II dont le handicap ou l'altération de la qualité de vie peut être considérée comme "marquée" et qui ne peuvent bénéficier d'un geste de revascularisation ou d'un programme d'entraînement à la marche.

La claudication intermittente de l'AOMI est, en règle générale, peu évolutive. Sur une période de 5 ans, moins de 5% des patients s'aggravent, nécessitant un geste de revascularisation ; 2% environ des patients au stade II devront subir une amputation majeure.

3.1.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le buflomédil a fait l'objet de plusieurs essais contrôlés contre placebo, sur des durées limitées (6 mois de traitement maximum).

L'effectif total de patients inclus dans les essais a été de quelques centaines de patients, effectif faible compte tenu de la fréquence de la pathologie et de la période de plus de 20 ans de commercialisation du buflomédil.

Ces essais ont montré essentiellement un effet symptomatique du buflomédil sur la distance de marche sans douleur lors de tests effectués sur tapis roulant dans des conditions standard.

La taille de l'effet du buflomédil, ainsi que l'influence de l'association à un entraînement à la marche ne sont pas connues.

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).

On ne peut donc pas juger de la pertinence de l'effet observé qui peut être considéré, en moyenne, comme faible.

On ne dispose d'aucune donnée de long terme.

Malgré plus de 20 ans de commercialisation de ces spécialités, aucun élément ne permet de documenter son efficacité en pratique réelle.

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

Quoi qu'il en soit, dans le cadre d'une comparaison indirecte, l'effet du buflomédil sur la distance de marche semble globalement moins important que celui obtenu lors de programmes d'entraînement à la marche.

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).

Il n'existe pas de données permettant de mesurer l'impact du buflomédil sur la morbidité ou la mortalité des patients atteints d'AOMI au stade II.

Les effets indésirables du buflomédil sont rares et transitoires.

Ont été observés :

- des effets secondaires digestifs tels que nausées, vomissements,
- des sensations de chaleur cutanée, des picotements des extrémités, des céphalées, des vertiges, des tremblements,
- des réactions cutanées : rash, urticaire.

En cas de surdosage volontaire ou accidentel, on peut observer rapidement des manifestations neurologiques (convulsions pouvant conduire à un état de mal) parfois suivies de troubles cardiovasculaires graves (troubles du rythme et de la conduction, choc cardiogénique) susceptibles d'évoluer vers un coma et/ou un arrêt cardiocirculatoire).

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 CPMP) mais aussi l'importance du handicap de départ.

Toutefois, la Commission de la Transparence privilégie la prise en compte de la quantité d'effet, et par conséquent le bénéfice du traitement en valeur absolue plutôt que l'augmentation relative de la distance de marche.

Le rapport efficacité/effets indésirables du buflomédil (FONZYLANE administré par voie orale) apparaît donc comme faible.

3.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif thérapeutique premier du traitement des patients atteints d'AOMI stade II consiste à tenter de stabiliser l'athérome en luttant contre les facteurs de risque cardiovasculaires et à prévenir les manifestations thromboemboliques.

Le contrôle des facteurs de risque dans le but de ralentir la progression de l'athérosclérose est la mesure la plus importante.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI peut également comporter la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus du myocarde, qui grèvent lourdement le pronostic du claudicant, par les antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel, ticlopidine).

Il inclut l'arrêt du tabac, le contrôle de l'hypertension artérielle, un traitement hypolipidémiant par statine.

L'entraînement à la marche a montré un effet significatif sur le périmètre de marche.

3.1.4 Intérêt en termes de santé publique

Si l'AOMI est potentiellement grave, le buflomédil ne traite pas les formes graves de la maladie. Les données fournies ne permettent pas de juger concrètement de l'importance du handicap des patients chez lesquels le médicament permet d'améliorer la distance de marche sans douleur.

Le buflomédil ne prévient pas les accidents ischémiques. Il n'a pas montré d'impact sur la morbidité ou sur la mortalité.

La démonstration de son effet sur la qualité de vie est discutable et cet effet n'est pas quantifié.

La quantité d'effet observée du médicament est marginale et de pertinence clinique discutable.

