

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension de la mise sur le marché et de l'utilisation des produits, présentés par l'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du buflomédil (voir annexe I)

Le buflomédil est un agent α_1 et α_2 -adrénergolytique, présentant des propriétés vasoactives et hémorhéologiques, améliorant le flux sanguin de la microcirculation, ainsi que l'oxygénation des tissus. Les médicaments contenant du buflomédil sont autorisés et commercialisés dans 12 pays de l'UE dans le cadre de procédures nationales et ont été autorisés pour la première fois en France en 1974. Le buflomédil est actuellement approuvé en France dans le traitement des symptômes de la «maladie occlusive artérielle périphérique symptomatique» (MOAP Stade II). La dose quotidienne maximale approuvée chez les patients présentant une fonction rénale normale est de 600 mg et de 300 mg chez les patients insuffisants rénaux. L'utilisation de buflomédil respectant ces conditions est considérée comme étant en dessous des conditions normales d'utilisation.

La France a précédemment mené deux investigations de pharmacovigilance et de toxicovigilance, à la suite de rapports faisant état d'événements indésirables graves (EIG) touchant le système nerveux et le cœur, associés à l'utilisation de buflomédil. Dans ces enquêtes, les EIG signalés affectant le système nerveux étaient principalement des convulsions, une myoclonie et un état de mal épileptique, tandis que les EIG cardiaques consistaient essentiellement en une tachycardie, de l'hypotension, des troubles du rythme ventriculaire et un arrêt cardiaque. À la suite de ces enquêtes, la France a pris plusieurs mesures réglementaires nationales, afin de minimiser le risque d'événements indésirables associés au buflomédil. En décembre 2010, une nouvelle évaluation française du rapport bénéfice/risque du buflomédil a été réalisée, à la suite de laquelle l'autorité compétente française a suspendu toutes les autorisations françaises de mise sur le marché pour des médicaments contenant du buflomédil. Il en a résulté une saisine automatique au titre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. La procédure a débuté durant la réunion du CHMP de février 2011.

Discussion relative à la sécurité

Le CHMP a pris note d'une revue de données françaises de la base de données Eudravigilance analysant des rapports spontanés associés au traitement par le buflomédil, visant à identifier des cas dans lesquels des réactions cardiaques et neurologiques sont survenues avec des doses thérapeutiques normales (à savoir, un maximum de 600 mg par jour pour la formulation orale en comprimés). Le CHMP a également pris en considération une revue de la base de données des rapports de sécurité de cas individuel (ICSR), menée par le titulaire de l'AMM, afin d'identifier des cas d'événements cardiologiques ou neurologiques survenus dans les conditions normales d'utilisation, c'est-à-dire des cas dans lesquels la dose n'avait pas dépassé la dose quotidienne maximale de 600 mg, des cas concernant des surdosages accidentels ou des cas concernant des patients présentant une insuffisance rénale connue nécessitant un ajustement de la dose. Le CHMP a également examiné une revue de toutes les données de sécurité de cas individuel disponibles concernant le buflomédil, réalisée par le titulaire de l'AMM, basée sur les données de sécurité post-commercialisation issues de la base de données de sécurité globale des Laboratoires Abbott et de la base de données de sécurité d'Amdipharm, de la littérature médicale publiée (dans le monde entier) et de plusieurs autres sources, notamment des centres de toxicologie ou antipoison et des autorités de réglementation.

Événements indésirables cardiovasculaires et neurologiques graves dans les conditions normales d'utilisation

La revue de la base de données EudraVigilance a permis d'identifier 74 cas d'événements indésirables associés au buflomédil, avec 35 cas au total faisant état d'événements indésirables cardiaques et 39 cas mentionnant des événements indésirables neurologiques. Parmi ces cas, 12 cas au total ont été identifiés, dans lesquels les patients avaient été traités par des doses respectant la limite maximale thérapeutique de buflomédil (c'est-à-dire jusqu'à 600 mg par jour). Il y avait 6 cas d'événements indésirables cardiovasculaires graves et 6 cas d'événements indésirables neurologiques graves. Bien que les 12 cas étaient compliqués par des états cliniques sous-jacents et d'autres médicaments concomitantes, le CHMP a considéré qu'ils confirmaient le risque d'événements indésirables graves associés à l'utilisation de buflomédil dans les conditions normales d'utilisation.

