

30/11/2006

**COMPLEMENT AU COMPTE RENDU PUBLIE DE LA
COMMISSION NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**
(Compte rendu de la réunion du mardi 20 juin 2006)

III - Présentation des Conclusions du groupe cardiologie sur les données d'Efficacité DU BUFLOMEDIL (FORMES ORALE ET INJECTABLE)

1. Introduction

Nom commercial	FONZYLANE®	42 spécialités génériques
DCI	buflomédil	buflomédil
Forme pharmaceutique	Comprimé, solution pour injection	
Classe pharmacologique	Vasodilatateur périphérique alpha-bloquant	
Procédure d'enregistrement	nationale	
Titulaire de l'AMM	Céphalon	

Date de premier passage en Commission nationale de pharmacovigilance : 5 juillet 2005

Dates de passage en Groupe de travail cardiovasculaire : 1 décembre 2005 et 18 mai 2006

Passage en Commission d'AMM : 29 juin 2006

2. Historique

Le buflomédil a fait l'objet de deux enquêtes successives de pharmacovigilance et de toxicovigilance en raison notamment des risques associés au surdosage.

Les résultats de la première enquête (CRPV de Limoges et Centre antipoison de Lille), ont été présentés successivement à la Commission Nationale de Pharmacovigilance puis à la Commission d'AMM en octobre 1997. Les principales actions qui avaient été décidées comportaient :

- Passage du buflomédil de la liste II à la liste I des substances vénéneuses ;
- Envoi d'une lettre d'information aux urgentistes rappelant la nature et la gravité du tableau de l'intoxication aiguë ;
- Modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les rubriques « Contre-indications » (ajout de l'épilepsie), « Mises en garde et précautions particulières d'emploi » (précision sur les doses et le mode d'administration chez le patient insuffisant hépatique ou rénal) et « Surdosage » ;
- Diminution du conditionnement des formes orales afin de limiter les conséquences graves des intoxications volontaires : 20 comprimés par boîte au lieu de 30 pour le buflomédil 150 mg et 10 comprimés par boîte au lieu de 20 pour le buflomédil 300 mg ;
- Réévaluation du rapport bénéfice-risque dans les différentes indications (forme orale et injectable), la Commission d'AMM ayant finalement conclu (avis du 6 février 1998) que ce rapport restait favorable dans les indications retenues pour les formes orales et injectables.

La deuxième enquête de pharmacovigilance, réalisée par les CRPV et Centre antipoison de Lyon sur la période du 1/1/98 au 11/03/2005, avait pour objectif de réévaluer les données concernant les effets indésirables graves et les surdosages volontaires ainsi que de mesurer l'impact des décisions prises en 1997. Les données de cette seconde enquête ont été présentées à la Commission nationale de pharmacovigilance du 5 juillet 2005 dont les conclusions étaient les suivantes :

« Compte-tenu des risques importants du produit, encore largement méconnus par les professionnels de santé, pour un bénéfice jugé insuffisant, les membres de la commission nationale ont voté à l'unanimité pour :

- une réévaluation du bénéfice-risque du buflomédil par une commission commune (Commission Nationale de Pharmacovigilance et Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché) intervenant au dernier semestre 2005,
- une limitation de la publicité de l'étude LIMB par le laboratoire CEPHALON tant que les données de cette étude n'auront pas été déposées et analysées par les membres de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché ».

3. Evaluation des données d'efficacité des formes orale et injectable de buflomédil par le Groupe Cardiologie de la Commission d'AMM

Dans le cadre de la réévaluation du bénéfice-risque du buflomédil, l'évaluation des données d'efficacité par le groupe de travail Cardiologique s'est faite en deux étapes : i) Groupe Cardiologie N°56 du 1^{er} décembre 2005 : évaluation des données d'efficacité et formulation d'une liste de questions sur la méthodologie et les résultats des études LIMB et LIMB Treadmill (pour la forme orale) ; ii) Groupe Cardiologie N°62 du 18 mai 2006 : analyse des réponses de la firme aux questions posées. Les conclusions du Groupe Cardiologie N° 62 ont été présentées ce jour à la commission nationale de pharmacovigilance :

