

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1^{er} avril 2015

DOLIPRANE ADULTE 1 000 mg, suppositoires

B/8 (CIP : 34009 330 474 6 7)

DOLIPRANE 1 000 mg, comprimés effervescents sécables

B/8 (CIP : 34009 352 942 2 7)

DOLIPRANE 1 000 mg, comprimés

B/8 (CIP : 34009 359 558 3 8)

DOLIPRANE 1 000 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

B/8 (CIP : 34009 362 469 8 0)

DOLIPRANE 1 000 mg, gélules

B/8 (CIP : 34009 415 339 6 9)

DOLIPRANE 100 mg, suppositoires sécables

B/10 (CIP : 34009 348 091 1 8)

DOLIPRANE 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

B/12 (CIP : 34009 349 983 3 1)

DOLIPRANE 150 mg, suppositoires

B/10 (CIP : 34009 348 094 0 8)

DOLIPRANE 150 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

B/12 (CIP : 34009 349 987 9 9)

DOLIPRANE 200 mg, suppositoires

B/10 (CIP : 34009 348 098 6 6)

DOLIPRANE 200 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

B/12 (CIP : 34009 349 991 6 1)

DOLIPRANE 2,4 POUR CENT SANS SUCRE, suspension buvable

Flacon de 100 mL + mesurette graduée (CIP : 34009 346 154 6 7)

DOLIPRANE 300 mg, suppositoires

B/10 (CIP : 34009 348 101 7 6)

DOLIPRANE 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

B/12 (CIP : 34009 349 994 5 1)

DOLIPRANE 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

B/12 (CIP : 34009 323 315 3 6)

DOLIPRANE 500 mg, gélules

B/16 (CIP : 34009 345 077 8 6)

DOLIPRANE 500 mg, comprimés

B/16 (CIP : 34009 323 201 8 9)

DOLIPRANE 500 mg, comprimés effervescents

B/16 (CIP : 34009 330 719 9 8)

GELUPRANE 500 mg, gélules

B/16 (CIP : 34009 325 861 5 8)

PARACETAMOL ZENTIVA 500 mg, comprimés

B/16 (CIP : 34009 367 375 1 8)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	paracétamol
Code ATC (année)	N02BE01 (Analgésique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>Pour les spécialités ayant un dosage inférieur à 1 000 mg : « Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. »</p> <p>Pour les spécialités ayant un dosage de 1 000 mg (sauf la forme galénique suppositoire) :</p> <ul style="list-style-type: none">- « Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles- Traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Procédures nationales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DOLIPRANE 1000 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose : 26/08/2003 - DOLIPRANE 1000 mg, comprimé : 09/07/2002 - DOLIPRANE 1000 mg, comprimé effervescent sécable : 16/12/1999 - DOLIPRANE ADULTES 1000 mg, suppositoire : 19/02/1988 - DOLIPRANE 1000 mg, gélule : 25/02/2011 - DOLIPRANE 100, 150, 200 et 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose : 09/02/1999 - DOLIPRANE 100 mg, suppositoire sécable, DOLIPRANE 150, 200 et 300 mg, suppositoire : 17/08/1998 - DOLIPRANE 500 mg, comprimé : 26/04/1996 - DOLIPRANE 500 mg, comprimé effervescent : 01/12/1986 - DOLIPRANE 500 mg, gélule : 14/11/1997 - DOLIPRANE 500 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose : 04/02/1980 - DOLIPRANE 2,4 POUR CENT SANS SUCRE, suspension buvable édulcorée: 24/02/1998 - GELUPRANE 500 mg, gélule : 03/07/1981 - PARACETAMOL ZENTIVA 500 mg, comprimé : 05/08/1996
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non listé

Classement ATC	<p>2014 N Système nerveux N02 Analgésiques N02B Autres analgésiques et antipyrétiques N02BE Anilides N02BE01 Paracétamol</p>
----------------	--

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen des spécialités DOLIPRANE, GELUPRANE et PARACETAMOL ZENTIVA réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 1^{er} juin 2010 par avis publié au JO du 13 octobre 2010.

La spécialité DOLIPRANE 1000 mg (gélule, B/8) fait l'objet d'un renouvellement conjoint.