La revue du titulaire de l'AMM des bases de données ICSR a permis d'identifier 33 cas concernant l'utilisation d'une dose quotidienne maximale de 600 mg. Parmi ces cas ont été retrouvés 21 cas au total d'événements indésirables neurologiques. Un patient a eu des convulsions après avoir pris

deux comprimés de 300 mg en même temps au lieu de deux comprimés BID. Le CHMP était d'avis que ces données montraient les risques associés au buflomédil, au vu de sa marge thérapeutique étroite. De plus, 32 événements indésirables cardiologiques ont été identifiés, les réactions les plus fréquentes ayant été de une tachycardie, de l'hypertension, une rougeur et de l'hypotension.

Événements indésirables cardiovasculaires et neurologiques graves chez des personnes âgées et des patients insuffisants rénaux

La revue par le titulaire de l'AMM de la base de données des ICSR a conduit à l'identification de 5 cas avec un dosage connu, survenus chez des patients âgés qui nécessitaient un ajustement de la dose. Les réactions indésirables (RI) au médicament (RIM) rapportés concernaient principalement des RIM neurologiques et cardiovasculaires graves. Outre ces 5 cas, deux autres cas liés à une insuffisance rénale ont été identifiés, pour lesquels la dose n'était pas connue. De plus, l'examen de toutes les données de sécurité disponibles concernant des cas individuels associés au buflomédil, a mis en évidence 28 cas de surdosages chez des personnes âgées (de plus de 65 ans). Dans 70 % des cas, la dose de buflomédil que les patients avaient reçue était inappropriée, à cause d'une insuffisance rénale sous-jacente. Le CHMP a également noté deux enquêtes françaises de pharmacovigilance couvrant les périodes de 1998 à 2004 et de 2006 à 2009. Ces dernières mentionnaient respectivement 188 et 26 patients, ayant connu des EI. L'âge moyen était respectivement de 70,2 et 71,6 ans.

Sécurité des formulations injectables de buflomédil

Le CHMP a par ailleurs réalisée une évaluation séparée de la sécurité des formulations parentérales de buflomédil, qui sont utilisées dans les services hospitaliers pour le traitement de l'ischémie sévère chronique des membres inférieurs. Le CHMP a noté que parmi les 24 cas rapportés (environ 5 % de toutes les réactions indésirables au médicament enregistrées dans la base de données du titulaire de l'AMM), une majorité (13 sur 24) étaient des cas de surdosage accidentel. Tout en reconnaissant la nature iatrogène des cas rapportés, le CHMP a considéré que ces cas fournissaient des éléments étayant les risques cardiovasculaires et neurologiques du buflomédil, dans la mesure où des événements indésirables ont été notés chez des patients ayant pris deux fois la posologie quotidienne, ce qui suggère que les risques sont associés à des surdosages d'ampleurs relativement faibles. Conformément à l'indication approuvée, la formulation injectable de buflomédil est utilisée pour instaurer le traitement de la MOAP, qui doit être suivi d'un passage au traitement oral. En conséquence, en examinant le rapport bénéfice/risque du buflomédil dans les conditions normales d'utilisation, le CHMP a présumé un passage aux formulations orales et a donc estimé que le rapport bénéfice/risque du buflomédil injectable doit être examiné dans le cadre de la discussion générale du rapport bénéfice/risque du buflomédil.

Conclusions générales concernant la sécurité

En résumé, le CHMP a conclu que l'utilisation de buflomédil est associée à plusieurs événements indésirables cardiologiques graves (consistant principalement en une tachycardie, de l'hypotension, des troubles du rythme ventriculaire et un arrêt cardiaque) et neurologiques graves (essentiellement des convulsions, une myoclonie et un état de mal épileptique), qui surviennent dans des conditions normales d'utilisation, en particulier chez les patients âgés, qui constituent de façon prédominante la population de patients visée par l'indication approuvée. Ces risques sont composés de deux éléments: d'une part le fait que le buflomédil est une substance à indice thérapeutique étroit et d'autre part le fait que le traitement par le buflomédil nécessite une adaptation de la dose pour l'ajuster à la fonction rénale. Si l'adaptation de la dose n'est pas réalisée correctement, le médicament présente une toxicité grave et potentiellement fatale. Cela suscite une inquiétude particulière, car les patients souffrant d'une maladie vasculaire périphérique ont une probabilité inhérente de présenter une insuffisance rénale en raison de la nature de leur maladie.