- Pour les formes orales : avis favorable au maintien de l'AMM du buflomédil : l'efficacité démontrée par les résultats des études LIMB et LIMB Treadmill sur les symptômes de l'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) de type II justifiant le maintien de l'indication actuelle : « *Traitement symptomatique de la claudication intermittente des AOMI au stade II* ». A noter, dans ces deux études, dans la population cible de l'AMM, qu'aucun cas de toxicité neurologique (convulsions, myoclonies) n'a été observé. A noter également qu'en raison du manque de robustesse des résultats de l'étude LIMB, le Groupe Cardiologie est opposé, même en l'absence de demande actuelle de la firme, à la mention des résultats de l'étude LIMB au sein de la rubrique 5.1 Propriétés Pharmacodynamiques du RCP.
- L'indication « amélioration du phénomène de Raynaud » devra être supprimée. L'ensemble des laboratoires titulaires d'une AMM dans cette indication a d'ailleurs reconnu que l'efficacité du buflomédil en terme de réduction de la survenue des troubles trophiques n'était pas établie dans le traitement du phénomène de Raynaud.
- Pour les formes injectables, le groupe Cardiologie a donné un avis favorable au maintien de l'AMM dans l'indication actuelle : « *Traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable, ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale* », sous réserve que le laboratoire s'engage à réaliser une étude d'efficacité et de sécurité d'emploi dont les résultats conditionneront le maintien de l'AMM.

4. Proposition de modifications des RCP des formes orales et injectables

L'unité de pharmacovigilance a présenté les modifications proposées par le titulaire de l'AMM. Ces propositions de modification du RCP des différentes formes de buflomédil ont été renforcées par l'Afssaps pour aboutir à :

- Ajouts (1) de la notion de marge thérapeutique étroite du buflomédil dans les rubriques 4.2. « Posologie et mode d'administration » et 4.4. « Mise en garde et précautions particulières », (2) de la nécessité de mesurer la fonction rénale avant et régulièrement au cours du traitement, (3) de respecter les posologies, et (4) de la nécessité d'adapter la posologie chez les insuffisants rénaux modérés ;
- Contre-indication dans « *l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn) et hémodialyse* » ajouté au sein de la rubrique 4.3. ;
- Rappel des effets indésirables graves survenant en cas de surdosage par non respect de la posologie ou l'absence d'adaptation de la posologie chez l'insuffisant rénal dans les rubriques 4.4. « Mise en garde et précautions particulières » et 4.8. « Effets indésirables »

De plus est envisagé le retrait de l'AMM du dosage à 300 mg de la forme orale, afin de renforcer l'attention des prescripteurs sur la dangerosité potentielle du médicament et le caractère étroit de sa marge thérapeutique et en vue de limiter les conséquences d'une tentative de suicide, la dose toxique étant atteinte plus facilement avec un petit nombre de comprimés de ce dosage.

Enfin, il est proposé que les laboratoires adressent une lettre aux prescripteurs et fournissent un plan de gestion du risque qui comprend, le plan de minimisation du risque et la description du système de pharmacovigilance mis en place, ainsi qu'une étude d'impact des mesures prises.

5. Discussion de la Commission nationale de pharmacovigilance

Des précisions sur certains points méthodologiques des deux études évaluées par le groupe Cardiologie ont été demandées aux laboratoires et à un expert externe présents. La discussion a porté essentiellement sur :

Le choix du critère principal d'efficacité : il s'agit d'un critère composite réunissant à la fois la dégradation des symptômes de l'artérite, les amputations et la survenue d'effets cardiovasculaires tels que, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décès. Le choix de ce critère, comme l'a rappelé le laboratoire, répond aux recommandations actuelles de l'EMA, de même le protocole de cette étude avait été accepté par l'Afssaps en 1998.

Le caractère statistiquement significatif des résultats a été jugé discutable dans la mesure où (1) l'analyse primaire n'était pas significative, et (2) la signification statistique des résultats à la seconde analyse était modeste. La double analyse des résultats a d'ailleurs été critiquée. A noter que selon le laboratoire, les deux analyses auraient été prévues par le protocole.

Les membres de la Commission ont souligné d'autre part le fait que les résultats globaux de l'étude LIMB défendaient très largement ceux concernant l'item « *dégradation des symptômes* », alors que les résultats sont faiblement suggestifs concernant la morbi-mortalité cardiovasculaire. La pertinence clinique des critères symptomatiques a été jugée discutable par certains membres de la Commission.

