



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

05 Mai 2010

**XILANIK 100 mg/20 mg, gélule à libération modifiée
B/14 (CIP : 395 731.3)**

**XILANIK 200 mg/20 mg, gélule à libération modifiée
B/14 (CIP : 395734.2)**

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Kétoprofène, oméprazole

Code ATC : M01AE53

Liste II

Date de l'AMM : 15 septembre 2009 (nationale)

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Kétoprofène, oméprazole

1.2. Indications

« Traitement symptomatique, en relais d'une association antérieure de kétoprofène et d'oméprazole :

° des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante

° de l'arthrose.

Chez les patients suivants* :

° **patients ayant développé une lésion gastroduodénale induite par les anti-inflammatoires et pour lesquels la poursuite du traitement anti- inflammatoire est indispensable**

° **patients à risque de développer une lésion gastroduodénale induite par les anti-inflammatoires (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal) et pour lesquels un traitement anti- inflammatoire est indispensable.**

L'association fixe kétoprofène / oméprazole Pierre Fabre ne doit pas être utilisée en initiation du traitement symptomatique ».

1.3. Posologie

« La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

Mode d'administration

Voie orale.

Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans

En l'absence de données chez l'enfant dans ces indications, ce médicament doit être réservé aux adultes et aux adolescents à partir de 15 ans.

La gélule est à avaler telle quelle, avec un grand verre d'eau, avant un repas, de préférence le matin.

Posologie et fréquence d'administration

La dose journalière habituelle est de 200 mg de kétoprofène et de 20 mg d'oméprazole, cependant 100 mg de kétoprofène associé à 20 mg d'oméprazole peuvent suffire chez certains patients.

Populations à risque :

Il est recommandé de commencer le traitement avec une posologie quotidienne initiale de 100 mg / 20 mg de XILANIK, gélule à libération modifiée pour ces patients.

L'utilisation de XILANIK 200 mg / 20 mg, gélule à libération modifiée doit être faite en fonction de l'efficacité et de la tolérance rénale.

La posologie de 100 mg de kétoprofène doit être préférentiellement utilisée chez les sujets âgés, les malades insuffisants cardiaques chroniques et les malades insuffisants rénaux (clairance de la créatinine 30-50 ml/mn) ou insuffisants hépatiques. »

1.4 Contre-indications

- Hypersensibilité au kétoprofène, à l'omeprazole ou à l'un des excipients
- En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.
 - o Contre-indications liées au kétoprofène
- Au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus),
- antécédent d'asthme déclenché par la prise de kétoprofène ou de substances d'activité proche telles qu'autres autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou acide acétylsalicylique,
- **antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,**
- **ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),**
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- **hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution.**

Note : ces contre-indications sont en contradiction avec le libellé d'indication AMM de XILANIK.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

M : Muscle et squelette
M01 : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux
M01A : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens
M01AE : Dérivés de l'acide propionique
M01AE53: Kétoprofène en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe pas d'autre association fixe d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) inscrite sur la liste des spécialités remboursables.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- L'association fixe : diclofénac + misoprostol- ARTOTEC, en cours de réévaluation par la Commission de la transparence
- L'ensemble des AINS en co-prescription avec le misoprostol ou les IPP.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier de la firme ne comporte aucune étude clinique ayant évalué l'efficacité de l'association fixe kétoprofène et oméprazole (XILANIK) dans l'indication de l'AMM.

L'AMM a été obtenue sur la base d'un dossier uniquement bibliographique comportant six études cliniques ayant évalué l'efficacité de l'oméprazole dans le traitement et la prévention des récurrences de lésions gastro-duodénales chez des patients traités par AINS dont le kétoprofène^(1,2,3,4,5,6).

¹Hawkey C J et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1998; 338 (11): 727-734.

²Yeomans N D et al. a comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1998; 338 (11): 719-726.

³Bianchi Porro M et al. Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. Ital.J Gastroenterol. Hepatol 1998;30:43-47.

⁴Cullen et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. Aliment pharmacol Ther 1998; 12: 135-140.

