



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 juin 2006

Suite à la demande du ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, la commission réexamine les spécialités suivantes :

BUFLOMEDIL L.LAFON 150 mg, comprimé pelliculé,
Boîte de 20, code CIP: 331 334-3

BUFLOMEDIL L LAFON 300 mg, comprimé pelliculé,
Boîte de 10, code CIP : 332 707-8

Laboratoires CEPHALON

buflomedil (chlorhydrate de)

liste I

Date de l'AMM :

BUFLOMEDIL L LAFON 300 mg : 13/04/1990

BUFLOMEDIL L.LAFON 150 mg : 21/10/1988

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu par les spécialités.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

buflomedil (chlorhydrate de)

1.2. Indications remboursables

- Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II).
N.B. : 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 pour cent chez 50 à 60 pour cent des malades traités, contre 20 à 40 pour cent des malades suivant uniquement des règles hygiéno-diététiques.
- Amélioration du phénomène de Raynaud.
-

1.3. Posologie

BUFLOMEDIL L LAFON 150 mg,
2 à 4 comprimés par jour, répartis en 2 ou 3 prises.

BUFLOMEDIL L LAFON 300 mg,
Deux comprimés par jour, répartis en 2 prises.

2 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

Amélioration du phénomène de Raynaud.

Une étude¹ (Le Quentrec 1991) randomisée, en double-aveugle versus placebo, réalisée chez 31 patients a évalué l'efficacité du buflomédil après 6 mois de traitement. Compte-tenu de la non comparabilité des groupes à l'inclusion et de la multiplicité des critères principaux d'évaluation non hiérarchisés, les résultats de cette étude ne sont pas pris en compte par la Commission de la Transparence.

¹ Le Quentrec et al. « Double-blind placebo-controlled trial of buflomédil in the treatment of Raynaud's phenomenon : six-month follow-up. Angiology 1991 ; 42 : 289-95.

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

1/ Recommandations pour l'évaluation de l'efficacité

Le consensus TASC de 2000² retient 4 critères d'efficacité pour la prise en charge de la claudication intermittente :

- augmentation de la distance de marche (sans douleur et absolue) évaluée selon un protocole standardisé. L'évaluation du résultat du traitement de la claudication repose préférentiellement sur cette mesure,
- amélioration des symptômes évaluée par un questionnaire fondé sur une classification de la claudication intermittente,
- amélioration de la qualité de vie jugée sur des questionnaires standardisés (SF 36 ou RAND-36),
- preuve objective de la perméabilité des axes artériels revascularisés jugée sur l'imagerie.

L'EMA* recommande, comme critère principal d'efficacité pour évaluer les médicaments chez les sujets avec une AOMI de stade II, la distance de marche sur tapis roulant (vitesse de 3.2 km/h et pente à 12% : distance initiale de claudication (ICD, c'est-à-dire la distance pouvant être parcourue sans douleur) en premier choix car plus proche de la « vraie vie » et distance absolue de claudication (ACD) en complément, car moins subjective.

**Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of peripheral arterial occlusive disease" - CPMP/EWP/714/98 rev 1, avril 2002*

Pour évaluer l'efficacité des médicaments à visée préventive des événements ischémiques chez les patients atteints d'AOMI, quel que soit le stade, l'EMA recommande un critère principal d'efficacité pouvant être constitué d'un ou plusieurs des critères suivants :

- mortalité toute cause ou cardiovasculaire,
- morbi-mortalité cardiovasculaire : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, décès vasculaires,
- amputations majeures (critère recommandé essentiellement dans les AOMI de stade III-IV, dans un critère composite).

