

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mai 2015

PROFENID 50 mg, gélule

Boîte de 20 (CIP : 34009 499 392 0 6)

PROFENID 100 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 333 020 6 1)

PROFENID 100 mg/2ml, solution injectable IM

Boîte de 6 (CIP : 34009 342 921 2 5)

PROFENID 100 mg, suppositoire

Boîte de 12 (CIP : 34009 317 929 3 2)

PROFENID LP 200 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 14 (CIP : 34009 328 259 4 3)

PROFENID LP 200 mg, gélule à libération prolongée

Boîte de 14 (CIP : 34009 331 583 3 0)

Bi-PROFENID LP 100 mg, comprimé sécable à libération prolongée

Boîte de 20 (CIP : 34009 399 802 2 5)

PROFEMIGR 150 mg, comprimé sécable

Boîte de 10 (CIP : 34009 375 224 9 6)

TOPREC 25 mg, comprimé

Boîte de 20 (CIP : 34009 330 810 6 5)

TOPREC 1 mg/ml ENFANTS et NOURRISSONS, sirop

Boîte de 1 flacon de 150 ml (CIP : 34009 351 573 3 1)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Kétoprofène
Code ATC (2014)	M01AE03 (AINS)
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) : PROFENID 50 mg, gélule : 09/10/1996 PROFENID 100 mg, comprimé pelliculé : 27/07/1990 PROFENID 100 mg/2ml, solution injectable IM : 30/12/1997 PROFENID 100 mg, suppositoire : 09/10/1996 PROFENID LP 200 mg, comprimé à libération prolongée : 25/06/1985 PROFENID LP 200 mg, gélule à libération prolongée : 28/12/1988 Bi-PROFENID LP 100 mg, comprimé sécable à libération prolongée : 08/01/2010 PROFEMIGR 150 mg, comprimé sécable : 10/03/1982 TOPREC 25 mg, comprimé : 22/6/1988 TOPREC 1 mg/ml ENFANTS et NOURRISSONS, sirop : 22/6/1999
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II pour toutes spécialités de la gamme sauf TOPREC 25 mg comprimé qui est non soumis à prescription médicale.
Classement ATC	2014 M Muscle et squelette M01 Anti-inflammatoires et antirhumatismaux M01A Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens M01AE Dérivés de l'acide propionique M01AE03 Kétoprofène

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 15 juin 2010 (JO du 15 juin 2010).

Les derniers avis de la Commission date du 5 janvier 2011 pour les spécialités PROFENID, BIPROFENID et PROFEMIGR et du 4 juillet 2012 pour les spécialités TOPREC.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

PROFENID 50 mg, gélule

PROFENID 100 mg, comprimé pelliculé

PROFENID 100 mg, suppositoire

Bi-PROFENID LP 100 mg, comprimé sécable à libération prolongée

« Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, 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 à partir 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 douloureuses et invalidantes;

traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës :

- des rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
- d'arthrites microcristallines,
- d'arthroses,
- de lombalgies,
- de radiculalgies,
- d'affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur.

PROFENID 100 mg/2ml, solution injectable IM

« Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, 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 (plus de 15 ans), au

Traitement symptomatique de courte durée des :

- rhumatismes inflammatoires en poussée,
- lombalgies aiguës,
- radiculalgies.

Traitement des algies d'origine néoplasique.

Traitement des crises de coliques néphrétiques. »

PROFENID LP 200 mg, gélule à libération prolongée

PROFENID LP 200 mg, comprimé à libération prolongée

« Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, 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 à l'enfant à partir 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 douloureuses et invalidantes. »

PROFEMIGR 150 mg, comprimé sécable

« Elles procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, 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 à partir de 15 ans, au traitement de la crise de migraine avec ou sans aura. »

TOPREC 25 mg, comprimé

« Elles sont limitées, chez l'adulte (plus de 15 ans), au traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou fébriles. »

TOPREC 1 mg/ml ENFANTS et NOURRISSONS, sirop

« Traitement symptomatique des affections fébriles chez le nourrisson à partir de 6 mois et l'enfant jusqu'à 11 ans. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une revue systématique et méta-analyse publiée en 2013 par Sarzi-Puttini P. et al¹ ayant inclus 13 études contrôlées, randomisées, qui a évalué l'efficacité du kétoprofène oral (50-200 mg/j) versus ibuprofène (600-1800 mg/j) et diclofénac (75-150 mg/j) chez des patients ayant des douleurs modérées à sévères principalement dans des affections rhumatologiques ou traumatologiques. Les résultats ont mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur du kétoprofène pour la prise en charge de la douleur.