Lors du dernier renouvellement, en date du 10 février 2010 et lors de l'inscription de DOLIPRANE 1000 mg en date du 15 mai 2011, la Commission de la transparence avait conclu à un **SMR important** dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Pour les spécialités ayant un dosage inférieur à 1 000 mg :

« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. »

Pour les spécialités ayant un dosage de 1 000 mg (sauf la forme galénique suppositoire) :

- « Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles
- Traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Dans le traitement de la douleur et de la fièvre

Le laboratoire a fourni une étude (Kokki et al.¹, 2010) qui a rapporté les résultats de deux études randomisées, en double-aveugle ayant évalué le kétoprofène l'une comparativement au paracétamol et l'autre à l'ibuprofène dans la prise en charge de la fièvre chez des enfants. Seuls les résultats de l'étude relative au paracétamol seront présentés. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistique entre le kétoprofène 0,5 mg/kg et le paracétamol 15 mg/kg sur le critère principal : la variation de la température à 3 heures par rapport à la valeur basale.

En plus de cette étude, une revue systématique et méta-analyse publiée en 2010 (Pierce et al.², 2010) non fournie par le laboratoire mais identifiée par le service évaluation des médicaments a été prise en compte. Elle a porté sur 85 études cliniques et a suggéré que l'ibuprofène était plus efficace que le paracétamol dans la prise en charge de la douleur et/ou de la fièvre chez des patients adultes ou pédiatriques. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux traitements en termes de tolérance.

Au total, les résultats de cette méta-analyse et de cette étude ne remettent pas en cause l'efficacité du paracétamol dans la prise en charge de la douleur et de la fièvre.

4.1.2 Dans le traitement de l'arthrose

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été fournie par le laboratoire.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni deux nouvelles publications (Brandlistuen et al.³, 2013 et Liew et al, 2014⁴) sur les troubles du neuro-développement.

Par ailleurs, d'autres nouvelles études de tolérance, non fournies par le laboratoire ont été identifiées et sont décrites ci-après. Il s'agit de :

- Trois méta-analyses ayant étudié le risque de survenue de divers cancers sous analgésiques dont le paracétamol (Choueiri et al.⁵, 2014, Trabert et al.⁶, 2014, Zhang et al.⁷, 2013)

¹ Kokki H et al. Ketoprofen versus paracetamol (acetaminophen) or ibuprofen in the management of fever: results of two randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, repeated-dose, multicentre, phase III studies in children. *Clin Drug Investig.* 2010;30(6):375-86.

² Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;44:489-506

³ Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study *Epidemiol* 2013;1-12)

⁴ Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* 2014 Apr;168(4):313-20.

⁵ Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer.* 2014;134(2):384-396

⁶ Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the ovarian cancer association consortium. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(2):djt431.

⁷ Zhang H, Jiang D, Xuedong L. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One.* 2013 Jul 19;8(7):e70008.

- une revue systématique et méta-analyse (Southey et al.⁸, 2009) ayant étudié le profil de tolérance gastro-intestinal, rénal et la survenue d'asthme sous paracétamol, ibuprofène et placebo.
- une revue systématique de la littérature anglaise (Roberts et al.⁹, 2015), ayant étudié le profil de tolérance du paracétamol (posologie de 0,5 à 1 g toutes les 4 à 6 h, maximale : 4 g/j) en termes de mortalité, d'événements cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux

4.2.1 Troubles du neuro-développement

Brandlistuen et al., 2013

Cette étude de cohorte norvégienne a suggéré un sur-risque de troubles du neuro-développement chez les enfants nés de mère ayant reçu du paracétamol pendant plus de 28 jours au cours de leur grossesse. Cette étude a été analysée par le PRAC qui a considéré que du fait de ses limites et au regard des autres données disponibles, aucun lien de causalité entre l'exposition du paracétamol pendant la grossesse et des troubles du neuro-développement ne pouvait être établi et que la pharmacovigilance de routine était suffisante.

Liew et al. 2014

Cette étude Danoise a montré que chez les enfants nés de mère ayant reçu du paracétamol au cours de leur grossesse, les risques de troubles hyperkinétiques, de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité étaient majorés.