² TransAtlantic Inter-Society Consensus. Management of peripheral arterial disease (PAD). J Vasc Surg 2000;31(1 Pt 2):S1-S296

2/ Etudes cliniques déjà présentées par le laboratoire en 1999 et 2004

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

Résumé des études déposées :

Etude	n	Critères de jugement	Buflomédil Avant Après Traitement		Placebo Avant Après Traitement		p
Trübestein ³ 12 semaines 1981	93	DMSD (m)	114.7 ±61.5	229.0 ±155.8	102.7 ±40.4	141.9 ±80.5	p<0.001
		DMM (m)	145.2 ±68.4	286.5 ±178.6	142.5 ±78.2	203.1 ±137.7	p<0.01
Diamantopoulos ⁴ 24 semaines 1985 (patients diabétiques)	35	DMSD (m)	158.6 ±109.2	270.8 ±188.9	114.8 ±79.0	146.4 ±97.3	NS
		DMM (m)	281.4 ±170.9	473.3 ±283.7	225.3 ±193.2	245.8 ±197.8	p=0.011
Bisler ^{5*} 10 semaines 1981	38	DMSD (m)	96.8 ±42.7	167.2 ±81.8	81.9 ±31.2	116.4 ±66.6	p<0.05
		DMM (m)	121.2 ±77.2	250.1 ±123.6	115.1 ±55.3	163.8 ±81.5	p<0.05
Zinnag ^{6*} 8 semaines 1980	40	DMSD (m)	78.7 ±49.2	192.6 ±141.3	53.3 ±46.9	97.2 ±117.2	NS
		DMM (m)	128.6 ±59.7	225.3 ±153.5	77.5 ±62.4	113.7 ±131.5	p<0.05
Fonseca ⁷ 12 semaines 1987	28	TMSD (sec)	63 [24-136] 169 [51-295]	124 [53-261] 293 [107-429]	68 [24-137] 177 [58-314]	75 [20-191] 193 [50-440]	p<0.01 p<0.01
		DMM (m)					

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 différence d'effet inter-groupes.

La distance de marche initiale moyenne sans douleur était comprise entre 53 et 159 m selon les études.

³ Trübestein et al. "Buflomédil in arterial occlusive disease : results of controlled multicenter study". Angiology 1984 ; 35 : 500-5.

⁴ Diamantopoulos et al. "Clinical and hemorheological effects of buflomédil in diabetic subjects with intermittent claudication". Int Angiol 2001 ; 20 : 337-44.

⁵ Bisler et al "Clinical response to buflomédil in arterial obstructive disease". Therapiewoche 1983 ; 33 : 2204-10.

⁶ 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.

⁷ Fonseca et al. "Double-blind placebo-controlled trial of buflomédil in intermittent claudication" Int J Clin Pharm Res 1988 ; 8 : 377-81.

La distance de marche maximale initiale moyenne était comprise entre 78 et 282 m selon les études.

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

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

Les durées de traitement des patients ne sont pas toujours connues. De plus, le maintien de l'efficacité de ces traitements à long terme n'est pas connu.

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

Bien qu'il n'existe pas de comparaison inter-groupes, il apparaît :

- un gain variable sur la distance de marche initiale sous buflomédil par rapport au placebo compris entre 36 et 80 mètres selon les études,
- un gain variable sur la distance de marche maximale sous buflomédil par rapport au placebo compris entre 60 et 171 mètres selon les études (2 études avec un gain de plus de 100 mètres).

Les deux études versées en allemand sous forme d'article publié (Bisler et al.) et de compte-rendu de symposium non publié (Zinnag et al.) ne peuvent être prise en compte par la Commission de la Transparence.

3/ Nouvelles données cliniques déposées en 2006 :

- Méta-analyse de Walker et al. 1995⁸ :

Cette méta-analyse a évalué les effets du buflomédil dans la prise en charge de la claudication intermittente.

Les études sélectionnées étaient prospectives, randomisées, en double aveugle, versus placebo réalisées chez des patients avec claudication intermittente et avaient été publiées entre 1980 et 1988.

Cette revue a sélectionné 10 études (n=744) qui reprenaient les critères de jugement principaux de distance de marche sans douleur et/ou de distance de marche maximale pendant des périodes maximales de 3 mois.

Les posologies de buflomédil employées dans ces études ne sont pas précisées.

Résultats :

Distance de marche sans douleur :

Huit des dix études sélectionnées ne montrent pas d'amélioration significative de la distance de marche sans douleur sous buflomédil par rapport au placebo.

Dans l'analyse poolée des dix études montre l'amélioration est statistiquement significative sous buflomédil versus placebo (25% d'amélioration à 4 semaines : [0,25, 0,09-0,41]).