L'excès de décès observé dans le groupe placebo par rapport au groupe buflomédil sur la période courte de trois mois entre les deux analyses a été considéré comme surprenant par certains membres de la Commission, qui ont par ailleurs déclaré que l'évolution du tabagisme n'a pas été quantifiée en cours d'étude. Il a aussi été souligné que l'extrapolation des résultats de l'étude à la population française était difficile compte tenu du fait que les résultats de l'étude LIMB étaient surtout dépendants de ceux observés dans les centres russes ; les patients inclus en Russie étaient manifestement différents et moins sévèrement atteints que les patients français.

6. Conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance

Après discussion, les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance ont répondu par vote à main levée aux deux questions suivantes :

- Pour les **formes orales**, le bénéfice-risque est-il favorable ?

Résultats du vote :

- bénéfice-risque favorable = 6 voix
- bénéfice-risque défavorable = 7 voix
- abstention = 9 voix

En dehors de la difficulté de l'évaluation du rapport bénéfice/risque du buflomédil, les principales causes d'abstention ont été l'absence de données comparatives de pharmacovigilance avec les autres produits vasodilatateurs.

- Pour les **formes injectables**, la Commission nationale de pharmacovigilance adhère-t-elle à l'avis du groupe Cardiologie : maintien de l'indication actuelle (traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable, ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale), sous réserve que le laboratoire s'engage à réaliser une étude d'efficacité et de sécurité d'emploi qui conditionnera le maintien de leur AMM ?

Résultats du vote :

- favorable = 21 voix
- abstention = 1 voix

Certains membres de la Commission ont par ailleurs soulevé le problème lié à la présence des génériques (bioéquivalence -20% et +25%) du buflomédil dont la marge thérapeutique est étroite.

Enfin, dans un souci de transparence, l'absence de référence à l'étude LIMB dans le RCP du buflomédil (rubrique 5.1) a été jugé regrettable par un membre de la Commission nationale.

Au total, la Commission nationale de pharmacovigilance a jugé défavorable le rapport bénéfice/risque des formes orales du buflomédil, avec maintien de l'indication actuelle des formes injectables, sous réserve de la réalisation d'une étude d'efficacité et de sécurité.

Les données d'efficacité de l'étude LIMB ainsi que la réévaluation du bénéfice-risque du buflomédil seront discutées à la Commission d'AMM le 29 juin 2006.

Addendum

Depuis la séance de la Commission nationale de pharmacovigilance, le dossier buflomédil a été présenté à la Commission d'Autorisation de mise sur le marché du 29 juin 2006 qui s'est prononcée :

- pour le maintien de la forme comprimé dosé à 150 mg, à la suite des résultats positifs de l'étude LIMB sur l'amélioration symptomatique de l'artérite des membres inférieurs de stade II ;
- pour le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de la forme comprimé dosé à 300 mg, dans le but de limiter les conséquences d'une tentative de suicide, étant donné que la dose toxique est atteinte dès 10 comprimés avec ce dosage. Toutefois, ceci ne remet pas en cause la possibilité de prescrire buflomédil de 300 mg à 600 mg (posologie maximale recommandée) par jour dans le respect des indications et des contre-indications ;
- pour le maintien des formes injectables.

Sous réserve que le laboratoire s'engage à :

- réaliser une étude contrôlée d'efficacité et de sécurité d'emploi avec la forme injectable dans l'indication revendiquée (*traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs chez les patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué, n'est pas réalisable, ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale*) ;
- renforcer le RCP de la forme orale (150mg) et des formes injectables comme préconisé ci-dessus ;
- envoyer une lettre d'information à l'attention des professionnels de santé (anesthésistes, angiologues, cardiologues, urgentistes, chirurgiens vasculaires, plasticiens, internistes, rhumatologues, ophtalmologistes, ORL, services des grands brûlés, pharmaciens d'hôpitaux et d'officine) ;
- adresser un plan de minimisation du risque ainsi qu'une étude qui évaluera l'impact des mesures prises.

Sur la base de cet avis, le directeur Général de l'Afssaps a pris le 18 octobre 2006 une décision du retrait de l'AMM de la forme comprimé dosé à 300 mg. L'ensemble des conséquences à tirer de la réévaluation des conditions d'emploi de buflomédil ont donné lieu mi-novembre 2006 à l'envoi d'un message d'information aux professionnels de santé concernés, qui a été mis en ligne sur le site Internet de l'Afssaps le 23 novembre 2006.

Lire aussi : retrait des spécialités comprimés dosées à 300mg en buflomédil du 30 novembre 2006