Mesures de minimisation des risques

Suite à une évaluation européenne des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) et une évaluation complète du rapport bénéfice/risque réalisée par le titulaire de l'AMM en janvier 2010, ce dernier a proposé plusieurs mesures pour remédier aux problèmes identifiés. Différentes indications précédemment enregistrées dans l'ensemble de l'UE ont été supprimées et l'indication a été restreinte au *traitement symptomatique de la maladie vasculaire périphérique chronique (de stade 2) (claudication intermittente)*, pour l'aligner sur le RCP français. Il a également été introduit la nécessité de prendre en compte la fonction rénale. Le CHMP a reconnu que des modifications visant à harmoniser les RCP sont toujours en cours dans certains pays, mais il a noté que le RCP

proposé par Amdipharm en mai 2010 était largement équivalent à ceux déjà mis en œuvre en France. Le CHMP a également noté les données de pharmacovigilance et de toxicovigilance qui ne montrent aucune amélioration du profil de sécurité du buflomédil, malgré la mise en œuvre du PGR en France en 2006; il a été observé au contraire que l'utilisation inadaptée avait doublé par rapport à la période précédente. Le CHMP a conclu qu'en raison des similitudes entre les MMR proposées et celles appliquées en France, il est possible de conclure quant à l'efficacité des MMR proposées, malgré l'absence de mise en œuvre dans tous les États membres et que ces mesures sont inappropriées pour empêcher la survenue d'événements indésirables graves avec le buflomédil.

Étude observationnelle Thalès d'utilisation du médicament

Le CHMP a également pris note des résultats de l'étude observationnelle Thalès d'utilisation du médicament, qui incluait 300 000 patients et qui a été menée pour évaluer l'impact des MMR mises en œuvre en France concernant les schémas de prescription. L'étude visait à comparer une période de référence de 6 mois précédant l'évaluation française de 2006 avec deux périodes d'évaluation de 6 mois consécutives à la mise en œuvre des MMR résultants et la diffusion d'une DHPC. L'étude a montré qu'environ 30 % des patients insuffisants rénaux recevaient encore une dose trop élevée, bien qu'il ait été noté une diminution de cette proportion, qui était de 75 % avant la DHPC. Le CHMP était d'avis qu'en dépit de cette réduction, le pourcentage de patients à risque restait à un niveau élevé inacceptable. De plus, le CHMP a observé avec inquiétude qu'une évaluation initiale de la fonction rénale n'était réalisée que chez 20 % des patients et que des dosages de la clairance de la créatinine n'étaient effectués que chez 17 % des patients, malgré les recommandations figurant dans le RCP. Le CHMP a conclu que l'impact des mesures mises en œuvre était très faible et que l'effet attendu des mesures proposées était insuffisant pour remédier de façon appropriée aux risques identifiés observés avec le buflomédil.

Suite à une explication orale, qui a eu lieu en juillet 2011, le titulaire de l'AMM a été invité à proposer des mesures supplémentaires de minimisation des risques et il lui a été demandé si une population restreinte pouvait être identifiée. Le CHMP a pris note des révisions additionnelles proposées pour le RCP, restreignant la population en limitant encore l'indication de MOAP et en révisant la formulation de la contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère, afin d'améliorer le respect de la prescription en cas d'insuffisance rénale. Le CHMP a également noté la proposition du titulaire de l'AMM de réduire la taille de l'emballage unitaire pour minimiser les conséquences d'un surdosage intentionnel. Le CHMP a noté que le titulaire de l'AMM ne propose pas de retirer la formulation comprimés 300 mg. Le CHMP a considéré la proposition d'un site internet consacré au buflomédil comme non susceptible d'améliorer de façon significative la prise de conscience des prescripteurs, dans la mesure où les précédents outils de communication déjà mis en œuvre en France ont été insuffisants pour améliorer le respect des indications et de la surveillance de la fonction rénale. En ce qui concerne les activités complémentaires de pharmacovigilance proposées, le CHMP estimait que la détection d'un signal n'est plus une priorité, étant donné que les risques associés au buflomédil sont désormais identifiés et confirmés. Ayant évalué la totalité des mesures de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM, le CHMP a conclu qu'au vu du risque élevé associé au buflomédil, notamment chez les patients insuffisants rénaux et chez les personnes âgées, aucune mesure n'a pu être identifiée pour réduire les risques associés au buflomédil à un niveau acceptable.