Distance de marche maximale :

Dans l'analyse poolée des dix études montre l'amélioration est statistiquement significative sous buflomédil versus placebo (28% d'amélioration à 4 semaines : [0,28, 0,11-0,414]). Les résultats de chacune des dix études prises séparément ne sont pas disponibles.

Commentaires :

Cette méta-analyse suggère que le buflomédil améliore la capacité de marche des

⁸ Walker et al. "A meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled studies of effect of buflomédil in intermittent claudication", *Fundam Clin Pharmacol* 1995 ; 9 : 387-94.

patients avec claudication intermittente.

Néanmoins, les études sélectionnées présentent des insuffisances méthodologiques :

- durée de suivi dans ces études brève (3 mois),
- type d'analyse effectuée non précisé,
- absence de test d'hétérogénéité.

- Etude Gottstein et al. 1987⁹

Cette étude publiée en allemand, qui a inclu 33 patients, ne peut être prise en compte par la Commission de la Transparence.

- Etude LIMB 2004 (étude non publiée)

Cette étude a évalué le bénéfice clinique à long terme du buflomédil dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI).

Méthodologie : étude multicentrique (France, Russie, République Tchèque, Hongrie), prospective, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, réalisée de février 2000 à mars 2004. Les résultats de 2078 patients ont été inclus et analysés intention de traiter en terme d'efficacité et de tolérance.

Critères d'inclusion : patients de plus de 40 ans atteints d'une AOMI stade II (claudication intermittente) avec un index de pression systolique cheville/humérale (IPS) compris entre 0.80 et 0.30.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes, notamment en termes de caractéristiques démographiques (âge moyen de 61 ans, hommes dans 80% des cas), d'antécédents médicaux, de traitements concomitants (75,5% des patients étaient sous aspirine, 13.7% sous un autre traitement antiagrégant et 3.7% sous traitement anticoagulant), de facteurs de risque et de caractéristiques de la maladie.

A l'inclusion, la distance initiale de claudication était de 295 ± 238 m dans le groupe buflomédil et de 300 ± 240 m dans le groupe placebo.

A l'inclusion, la distance absolue de claudication était de 516 ± 845 m dans le groupe buflomédil et de 561 ± 1073 m dans le groupe placebo.

Traitements : buflomédil ou placebo, 1 comprimé (150 mg en cas de clairance de la créatinine < 40 ml/min ou 300 mg en cas de clairance de la créatinine ≥ 40 ml/min) matin et soir pendant 3 ans en moyenne (extrêmes : 2 ans à 4 ans).

Traitements concomitants possibles : traitement antiagrégant ou anticoagulant oral ou aspirine (75-100 mg/j).

Critère principal d'efficacité : critère composite de morbidité et de mortalité cardiovasculaire comprenant :

- détérioration symptomatique de l'AOMI : claudication invalidante ou stade III/IV, ischémie subaiguë conduisant à :
 - . traitement I.V. et/ou
 - . réhabilitation dans un centre spécialisé et/ou
 - . chirurgie vasculaire ou endovasculaire et/ou
 - . angioplastie,
- amputation d'un membre,
- infarctus du myocarde,

⁹ Gottstein et al. « Additive Wirkung von buflomédil bei gleichzeitigem training », A Allg Med. 1987 ; 63 : 836-839.

- accident vasculaire cérébral,
 - décès d'origine cardiovasculaire.
- L'analyse a été réalisée en ITT.

RESULTATS :

Critère principal d'efficacité :

Au **1^{er} décembre 2003**, date prédéfinie pour l'analyse principale des résultats de l'étude.

Résultats sur le critère combine :

	Buflomédil N =1037 N (%)	Placebo N = 1026 N (%)	P
Nombre de patients avec au moins un événement	90 (8.7)	114 (11.1)	NS
Composants du critère combiné (premier événement) :			
- Détérioration symptomatique de l'AOMI	34 (37.8)	48 (42.1)	
- Amputation	6 (6.7)	14 (12.3)	
- IDM	10 (11.1)	10 (8.8)	
- AVC	13 (14.4)	11 (9.7)	
- Décès d'origine vasculaire	27 (30.0)	31 (27.2)	