4.2.2 Risque de cancer

Trois méta-analyses ont étudié le risque de survenue de divers cancers sous analgésiques dont le paracétamol :

Choueiri et al.¹⁰, 2014

Cette méta-analyse d'études observationnelles a inclus 20 études observationnelles dont 14 ayant évalué le paracétamol (11 études cas-contrôle, et 3 études de cohorte), 13 l'aspirine et 5 un autre AINS. Elle a évalué la fréquence de survenue de cancer rénal avec ces traitements.

Les auteurs ont conclu que la prise (régulière ou non) de paracétamol était associée à un risque accru de cancer du rein (RR poolé = 1,28 ; IC_{95%} [1,15 ; 1,44]). L'augmentation du risque a été plus importante lorsque les doses de paracétamol étaient élevées (RR poolé = 1,68 ; IC_{95%} [1,22 ; 2,30]) dans les 9 études pour lesquelles les données étaient disponibles. A l'inverse, le risque de cancer du rein n'a pas été statistiquement augmenté avec la durée d'exposition au paracétamol (RR poolé = 1,16, IC_{95%} [0,84 ; 1,59]) dans les 5 études pour lesquelles les données étaient disponibles.

Néanmoins, en raison des nombreuses faiblesses méthodologiques (l'absence d'ajustement sur les facteurs de confusion dans certaines études, un biais de publication qui ne peut être écarté, posologie précise parfois non connue, les changements d'analgésiques au cours du temps non pris en compte), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

⁸Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 2009 Sep;25(9):2207-22.

⁹ Roberts E, Delgado Nunes v, Buckner S et al. Paracetamol : not as safe as we thought ? A systematic literature review of observational studies *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914

¹⁰ Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer.* 2014;134(2):384-396

Trabert et al.¹¹, 2014

Cette méta-analyse a porté sur 12 études cas-contrôle et n'a pas montré d'association entre le paracétamol et la survenue de cancer épithélial invasif de l'ovaire.

Zhang et al.¹², 2013

Cette méta-analyse a porté sur 17 études observationnelles (cohorte et cas-contrôle) et n'a pas montré d'association entre le paracétamol et la survenue de cancer de la vessie.

4.2.3 Événements indésirables cardiovasculaires, gastro-intestinaux, rénaux, mortalité

Deux publications ont été identifiées :

Une revue systématique et méta-analyse (Southey et al.¹³, 2009)

Elle a porté sur 24 études cliniques et a suggéré que le profil de tolérance gastro-intestinal, rénal ainsi que la survenue d'asthme sous paracétamol, ibuprofène et placebo était similaire chez des patients pédiatriques traités pour de la douleur et/ou de la fièvre.

Une revue systématique de la littérature anglaise (Roberts et al.¹⁴, 2015).

Elle a évalué le profil de tolérance du paracétamol (posologie de 0,5 à 1 g toutes les 4 à 6 h, maximale : 4 g/j) en termes de mortalité, d'événements cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux sur la base d'études observationnelles publiées sur Medline et Embase jusqu'en mai 2013. Les essais cliniques randomisés ont été volontairement exclus de la recherche.

Parmi les 8 études de cohorte retenues, deux études ont rapporté des données de mortalité dont une (De Vries et al.¹⁵, 2010, plus de 380 000 patients traités par le paracétamol seul) qui a montré une augmentation du risque de mortalité chez les patients traités par le paracétamol par rapport aux ceux n'en recevant pas avec une variation du risque ratio de 1,28 (IC_{95%} [1,26 ; 1,30]).

Une relation dose-effet a été mise en évidence dans la 2^{ème} étude.

Quatre études ont mis en évidence une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires avec des risques ratio allant de 1,19 (IC_{95%} [0,81 ; 1,75]) à 1,68 (IC_{95%} [1,10 ; 2,57]).

Une étude a mis en évidence une relation dose-effet avec augmentation du risque d'événements gastro-intestinaux (ulcères, hémorragies gastriques) avec des risques relatifs allant de 1,11 (IC_{95%} [1,04 ; 1,18]) à 1,49 (IC_{95%} [1,34 ; 1,66]).

