



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 ZYDUS 150 mg, comprimé,
Boîte de 20, code CIP : 352 842-8

BUFLOMEDIL ZYDUS 300 mg, comprimé,
Boîte de 10, code CIP : 352 843-4

Laboratoires ZYDUS FRANCE SAS

buflomedil (chlorhydrate de)

liste I

Date de l'AMM : 14/12/1999

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 ZYDUS 150 mg,
2 à 4 comprimés par jour en 2 ou 3 prises.

BUFLOMEDIL ZYDUS 300 mg,
2 comprimés par jour, répartis en 2 prises.

2 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

Des données cliniques ont été fournies pour la spécialités FONZYLANE.

Se reporter à l'avis relatif à la réévaluation du service médical rendu (2006) de cette spécialité.

Données issues de notre recherche bibliographique :

Une revue Cochrane¹ 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 concernaient des patients diabétiques.

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

¹ De Backer et al. « Buflomédil for intermittent claudication », The Cochrane Collaboration, january 2001.

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 :

- 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

Selon le RCP, les effets secondaires 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.

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.

3 SERVICE MEDICAL RENDU

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 ^(2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)

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

² Jackson et al. « antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease », Chest, 2001, 119, 283-299.

³ Burns et al. « Management of peripheral arterial disease in primary care », BMJ, 2002, 326, 584-588.

⁴ ACC/AHA, Guidelines for management of patients with peripheral arterial disease », 2006.

⁵ The Dutch college of general Practitioners "NHG Practice Guideline : Peripheral arterial disease", december 1999.

⁶ Canadian cardiovascular society « consensus conference : peripheral arterial disease », 2005.

⁷ 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.

⁸ Prise en charge de l'artériopathie chronique athéroscléreuse des membres inférieurs, HAS 2006.

⁹ Carpentier et al. « Epidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs d'origine athérothrombotique », Arch. Mal. Cœur et vaisseaux, tome 98, octobre 2005.

¹⁰ Leng GC et al., « Exercice for intermittent claudication », The Cochrane collaboration, april 2000.

présence de facteurs de risques athéromateux tels que le tabagisme, le diabète, les dyslipidémies, l'hypertension influe sur la progression de l'AOMI.

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.

Les données issues de la littérature disponibles sur le buflomédil permettent de mettre en évidence, au mieux, un effet faible.

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 (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12)

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

¹¹ Hankey et al. "Medical treatment of peripheral disease", JAMA février, 1, 2006 ; 295 : 547-553.

- 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<25kg/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 possible¹².
 - 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<1g/l, équivalent de la prévention secondaire).
 - un IEC, en augmentant progressivement les doses sous surveillance de la pression artérielle et de la créatininémie (démontré 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.
 - 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

¹² « 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

d'amputation.

Buflomédil :

Selon les recommandations hollandaises⁵, le buflomédil n'est pas recommandé dans la prise en charge de l'AOMI.

Selon les recommandations de la HAS⁸, 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 Cochrane¹ 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 HAS⁸, 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)⁴.

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.

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^(13, 14, 15)

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.

Le laboratoire n'a fourni aucune étude clinique dans cette indication. Une éventuelle quantité d'effet du buflomédil 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.

¹³ NHS : "Prodigy Guidance – Raynaud's phenomenon", 2002

¹⁴ NHS : « Raynaud's phenomenon », 2006

¹⁵ 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 ^(13, 14, 15)

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) 2006¹⁴.

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'autre indication de l'AMM.