Compte tenu des résultats non significatifs de l'analyse principale à la date prévue, et de l'évaluation en aveugle qui s'est poursuivie jusqu'à fin mars 2004, le laboratoire a réalisé une nouvelle analyse prenant en compte les événements survenus jusqu'au 31 mars 2004 :

*Analyse des résultats au **31 mars 2004** : Résultats sur le critère combine :*

	Buflomédil N =1043 N (%)	Placebo N = 1035 N (%)	P
Nombre de patients avec au moins un événement	95 (9.1)	128 (12.4)	0.0163
Composants du critère combiné (premier événement) :			
- Détérioration symptomatique de l'AOMI	36 (37.9)	50 (39.1)	
- Amputation	7 (7.3)	15 (11.7)	
- IDM	10 (10.5)	11 (8.6)	
- AVC	13 (13.7)	11 (8.6)	
- Décès d'origine vasculaire	29 (30.5)	41 (32)	

Chacun des items du critère combiné était défini comme un critère secondaire. Aucune différence significative n'a été observée sur chacun de ces critères.

Commentaires :

Aucune différence significative n'a été observée dans la première analyse du 1^{er} décembre 2003. L'analyse secondaire, effectuée au 31 mars 2004, a mis en évidence une

différence significative entre les deux groupes.

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre le buflomédil et le placebo sur les critères secondaires d'efficacité.

Il existe des différences importantes dans la fréquence de survenue des événements du critère composite principal avec une fréquence particulièrement faible d'événements en Russie, ce qui pose la question de la nature des patients inclus et de leur hétérogénéité en fonction des pays.

- Etude LIMB TREADMILL (sous-groupe de l'étude LIMB)

Objectif : Evaluation d'un traitement de 6 mois de buflomédil sur la distance de marche sans douleur, la distance de marche maximale, l'index de pression systolique cheville/humérale (IPS), ainsi que la perfusion vasculaire collatérale (pression artérielle à la cheville) chez 200 patients ayant été soumis à des épreuves d'exercice sur tapis roulant.

Méthodologie : étude monocentrique (Russie), prospective, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo.

Les épreuves de marche ont été effectuées sur tapis roulant (vitesse de 3 km/h, pente de 10%).

200 patients ont été inclus et analysés en terme d'efficacité.

Critères d'inclusion et d'exclusion : les mêmes que ceux de l'étude LIMB.

De plus, les patients devaient avoir une distance initiale de claudication comprise entre 50 et 300 m lors des 2 épreuves d'inclusion à J-7 et J1 (avec une variabilité entre les 2 épreuves $\leq 20\%$).

Traitements : buflomédil ou placebo, 1 comprimé (300 mg) matin et soir pendant 6 mois. Tous les patients avaient une clairance de la créatinine ≥ 40 ml/min. Traitements concomitants autorisés : antiplaquettaires ou anticoagulants ou aspirine (75-100 mg).

Critère principal d'efficacité : distance initiale de claudication (ICD) après 6 mois de traitement. L'analyse a été effectuée en intention de traiter.

Critères secondaires d'efficacité : après 3 et 6 mois de traitement :

- distance maximale de claudication (ACD),
- index systolique de cheville (ABI) au niveau du membre le plus atteint.
- fenêtre ischémique (aire sous la courbe de la pression de cheville mesurée à l'arrêt de l'exercice).

RESULTATS :

Critère principal d'efficacité (résultats en ITT)

	Buflomédil N =101	Placebo N = 99	P
distance initiale de claudication à J1 (m)	142.2 $\pm$ 49,2	134.8 $\pm$ 52,4	NS
distance initiale de claudication à 6 mois (m)	197.9 $\pm$ 76,7	144.5 $\pm$ 54,5	S

Critères secondaires d'efficacité

	Buflomédil N =101	Placebo N = 99	P
--	----------------------	-------------------	---

	Moyenne	Moyenne	
distance maximale de claudication à J1 (m)	213.9	213.4	NS
distance maximale de claudication à 6 mois (m)	309.5	224.2	S
index systolique de cheville à l'inclusion	0.62	0.62	NS
index systolique de cheville à 6 mois	0.67	0.62	S
fenêtre ischémique à l'inclusion	233.96	220.12	S
fenêtre ischémique 6 mois	156.83	277.21	S

Commentaires :

Après 6 mois de traitement, il a été observé une augmentation significative :

- de la distance de claudication initiale sous buflomédil (55,7 m $\pm$ 45 m) par rapport au placebo (9,7 m $\pm$ 23,1 m), soit un gain de 46 mètres.
- de la distance de claudication maximale sous buflomédil (95,6 m) par rapport au placebo (10,8 m), soit un gain de 85 mètres.