Enfin parmi les 4 études reportant des événements indésirables rénaux, 3 ont mis en évidence une relation dose-effet et une a montré une augmentation de l'odds ratio de la réduction \geq 30% du débit de filtration glomérulaire allant de 1,40 (IC_{95%} [0,79 ; 2,48]) à 2,19 (IC_{95%} [1,4 ; 3,43]).

Les auteurs de cette revue ont relevé plusieurs limites :

- le faible nombre d'études prises en compte et leur faible qualité méthodologique (liée uniquement au caractère observationnel des études) ;
- A noter que 5 études sur les 8 ont été réalisées chez des volontaires sains médecins et infirmières ce qui limite l'extrapolation des résultats à la population générale;
- l'absence d'ajustement sur la prise concomitante d'AINS dans 4 études dont celle de De Vries ;

¹¹ Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the ovarian cancer association consortium. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(2):djt431.

¹² Zhang H, Jiang D, Xuedong L. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One*. 2013 Jul 19;8(7):e70008.

¹³ Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009 Sep;25(9):2207-22.

¹⁴ Roberts E, Delgado Nunes v, Buckner S et al. Paracetamol : not as safe as we thought ? A systematic literature review of observational studies *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914

¹⁵ De Vries F, Setakis E, Van Staa TP. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes, *Br J Clin Pharmacol* / 70:3 / 429-438 / 429van

- un biais de mémorisation des patients ne peut être exclu ce qui ne permet pas de garantir l'exhaustivité des traitements antérieurs considérés et de permettre « un chaînage » précis des traitements antérieurs.
- la méthode d'estimation dans ces études observationnelles de la prise de paracétamol n'est pas à l'abri de biais. En effet dans 6 études, la consommation de paracétamol a été auto-évaluée par le patient et dans 2 études elle a été estimée sur la base des prescriptions (sans que la prise réelle par le patient n'ait été vérifiée). Les prises de traitement dans le cadre d'auto-médication n'ont pas été prises en compte ;
- un biais d'indication ne peut être écarté pour les patients traités par le paracétamol, les prescripteurs compte tenu d'un a priori positif relatif au paracétamol en termes de tolérance ont pu avoir une préférence à le prescrire aux patients les plus à risque. Ainsi dans l'étude de De vries qui a montré une augmentation du risque de mortalité sous paracétamol, la moyenne d'âge était de 62,5 ans dans le groupe paracétamol, 47,5 ans dans le groupe ibuprofène et 52,5 ans dans le groupe ibuprofène+paracétamol. Outre les différences d'âge, les 3 groupes de patients étaient hétérogènes en termes de co-prescription de médicaments sur les 6 derniers mois et en termes d'antécédents cliniques. Les patients du groupe paracétamol avaient un nombre plus élevé de co-traitement et de comorbidités cardiovasculaires (14% avaient des antécédents de maladies cardiaques ischémiques versus 5% dans le groupe ibuprofène seul et 7% dans le groupe ibuprofène+paracétamol ; 6% de crises cardiaques versus 1% dans le groupe ibuprofène seul et 2% dans le groupe ibuprofène+paracétamol) ;
- la définition du schéma posologique du paracétamol a varié selon les études.

La conclusion des auteurs est qu'en dépit des nombreux biais identifiés, la relation dose-effet observée sur divers critères suggère une toxicité du paracétamol aux doses thérapeutiques standards.

4.2.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière réévaluation par la Commission, des demandes de modifications de RCP sont **actuellement en cours d'évaluation auprès de l'ANSM**, et concernent les rubriques suivantes :

- Rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
 - Ajout d'une mention liée à la toxicité du paracétamol qui peut augmenter avec les médicaments potentiellement hépatotoxiques, les médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 ou en cas de prise concomitante d'alcool
 - Ajout d'une nouvelle interaction médicamenteuse avec la flucloxacilline
- Rubrique 4.8 « Effets indésirables » : ajout des effets suivants :
 - Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème fixe pigmenté (fréquence indéterminée), ces ajouts entraînant également l'ajout de précision de consignes de sécurité en rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