En l'état actuel des connaissances, le buflomédil (FONZYLANE administré par voie orale) n'a pas d'intérêt de santé publique.

3.1.5 Conclusion

Le service médical rendu de FONZYLANE administré par voie orale dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.2 SYNDROME DE RAYNAUD

3.2.1 Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le syndrome de Raynaud se caractérise par des épisodes d'ischémie des doigts se traduisant par la succession de phases de blanchiment, de cyanose et de rougeur des doigts ou des orteils survenant notamment après une exposition au froid ou faisant suite à des émotions.

Une sensation de froid, d'engourdissement ou des paresthésies des doigts accompagnent souvent la phase de pâleur ou de cyanose.

Pendant la phase hyperémique, les sujets ressentent une douleur pulsatile en plus de la rougeur et de la chaleur.

Le stress, l'utilisation d'engins vibrants ou la prise de médicaments tels que les bêta-bloquants ou les dérivés de l'ergot de seigle peuvent aussi être des facteurs déclenchants.

Cette affection touche 8 à 10% des femmes et 3 à 5 % des hommes.

L'évolution est bénigne le plus souvent. Les formes sévères sont rares, habituellement secondaires à une maladie systémique, particulièrement la sclérodermie.

Le syndrome de Raynaud est donc une affection sans caractère habituel de gravité mais qui peut entraîner parfois une dégradation de la qualité de vie (douleurs, paresthésies).

3.2.2 Rapport efficacité/effets indésirables

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Comme il est précisé en 2., aucune donnée n'a été fournie en 2003 par le laboratoire dans cette indication.

L'efficacité du buflomédil en termes de réduction de la survenue des troubles trophiques n'est pas établie dans le traitement du phénomène de Raynaud.

Les effets indésirables du buflomédil sont rares et transitoires.

Ont été observés :

- des effets secondaires digestifs tels que nausées, vomissements,
- des sensations de chaleur cutanée, des picotements des extrémités, des céphalées, des vertiges, des tremblements,
- des réactions cutanées : rash, urticaire.

En cas de surdosage volontaire ou accidentel, on peut observer rapidement des manifestations neurologiques (convulsions pouvant conduire à un état de mal) pouvant être suivie des troubles cardiovasculaire graves (troubles du rythme et de la conduction, choc cardiogénique) pouvant évoluer vers un coma et/ou un arrêt cardiocirculatoire).

Le rapport efficacité/sécurité du buflomédil dans cette indication est donc mal établi.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Le plus souvent, le syndrome de Raynaud entraîne une gêne minime ; aucun traitement médicamenteux n'est alors nécessaire.

La prise en charge du syndrome de Raynaud repose avant tout sur des mesures générales non médicamenteuses :

- arrêt du tabac ;
- protection contre le froid ;
- éviction des facteurs déclenchants (médicaments, engins vibrants, etc.) ;
- exercice physique.

Quand les mesures générales ont échoué, pour soulager les symptômes, la nifédipine per os (ADALATE) peut être utilisée. Elle est considérée comme le traitement médicamenteux de 1^{ère} intention, à la dose de 30 à 60 mg/j.

Dans les formes sévères avec troubles trophiques, l'iloprost par voie injectable (ILOMEDINE) peut être utilisée.

Il existe donc d'autres moyens thérapeutiques médicamenteux que le buflomédil et non médicamenteux pour la prise en charge de cette affection.

Dans les formes modérées, compte tenu d'une efficacité qui est mal établie, le buflomédil n'a pas de place démontrée dans la prise en charge de cette affection.

3.2.4 Intérêt en termes de santé publique

Cette affection est généralement sans caractère habituel de gravité et d'évolution le plus souvent bénigne. Compte tenu d'un rapport efficacité/sécurité mal établi et d'une absence de place dans la stratégie thérapeutique, ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.2.5 Conclusion

Le service médical rendu de FONZYLANE administré par voie orale dans cette indication est insuffisant pour justifier une prise en charge.

3.3 CONCLUSION : NIVEAU DE SERVICE MEDICAL RENDU DES SPECIALITES

Le service médical rendu est insuffisant dans l'ensemble des indications thérapeutiques pour justifier une prise en charge.