Les valeurs des « p » ainsi que l'intervalle de confiance relatif à la distance de claudication maximale ne sont pas disponibles.

4/ Autres données issues de notre recherche bibliographique :

Une revue Cochrane¹⁰ 2001 a évalué l'efficacité du buflomédil dans la prise en charge de la claudication intermittente.

Les études sélectionnées étaient prospectives, randomisées réalisées en double aveugle, versus placebo et devaient avoir inclus au moins 30 patients atteints de claudication intermittente au stade II.

Seules deux études ont été retenues : Trubestein et al. 1984 (n=93) et Diamantopoulos et al. 2001 (n=35). Cette seconde étude concernait des patients diabétiques.

Le buflomédil a été administré oralement à une posologie de 600 mg par jour.

Le critère de jugement principal était la distance de marche sans douleur après au moins 3 mois de traitement.

Le critère secondaire était la distance de marche maximale.

RESULTATS :

Etude Trubestein et al. 1984 : Il a été observé chez des patients avec claudication intermittente :

- une augmentation significative de la distance de marche sans douleur sous buflomédil par rapport au placebo (gain moyen de 75m; IC 95% [37 , 114]),
- une augmentation significative de la distance de marche maximale sous buflomédil par rapport au placebo (gain moyen de 81m; IC 95% [30 , 131]).

Etude Diamantopoulos et al. 2001 : Il a été observé, chez des patients diabétiques avec claudication intermittente :

¹⁰ De Backer et al. « Buflomédil for intermittent claudication », The Cochrane Collaboration, january 2001.

- pas de différence significative de la distance de marche sans douleur entre buflomédil et au placebo (gain moyen de 81m; IC 95% [7 , 154]).
- une augmentation significative de la distance de marche maximale sous buflomédil par rapport au placebo (gain moyen de 171m; IC 95% [27 , 316]).

Commentaires :

Les auteurs concluent qu'aucune preuve solide de l'efficacité de buflomédil chez les patients atteints de claudication intermittente n'a pu être apportée par cette revue du fait du faible nombre d'études disponibles (2) et de l'existence probable d'un biais de publication.

On peut noter, par ailleurs, les faibles effectifs de patients inclus dans ces études.

2.2. Effets indésirables

Etude LIMB et LIMB TREADMILL

Evénements indésirables graves (EIG) :

768 EIG ont été notifiés chez 462 patients (224 patients (21.5%) sous buflomédil et 238 (23.0%) sous placebo).

149 décès ont été notifiés (70 (6.7%) sous buflomédil et 79 (7.6%) sous placebo).

Les EIG rapportés sont majoritairement cardiovasculaires ou ischémiques ou l'aggravation de la maladie.

Troubles généraux : chez 80 patients (7.67%) sous buflomédil et 102 patients (9.86%) sous placebo, essentiellement aggravation de la maladie, décès.

Affections cardiaques : chez 71 patients (6.81%) sous buflomédil et 67 patients (6.47%) sous placebo. Les effets indésirables (EI) les plus fréquents ont été les IDM (respectivement 21 vs 18).

Affections vasculaires : chez 43 patients (4.12%) sous buflomédil et 41 patients (3.96%) sous placebo. Les EI les plus fréquents ont été les AVC et les sténoses artérielles.

Insuffisance rénale aiguë chez 2 patients sous buflomédil vs 1 sous placebo. Insuffisance rénale aggravée chez 2 patients sous buflomédil vs 1 sous placebo.

Hypersensibilité chez 2 patients sous buflomédil vs 1 sous placebo.

Dermatites chez 2 patients sous buflomédil.