Résumé général relatif à la sécurité et aux mesures de minimisation des risques

Concernant la sécurité, le CHMP a estimé que l'utilisation de buflomédil est associée à plusieurs événements indésirables cardiologiques graves (principalement une tachycardie, de l'hypotension, des troubles du rythme ventriculaire et un arrêt cardiaque) et neurologiques graves (essentiellement des convulsions, une myoclonie et un état de mal épileptique), qui surviennent dans les conditions normales d'utilisation, en particulier chez les patients âgés, qui constituent de façon prédominante la population de patients visée par l'indication approuvée. Ces risques sont composés de deux éléments: d'une part le fait que le buflomédil est une substance à indice thérapeutique étroit et d'autre part le fait que le traitement par le buflomédil nécessite une adaptation de la dose pour l'ajuster à la fonction rénale. Si l'adaptation de la dose n'est pas réalisée correctement, le médicament présente une toxicité grave et potentiellement fatale. Cela suscite une inquiétude particulière, car les patients souffrant d'une maladie vasculaire périphérique ont une probabilité inhérente de présenter une insuffisance rénale en raison de la nature de leur maladie.

En ce qui concerne les mesures de minimisation des risques, le CHMP a pris note des propositions du titulaire de l'AMM, mais a considéré qu'il est peu probable qu'elles soient suffisantes pour prévenir la survenue d'événements indésirables cardiaques et neurologiques graves dans les conditions normales d'utilisation, ou qu'elles réduisent à un niveau acceptable les risques bien

identifiés de surdosages accidentels et de non-respect de la surveillance de la fonction rénale, associés à l'utilisation du buflomédil. Le CHMP a noté que selon l'expérience française (y compris les résultats de l'étude Thalès et la publication de Bruhat *et al.*), de cas de non-respect de la dose recommandée, de non-ajustement de la dose chez les insuffisants rénaux et l'absence de surveillance de la fonction rénale persistent, se traduisant par des cas d'événements indésirables graves, ce qui est inacceptable pour un produit pour lequel le seul avantage est un niveau limité d'efficacité dans l'indication de maladie vasculaire périphérique des membres inférieurs. Comme le plan de gestion des risques (PGR) proposé dans le cadre de la présente saisine formée au titre de l'Article 107 est équivalent au PGR français mis en œuvre en 2006, le CHMP était d'avis qu'il est possible de conclure quant à l'efficacité des PGR proposés, malgré l'absence de mise en œuvre dans tous les États membres.

Après évaluation des mesures de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM, le CHMP a conclu qu'au vu du risque élevé associé au buflomédil, notamment chez les patients atteints de maladie vasculaire avancée et/ou de diabète et de syndrome métabolique, chez les patients insuffisants rénaux et chez les personnes âgées, aucune mesure appropriée ou suffisante n'a pu être identifiée pour réduire les risques associés au buflomédil à un niveau acceptable.

Discussion relative à l'efficacité

Le CHMP a pris note des données d'efficacité soumises par le titulaire de l'AMM, notamment de la vaste étude relativement récente contrôlée contre placebo LIMB (*Limbs International Medicinal Buflomedil*). Concernant l'étude LIMB, les résultats ont indiqué une tendance à la diminution des symptômes (détérioration symptomatique de la MOAP, amputations), malgré une augmentation des événements cardiovasculaires (IM, accident vasculaire cérébral, décès CV). Cependant, le CHMP a noté que l'analyse ne démontrait pas une signification statistique et que les résultats ne permettaient donc pas de conclure à une réduction statistiquement significative concernant le critère principal combiné d'évaluation de l'efficacité par comparaison avec le placebo. Globalement le CHMP estimait que les données cliniques présentées pour étayer l'efficacité du buflomédil étaient limitées. En conséquence, alors que l'efficacité reste largement inchangée depuis l'octroi de l'AMM initiale, le CHMP était d'avis que les preuves disponibles n'étaient pas une efficacité clinique significative du buflomédil sur les événements cardiovasculaires et sur la distance parcourue.