⁵Ekstrom P et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. Scand J gastrol. 1996; 31: 753-758.

⁶Massimo C G et al. Omeprazole 20 or 40 mg for healing gastroduodenal ulcers in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aliment pharmacol Ther 1998; 12: 463-468.

3.2. Tolérance

La tolérance de XILANIK n'a pas été spécifiquement évaluée.

Selon les conclusions de la réévaluation de l'EMA de 2006 relative aux effets indésirables cardiovasculaires, gastro-intestinaux et cutanés des AINS⁷, le rapport efficacité/effets indésirables du kétoprofène n'est favorable qu'aux doses journalières ne dépassant pas 200 mg.

Le RCP de XILANIK comporte des mises en garde spéciales sur les effets gastro-intestinaux à savoir :

« Bien que l'oméprazole soit un anti-ulcéreux anti-sécrétoire, en raison de la gravité possible des hémorragies gastro-intestinales, une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine. En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant XILANIK, le traitement doit être arrêté. XILANIK, gélule à libération modifiée doit être administré avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades ayant des antécédents de maladies gastro-intestinales (RCH, maladie de Crohn) en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie. »

Or, selon les recommandations AFSSAPS de 2007⁸, la population à risque justifiant d'un traitement AINS associé à un IPP est la suivante :

- personnes âgées de plus de 65 ans
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, compliqué ou non compliqué. Dans ce cas *Helicobacter pylori* doit être recherché et traité.
- association à un antiagrégant plaquettaire, notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel, et/ou les corticoïdes et/ou un anticoagulant (tout en rappelant que ces associations doivent de principe être évitées).

3.3. Conclusion

En l'absence d'étude réalisée spécifiquement avec les spécialités XILANIK, il n'est pas possible d'apprécier leur bénéfice clinique par rapport à la prise séparée d'un AINS et d'un IPP.

⁷ EMA. Public assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-november 2006.

⁸ Afssaps. Recommandations de bonne pratique : les antisécroires gastriques chez l'adulte. Novembre 2007.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections rhumatismales peuvent entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

Les spécialités XILANIK sont indiquées selon leur libellé d'AMM, en relais d'une association antérieure de kétoprofène et d'oméprazole dans le cadre d'un traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation chez des patients à risque pour lesquels un traitement AINS est indispensable.

En l'absence d'étude ayant évalué leur efficacité et leur tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités ne peut être précisé.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau de santé publique induit par les rhumatismes inflammatoires chroniques et l'arthrose, maladies chroniques et invalidantes, est considéré comme important. Celui de la sous-population susceptible de bénéficier du traitement (patients de plus de 65 ans ou avec antécédents d'ulcère gastroduodéal) est modéré, du fait du nombre plus restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de ces affections rhumatismales et de leur qualité de vie demeure un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Toutefois, les traitements existants (y compris l'association libre de kétoprofène et d'oméprazole) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs (y compris en termes d'observance).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XILANIK.

En l'absence de données comparatives, la place dans la stratégie thérapeutique de l'association fixe kétoprofène + oméprazole - XILANIK par rapport aux associations libres AINS + IPP ne peut être précisée.

La Commission de la transparence note par ailleurs que :

- cette association fixe risque d'induire une utilisation injustifiée du kétoprofène dont la mauvaise tolérance digestive est établie;
- la mise à disposition de cette association fixe expose à un risque de sur-prescription et de mésusage des IPP. D'une part, la facilité d'utilisation d'une bithérapie en une seule gélule risque de favoriser les dérives de prescription des IPP en cures courtes dans le cadre d'affections aiguës, contrairement à la fiche Bon Usage des IPP publiée par la HAS⁹. D'autre part, des dérives de prescription sont à craindre chez des patients ne présentant pas les risques de développer une lésion gastroduodénale induite par AINS tels que définis dans l'AMM ;
- des alternatives thérapeutiques sont disponibles.

En conséquence, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

⁹ Haute Autorité de Santé. Bon usage des Médicaments. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Décembre 2009.

4.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.