Evénements indésirables non graves

585 EI non graves ont été notifiés chez 416 patients (214 patients (20.5%) sous buflomédil et 202 (19.5%) sous placebo).

Le buflomédil a fait l'objet de deux enquêtes de pharmacovigilance en 1997 et 2005 du fait d'une toxicité :

- neurologique, se manifestant cliniquement par des crises convulsives, des myoclonies, ou des tremblements, des vertiges, des troubles de l'équilibre,
- cardiaque, avec essentiellement un ralentissement de la conduction ventriculaire ; cette toxicité, cause de décès, apparaît dans le cadre des intoxications aiguës ou dans le cadre de surdosages thérapeutiques.

Suite aux conclusions rendues par la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 5 juillet 2005, une réévaluation du rapport bénéfice-risque du buflomédil (dans toutes les indications et pour toutes les spécialités contenant du buflomédil) a été décidée et est actuellement en cours à l'Afssaps.

2.3. Conclusion

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

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

Globalement, la taille de l'effet du buflomédil a été variable selon les études :

- gain sur de la distance de marche sans douleur compris entre 35 et 80 m,
- gain sur de la distance de marche sans douleur compris entre 60 et 170 m.

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

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.

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

3.1.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée ^(11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19)

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs, qui entraîne une perte de charge hémodynamique, avec ou sans traduction clinique et dont le meilleur témoin est la chute de l'index de pression systolique (IPS).

On distingue plusieurs stades fonctionnels de l'AOMI (classification de Leriche et Fontaine) :

- stade I (asymptomatique),
- stade II (ischémie d'effort responsable d'une claudication intermittente),
- stade III (ischémie permanente responsable de douleurs du décubitus),
- stade IV (troubles trophiques : ulcérations et/ou nécroses tissulaires).

Les spécialités étudiées ne sont indiquées que dans l'AOMI au stade II.

La claudication intermittente traduit l'inadéquation des besoins des muscles impliqués dans l'exercice au débit artériel disponible pour ces muscles. L'AOMI au stade II est une manifestation de la maladie athéromateuse à prédominance masculine, plus fréquente chez le sujet âgé (prévalence située, selon les auteurs, entre 2 et 6 % des hommes de plus de 60 ans et chez 2% des femmes). Cette prévalence augmente avec l'âge. Seuls 5% des patients présentent une claudication intermittente.

L'AOMI au stade II peut avoir des conséquences fonctionnelles graves (handicap, amputation, perte d'autonomie) et altérer la qualité de vie.

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

L'incidence des complications systémiques augmente avec la sévérité de l'AOMI, mais chez le patient asymptomatique, la mortalité cardiovasculaire est déjà de 2% par an, l'incidence annuelle de l'infarctus du myocarde est de 3% par an et celle des AVC de 1 à 2% par an. La présence de facteurs de risques athéromateux tels que le tabagisme, le diabète, les dyslipidémies, l'hypertension influe sur la progression de l'AOMI.

¹¹ Jackson et al. « antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease », Chest, 2001, 119, 283-299.

¹² Burns et al. « Management of peripheral arterial disease in primary care », BMJ, 2002, 326, 584-588.

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

¹⁴ The Dutch college of general Practitioners "NHG Practice Guideline : Peripheral arterial disease", december 1999.

¹⁵ Canadian cardiovascular society « consensus conference : peripheral arterial disease », 2005.

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

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

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

¹⁹ Leng GC et al., « Exercise for intermittent claudication », The Cochrane collaboration, april 2000.

L'évolution de l'AOMI au stade II est, dans la grande majorité des cas, favorable. À 5 ans, 50 à 75 % des patients claudicants sont stables, voire améliorés du fait du développement d'une circulation collatérale. 25 % environ des claudicants s'aggravent, essentiellement au cours de la première année suivant le diagnostic (7-9 %). Le pourcentage de patients nécessitant une revascularisation va de 3 à 22 % selon les séries et les populations étudiées.

Le risque de progression vers l'ischémie nécessitant des amputations est d'environ 2% par an.

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 pendant 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 TRUBESTEIN, DIAMANTOPOULOS, FONSECA et LIMB TREADMILL ont montré un effet symptomatique du naftidrofuryl sur la distance de marche sans douleur lors de tests effectués sur tapis roulant dans des conditions standards.

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.

Les résultats observés sont hétérogènes.

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.

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.

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.

