

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
15 avril 2015****BRUFEN 400 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 30 (CIP : 34009 362 2570 1)

Laboratoire ABBOTT Products SAS

DCI	Ibuprofène
Code ATC (2015)	M01AE01 (Anti-inflammatoire, antirhumatismal, non stéroïdien)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	L'ensemble des indications de l'AMM

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Dates initiale (procédure nationale) : 11/06/2003
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II
Classement ATC	2015 M Muscle et squelette M01 Anti-inflammatoires et antirhumatismaux M01A Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens M01AE Dérivés de l'acide propionique M01AE01 Ibuprofène

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 18 mars 2009 (JO du 05 mai 2009).
Le dernier avis de la Commission date du 26 novembre 2008.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire de l'ibuprofène, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti- inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant (plus de 15 ans), au :

- traitement symptomatique au long cours :
 - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique,
 - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses ;
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
 - rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites
 - arthroses
 - arthrites microcristallines
 - lombalgies
 - radiculalgies
 - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur ;
- dysménorrhées après recherche étiologique ;
- traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles ».

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une revue Cochrane¹ publiée en 2010 qui a porté sur 73 études cliniques et évalué l'utilisation des AINS dans la prise en charge des dysménorrhées. Les résultats ont montré que les AINS étaient significativement plus efficaces pour le soulagement de la douleur que le placebo (OR 4,50, IC 95 % : 3,85 à 5,27 avec toutefois une hétérogénéité importante mise en évidence sur ce résultat, I² =53%) et le paracétamol (OR 1,90, IC 95 % : 1,05 à 3,44). Cependant, ils ont été associés significativement à plus d'effets indésirables que le placebo (OR 1,37, IC 95 % : 1,12 à 1,66).

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fait état de 9 publications (revues, méta-analyses et analyses combinées)^{2,3,4,5,6,7,8,9,10} qui ont évalué la tolérance gastro-intestinale, hépatique, cardiovasculaire, rénale et cutanée des AINS dont l'ibuprofène.

► Le laboratoire a aussi fourni les rapports périodiques de pharmacovigilance couvrant la période du 21 août 2008 au 31 décembre 2012.

► Des demandes de modification du RCP sont en cours de validation à l'ANSM depuis 2010 dans le cadre de l'harmonisation européenne de l'information relative à la tolérance gastro-intestinale, cardiovasculaire et cutanée des AINS et portent sur les rubriques suivantes :

- 4.2 « Posologie et mode d'administration »
- 4.3 « Contre-indications »
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »
- 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
- 4.6 « Grossesse et allaitement »
- 4.7 « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines »
- 4.8 « Effets indésirables »
- 4.9 « Surdosage ».

► En 2012, l'EMA a réévalué le risque cardiovasculaire avec les AINS non sélectifs¹¹. Pour l'ibuprofène comme pour le naproxène, le CHMP a conclu que la possibilité d'une légère

¹ Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD001751.

² Masso Gonzales EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA. Variability among non-steroidal anti-inflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62:1592-601.

³ Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27 :1359-66.

⁴ Soni P, Shell B, Cawkwell G, Li C, Ma H. The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25:1841-51.

⁵ McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001098.

⁶ Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Br Med J* 2011;342:c7086.

⁷ Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2013; 22: 559-70.

⁸ Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Saf* 2011;20:1225-36.

⁹ Lafrance JP, Miller DR. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2009; 18: 923-31.

¹⁰ Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL. Severe adverse skin reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review of the literature. *Am J Health-Syst Pharm.* 2010 ; 67 :3.

¹¹ EMA. Questions and answers on the review of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk EMA/653433/2012. 18 October 2012.

augmentation du risque d'événements thrombotiques ne pouvait être exclue, en particulier lorsque ces médicaments sont utilisés à doses élevées et à long terme.

► En avril 2015¹², le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC) a publié ses conclusions relatives à la réévaluation du risque cardiovasculaire associé à de fortes doses d'ibuprofène. Cette réévaluation a débuté en juin 2014 à la demande de l'agence anglaise afin de déterminer si le risque associé à l'ibuprofène à forte dose était similaire à celui observé avec d'autres AINS incluant les coxibs et le diclofénac.

Il en ressort de l'analyse des données disponibles, que l'ibuprofène à forte dose (supérieure ou égale à 2400 mg/j) est associé à une légère augmentation du risque cardiovasculaire (infarctus ou AVC). Le PRAC recommande donc d'éviter de fortes doses chez les patients à risque.

Pour mémoire, le risque cardiovasculaire est un effet connu des AINS. Le RCP de tous les AINS y compris celui de l'ibuprofène comporte la mention de les utiliser à la plus faible dose efficace et pendant la plus courte durée.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2014), la spécialité BRUFEN a fait l'objet de 26 568 prescriptions. Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative de ces données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Dans les affections visées, les AINS dont l'ibuprofène sont des traitements symptomatiques de première ou deuxième intention. Ils doivent être utilisés à la posologie minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

L'ANSM a publié en juillet 2013, un rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Elle a rappelé que : « Comme tous les médicaments, les AINS exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux. Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération :

- des facteurs de risque individuels du patient,
- du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS,
- des préférences personnelles du patient.

Il est recommandé de :

- utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible ;
- en cas de douleur chronique, réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique ;
- ne pas associer deux AINS.

Tous les AINS sont contre-indiqués dans un certain nombre de situations et en particulier en cas de :

- ulcère gastro-duodéal évolutif,
- antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés),
- insuffisance hépatocellulaire sévère,
- antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,
- insuffisance cardiaque sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- grossesse (dès le début du 6^{ème} mois de grossesse).

¹² EMA. PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen. Review confirms small increased cardiovascular risk with daily doses at or above 2,400 mg. 13 April 2015.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 26 novembre 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Caractère habituel de gravité

Les rhumatismes inflammatoires chroniques se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

L'arthrose se caractérise par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Les arthrites micro-cristallines se caractérisent par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Les « rhumatismes abarticulaires » sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle générale spontanément favorable au bout de quelques semaines.

La lombalgie aiguë commune est une affection bénigne spontanément résolutive chez la plupart des patients. Elle évolue parfois vers une forme chronique, potentiellement invalidante.

Les radiculalgies sont des affections douloureuses et invalidantes.

La douleur au cours des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur selon son niveau de sévérité, peut altérer significativement la qualité de vie du patient.

Toute douleur impose à la fois la recherche et le traitement de sa cause. Les affections douloureuses peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie. La fièvre n'entraîne que très rarement des complications mais peut s'accompagner d'un inconfort (diminution de l'activité, de la vigilance, de l'appétit...).

Les dysménorrhées ne présentent pas de caractère de gravité mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

► La spécialité BRUFEN entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables reste :

important dans :

- les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique
- les radiculalgies
- les arthrites microcristallines

et **moyen** dans :

- le traitement de l'arthrose
- le traitement des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites
- le traitement des lombalgies
- les dysménorrhées
- les affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur

- ▶ Il existe de nombreuses alternatives notamment les autres AINS.
- ▶ Il s'agit d'un médicament prescrit en première ou deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments et en conformité avec les avis rendus pour les autres AINS, la Commission considère que le service médical rendu par BRUFEN, comprimé reste important dans l'ensemble des indications à l'exception des rhumatismes abarticulaires, des affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur et des lombalgies où le SMR reste modéré.

05.2 Recommandations de la Commission

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

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65%**
- ▶ **Conditionnement** : Il est adapté aux conditions de prescription.