Cet ajout fait suite à une alerte de la FDA, en août 2013, sur les risques des réactions cutanées rares mais sévères pouvant être induites par le paracétamol, et aux recommandations du PRAC de février 2014.
 - Affections hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (fréquence indéterminée)
 - Affections hépatobiliaires : hépatite cytolitique pouvant entraîner une insuffisance hépatique aiguë (fréquence indéterminée), cet ajout entraînant également l'ajout d'une précaution d'emploi en rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
 - Affections cardiaques : syndrome de Kounis (fréquence indéterminée)
 - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme (fréquence indéterminée), cet ajout entraînant également l'ajout d'une précaution d'emploi « en

cas d'allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) » en rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »

4.2.5 Données issues des PSUR

Depuis la dernière réévaluation par la Commission, 6 rapports périodiques actualisés de tolérance (PSUR) et un Bridging Report (BR) couvrant la période du 01/07/2005 au 31/03/2010 ont été soumis à l'ANSM le 16 juin 2010 dans le cadre de la demande de renouvellement illimité des produits à base de paracétamol +/- associations (paracétamol, paracétamol / pseudoéphédrine, paracétamol / pseudoéphédrine / doxylamine).

Suivant la conclusion du dernier PSUR et BR soumis, les signaux suivants étaient surveillés :

- Agranulocytose et pancytopénie, insuffisance médullaire et anémie aplasique
- Troubles respiratoires incluant asthme, bronchospasme et respiration sifflante
- Syndrome de Kounis

Et la surveillance des signaux suivants a été arrêtée :

- Insuffisance rénale aiguë à dose thérapeutique
- Erythème polymorphe
- Syndrome de DRESS

Conclusion générale sur les données de tolérance du paracétamol :

Pendant la période couverte par le dernier rapport périodique actualisé de tolérance (PSUR) aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié.

Des études observationnelles récentes, sous réserves de leurs nombreuses limites méthodologiques, ont suggéré que le paracétamol pouvait être associé à un sur-risque de mortalité, d'événements cardiovasculaires, digestifs et rénaux aux doses thérapeutiques standards.

Un sur-risque de troubles du neuro-développement chez les enfants nés de mère ayant reçu du paracétamol pendant plus de 28 jours au cours de leur grossesse a été suggéré par une étude mais n'a pas été retenu par le PRAC.

04.3 Données de prescription

Selon le panel EPPM, sur la période automne 2014, en France :

DOLIPRANE a fait l'objet de 27 281 729 prescriptions, tous dosages et toutes formes confondus, dont 18 447 442 prescriptions pour les formes adultes et 8 834 287 prescriptions pour les formes pédiatriques.

Plus de la moitié des prescriptions de DOLIPRANE (60,6%) concernent la population adulte (15 ans et plus), 27,3% des prescriptions concernent la population pédiatrique (entre 2 et 14 ans) et 12,3% les nourrissons (moins de 24 mois).

GELUPRANE 500 mg, gélules, a fait l'objet de 79 798 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée, des états fébriles et de l'arthrose, ainsi que leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 10 février 2010, la place du paracétamol dans la stratégie thérapeutique de la douleur, de la fièvre et de l'arthrose n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Toute douleur et fièvre imposent à la fois la recherche et le traitement de leurs causes. Les situations concernées par ces spécialités se caractérisent par une dégradation marquée de la qualité de vie, notamment au cours de l'arthrose, maladie chronique invalidante.

► Les spécialités à base de paracétamol entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Compte-tenu:

- des signaux de tolérance mis en évidence par les études observationnelles et en cours d'évaluation par l'ANSM,
- de la limite méthodologique de ces signaux de tolérance,
- et au regard des alternatives disponibles, notamment des AINS pour lesquels le profil de tolérance en termes de risque cardiovasculaires, digestifs et cutanés est établi,

La Commission considère que le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité et de l'origine de la douleur. Ces spécialités sont un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités DOLIPRANE, GELUPRANE et PARACETAMOL ZENTIVA reste important dans les indications de l'AMM.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription des spécialités DOLIPRANE, GELUPRANE et PARACETAMOL ZENTIVA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

Selon les conclusions éventuelles de l'ANSM sur les nouveaux signaux de tolérance identifiés dans les études observationnelles, la Commission de la transparence réévaluera cet avis.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.