Pour les effets indésirables cf. 2.2.

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).

Le rapport efficacité/effets indésirables du buflomédil est faible.

3.1.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^(11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21)

Le patient claudicant a un risque cardio-vasculaire élevé.

La prise en charge d'un patient atteint d'AOMI au stade de claudication intermittente (ischémie d'effort, à la mise en charge, se manifestant aux membres inférieurs par une claudication pure sans symptômes au repos) a deux objectifs :

- l'identification et le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaire associés (tabagisme, diabète, hypertension, dyslipidémies ...) pour ralentir la progression de l'athérosclérose et prévenir la survenue d'événements cardio-vasculaires graves, voire mortels (accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde) qui grèvent lourdement le pronostic du claudicant et représente la mesure la plus importante.
- l'amélioration fonctionnelle de la claudication et de la qualité de vie qui en résulte.

- Prise en charge systémique (prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires) :

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

1/ La prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés :

- le tabagisme (sevrage tabagique),
- la surcharge pondérale (valeur cible IMC < 25 kg/m²),
- le diabète (valeur cible HbA1C < 6,5%) ,
- les dyslipidémies,
- l'hypertension artérielle.

2/ L'activité physique :

L'entraînement à la marche augmente le périmètre de marche d'en moyenne 150% et améliore la qualité de vie. Cette activité doit être pratiquée quotidiennement pendant au moins 30 minutes et doit être proposée à chaque fois que possible²¹.

3/ La 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) qui permet de réduire la mortalité chez ces patients, ou clopidogrel (75 mg/j)
- une statine (valeur cible LDL < 1 g/l, équivalent de la prévention secondaire).
- un IEC, en augmentant progressivement les doses sous surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie (démonstré avec le ramipril à 10 mg /j qui permet de réduire la mortalité chez les patients présentant une artériopathie des membres inférieurs) ou un bêta-bloquant.

²⁰ Hankey et al. "Medical treatment of peripheral disease", JAMA février, 1, 2006 ; 295 : 547-553.

²¹ « 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

- Prise en charge symptomatique : les traitements chirurgicaux et médicamenteux :

- 1/ Revascularisation endovasculaire ou chirurgicale :

En cas de handicap sévère, lorsqu'un programme d'entraînement à la marche n'est pas possible ou en cas d'absence de réponse à l'exercice physique après 3 mois, ou en cas de perturbations importantes des activités quotidiennes, se pose la question d'un geste de revascularisation. L'indication de revascularisation peut être posée plus précocement en cas de lésions sévères menaçantes sans possibilité de développement d'une collatéralité.

- 2/ Les vasodilatateurs

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, 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 du membre et le risque d'amputation.

- Buflomédil :

Selon les recommandations hollandaises¹⁴, le buflomédil n'est pas recommandé dans la prise en charge de l'AOMI.

Selon les recommandations de la HAS¹⁷, une différence significative a été observée sous buflomédil par rapport au placebo sur la distance de marche ($p = 0,01$) et sur la distance de gêne ($p = 0,01$).

Le buflomédil n'est pas cité dans les autres recommandations.

Une revue Cochrane²² a évalué l'efficacité du buflomédil dans la prise en charge de la claudication intermittente. Les auteurs concluent qu'aucune preuve pertinente de l'efficacité de buflomédil chez les patients atteints de claudication intermittente n'a pu être mise en évidence dans cette revue.

- Pour information :

Le cilostazol (sans AMM en France) permet d'améliorer de 35 à 109% le périmètre de marche et d'améliorer les symptômes.

Selon les recommandations de la HAS¹⁷, le cilostazol est significativement supérieur ($p < 0,001$) au placebo sur des critères intermédiaires seulement (pour le critère distance de marche avec un effet-taille de l'amélioration qui va jusqu'à 2,15 après 3 mois de traitement) mais n'est pas statistiquement différente du placebo pour la distance de gêne.

Le cilostazol est préconisé par les recommandations américaines (ACC/AHA 2006)¹³.