Évaluation du rapport bénéfice/risque global

Concernant la sécurité, le CHMP a conclu que l'utilisation de buflomédil est associée à plusieurs événements indésirables cardiologiques graves (principalement une tachycardie, de l'hypotension, des troubles du rythme ventriculaire et un arrêt cardiaque) et neurologiques graves (essentiellement des convulsions, une myoclonie et un état de mal épileptique), qui surviennent dans les conditions normales d'utilisation, en particulier chez les patients âgés, qui constituent de façon prédominante la population de patients visée par l'indication approuvée. Ces risques sont composés de deux éléments: d'une part le fait que le buflomédil est une substance à indice thérapeutique étroit et d'autre part le fait que le traitement par le buflomédil nécessite une adaptation de la dose pour l'ajuster à la fonction rénale. Si l'adaptation de la dose n'est pas réalisée correctement, le médicament présente une toxicité grave et potentiellement fatale. Cela suscite une inquiétude particulière, car les patients souffrant d'une maladie vasculaire périphérique ont une probabilité inhérente de présenter une insuffisance rénale en raison de la nature de leur maladie. Les inquiétudes au sujet de la détérioration rapide de la fonction chez ces patients, nécessitant une surveillance régulière et fréquente, ont également été réitérées.

Le CHMP a évalué l'impact des mesures de minimisation des risques précédemment mises en œuvre en France, consistant principalement en révisions du RCP et en communication et a noté la proposition d'étendre ces mesures à d'autres États membres. Cependant, le CHMP a considéré qu'il est peu probable que les mesures de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM réduisent les événements indésirables cardiaques et neurologiques graves associés à l'utilisation du buflomédil à un niveau cliniquement acceptable.

De plus, le CHMP a pris note de la preuve de l'efficacité clinique limitée du buflomédil, telle que démontrée dans des essais cliniques récents.

En conclusion, compte tenu des événements indésirables cardiaques et neurologiques graves associés à l'utilisation de médicaments contenant du buflomédil dans les conditions normales d'utilisation, des preuves de l'efficacité clinique limitée, qui est insuffisante pour compenser les risques associés à l'utilisation de buflomédil, ainsi que des inquiétudes établies concernant l'efficacité des mesures de minimisation des risques, le CHMP a estimé que le rapport

bénéfice/risque des médicaments contenant du buflomédil n'est pas positif dans les conditions normales d'utilisation.

Motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le comité a estimé que de nombreux événements indésirables cardiaques et neurologiques ont été rapportés avec l'utilisation du buflomédil dans les conditions normales d'utilisation, en particulier chez les patients âgés;
- le comité a considéré que dans ce contexte, l'indice thérapeutique étroit du buflomédil suscite une inquiétude majeure, car les patients présentant une maladie vasculaire périphérique traitée par le buflomédil ont une probabilité inhérente de présenter une insuffisance rénale en raison de la nature de leur maladie;
- le comité a exprimé des inquiétudes concernant la détérioration rapide de la fonction rénale chez les patients souffrant d'une maladie vasculaire périphérique, nécessitant une surveillance régulière et fréquente;
- le comité a jugé que sur la base de l'évaluation de l'impact des mesures de minimisation des risques déjà mises en œuvre dans certains États membres et de la littérature publiée, que les mesures de minimisation des risques proposées par le titulaire des autorisations de mise sur le marché ne réduiraient pas de façon satisfaisante les risques d'événements indésirables graves à un niveau cliniquement acceptable;
- le comité a estimé que les médicaments contenant du buflomédil ne montraient qu'une efficacité clinique limitée dans le traitement symptomatique de la maladie vasculaire périphérique chronique;
- le comité a par conséquent conclu, au vu des données disponibles, que les risques d'événements indésirables cardiaques et neurologiques graves associés à l'utilisation de médicaments contenant du buflomédil dans le traitement symptomatique de la maladie vasculaire périphérique chronique, dans les conditions normales d'utilisation, sont supérieurs aux bénéfices limités;
- le comité a donc estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du buflomédil n'est pas positif dans les conditions normales d'utilisation,

le CHMP a par conséquent recommandé à la Commission européenne la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du buflomédil, dont la liste figure dans l'annexe I de l'avis, dans tous les États membres de l'UE concernés. Cet avis remplace celui relatif aux mesures temporaires adopté le 4 juillet 2011.

Pour la levée de la suspension, le titulaire des autorisations de mise sur le marché doit présenter des données convaincantes pour identifier une population dans laquelle les bénéfices du buflomédil sont clairement supérieurs à ses risques identifiés (voir annexe III).