- 3/ Les statines :

Parmi les hypolipémiants, seules les statines ont montré un effet bénéfique dans l'artériopathie des membres inférieurs. La simvastatine et l'atorvastatine ont été les deux molécules les plus étudiées. À côté de leur effet bénéfique systémique sur les événements cardio-vasculaires et la mortalité, toutes deux ont démontré, à un an, un effet bénéfique sur la gêne fonctionnelle des membres inférieurs. Ces molécules sont actuellement sous-utilisées chez les patients atteints d'AOMI.

Certaines études suggèrent un effet des statines, qu'il reste à confirmer, sur la distance de marche.

²² De Backer et al. « Buflomédil for intermittent claudication », The Cochrane Collaboration, january 2001.

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 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 et n'a pas montré d'impact sur la morbidité ni sur la mortalité.

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

En l'état actuel des connaissances, le buflomédil n'a pas d'intérêt de santé publique

3.1.5.Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est faible dans cette indication.

Remarque de la Commission de la Transparence :

Le service médical rendu de ces spécialités est faible dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (stade II) pour l'ensemble de la population concernée par cette indication, quelles que soient les modalités de prise en charge par l'assurance maladie.

3.2. Amélioration du phénomène de Raynaud^(23, 24, 25)

3.2.1. Caractère habituel de gravité de l'affection traitée

Le syndrome de Raynaud est caractérisé 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 de paresthésies des doigts accompagne souvent la phase de pâleur ou de cyanose.

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

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 5 à 10% des femmes, 3 à 5 % des hommes, plus particulièrement les sujets jeunes.

L'évolution est, le plus souvent, bénigne. 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 des patients (douleurs, paresthésies, anxiété et préjudice esthétique).

3.2.2. Rapport efficacité/effets indésirables

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

L'étude fournie par le laboratoire ne peut être prise en compte par la commission de la Transparence. Une éventuelle quantité d'effet ne peut donc être précisée dans cette indication.

L'efficacité du buflomédil en termes de réduction de la survenue des troubles trophiques et/ou d'une réduction du nombre de crises n'est pas établie dans le traitement du phénomène de Raynaud.

Pour les effets indésirables cf. 2.2.

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).

La commission est en attente de la réévaluation du rapport bénéfice-risque du buflomédil en cours à l'Afssaps.

²³ NHS : "Prodigy Guidance – Raynaud's phenomenon", 2002

²⁴ NHS : « Raynaud's phenomenon », 2006

²⁵ Afssaps, « Etudes de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire », septembre 1999

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

3.2.3. Place dans la stratégie thérapeutique ^(22, 23, 24)

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 vasoconstricteurs, contraception, engins vibrants, etc.) ;
- gestion du stress ;
- diminution de la consommation de caféine.
- exercice physique.

Le traitement médicamenteux n'est envisagé que chez les patients gênés par les symptômes dans leur vie quotidienne.

Quand les mesures générales ont échoué, les inhibiteurs calciques sont utilisés pour soulager les symptômes chez ces patients parmi lesquels la nifédipine per os (ADALATE) possède une AMM dans cette indication. En effet, des études ont démontré que l'utilisation de la nifédipine diminue la sévérité et la fréquence des accès de spasmes vasculaires et améliore le flux sanguin lors de l'exposition au froid chez 70 à 80% des patients. Aussi, est-elle 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 utilisé.

Les vasodilatateurs ne sont pas mentionnés dans les recommandations du National Health Service (NHS) 2006²³.

Les vasodilatateurs ont une place très marginale dans la prise en charge médicamenteuse du syndrome de Raynaud. L'analyse des conditions d'utilisation des vasodilatateurs dans cette pathologie montre qu'ils sont largement prescrits, souvent au détriment de l'instauration du traitement médicamenteux recommandé en première intention.

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

Aucune recommandation ne préconisant l'emploi du buflomédil dans le syndrome de Raynaud et son efficacité étant mal établie, le buflomédil n'a pas de place dans la prise en charge de cette affection.

3.2.4. Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ;
 - de leur place marginale dans la stratégie thérapeutique,
- ces spécialités ne présentent pas d'intérêt en termes de santé publique.

3.2.5. Recommandations de la commission de la transparence

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans cette indication.

3.3. CONCLUSION

Le service médical rendu par ces spécialités est faible dans l'indication « Traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs (au stade II) ».

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans l'ensemble des autres indications de l'AMM.