L'efficacité du kétoprofène versus placebo dans la prise en charge de la douleur dentaire a aussi été confirmée dans la revue systématique et méta-analyse publiée en 2011 (Barden et al)² et fournie par le laboratoire.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les rapports périodiques de pharmacovigilance couvrant la période du 01 avril 2009 au 28 février 2014.

► Depuis le dernier avis de la commission, le RCP a été modifié pour ajouter 3 effets indésirables : colite, anémie due à une hémorragie et insuffisance médullaire. De plus, des demandes de modification du RCP pour toutes les spécialités concernées par ce renouvellement sont en cours de validation à l'ANSM depuis mars 2012 dans le cadre de l'harmonisation européenne de l'information relative à la tolérance gastro-intestinale du kétoprofène et porte sur la rubrique 4.3 « Contre-indications ».

Une demande de modification en cours d'évaluation à l'ANSM pour la spécialité PROFENID 100 mg/2 ml solution injectable depuis septembre 2013 pour ajouter l'information concernant l'administration de médicaments contenant de l'alcool benzylique chez les prématurés et les nouveaux nés à terme, elle porte sur les rubriques

- 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 »

► En 2012, l'EMA a réévalué le risque cardiovasculaire avec les AINS non sélectifs³. Le CHMP a conclu qu'une augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) ne pouvait être exclue avec le kétoprofène. En conséquence, il renouvelle la recommandation de l'utiliser à la dose minimale efficace pendant la plus courte durée.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2014) :

- BI PROFENID a fait l'objet de 3 037 755 prescriptions
- PROFENID a fait l'objet de 765 885 prescriptions.
- PROFEMIGR a fait l'objet de 78 551 prescriptions.
- TOPREC a fait l'objet de 190 989 prescriptions.

¹ Sarzi-Puttini P. et al. Clinical and Experimental Rheumatology [2013, 31(5):731-738]

² Barden J et al. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD007355. DOI: 10.1002/14651858.CD007355.pub2

³ 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.

04.4 Stratégie thérapeutique

Dans les affections visées, les AINS dont le kétoprofène 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 :

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

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

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

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 du 5 janvier 2011 et 4 juillet 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Formes orales indiquées en rhumatologie :

PROFENID 50 mg, gélule

PROFENID 100 mg, comprimé pelliculé

BI-PROFENID LP 100 mg, comprimé sécable à libération prolongée

L'arthrose et les rhumatismes inflammatoires chroniques sont potentiellement graves et invalidants.

Les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle spontanément favorable au bout de quelques semaines.

Les radiculalgies sont des affections douloureuses et invalidantes d'évolution généralement favorable sous traitement médical.

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

L'arthrite microcristalline est une arthrite inflammatoire aiguë liée à la formation de cristaux (urate de sodium dans la goutte, pyrophosphate de calcium dans la chondrocalcinose) dans les

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

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Leur rapport efficacité / effets indésirables **reste important** dans :

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

et **reste moyen** dans :

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

Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'ensemble des indications, excepté les rhumatismes abarticulaires, les affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur et les lombalgies où il reste modéré.

PROFENID LP 200 mg, comprimé et gélule à libération prolongée

L'arthrose et les rhumatismes inflammatoires chroniques sont potentiellement graves et invalidants.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Son rapport efficacité / effets indésirables **reste important** dans :

- le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique)

et **reste moyen** dans :

- le traitement de l'arthrose

Cette spécialité est un médicament de première ou de deuxième intention

Il existe des alternatives thérapeutiques

Le service médical rendu par cette spécialité reste important.

Forme orale indiquée dans la migraine :

PROFEMIGR 150 mg, comprimé sécable

La migraine est une affection douloureuse qui se traduit par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication reste important.

PROFEMIGR 150 mg est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important.

Formes orales indiquées dans la douleur et la fièvre :

TOPREC 25 mg, comprimé

TOPREC 1 mg/ml ENFANTS et NOURRISSONS, sirop

Les affections concernées par ces spécialités se caractérisent par une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Leur rapport efficacité / effets indésirables reste moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu par TOPREC reste important.

Forme injectable :

PROFENID 100 mg/2 ml, solution injectable (I.M.)

Les rhumatismes inflammatoires chroniques sont potentiellement graves et invalidants.

Les radiculalgies sont des affections douloureuses et invalidantes d'évolution généralement favorable sous traitement médical. La lombalgie aiguë commune est une affection bénigne spontanément résolutive chez la plupart des patients. Elle évolue parfois vers une forme chronique, potentiellement invalidante.

La colique néphrétique est un syndrome douloureux lombo-abdominal aigu et elle est liée dans 75 à 80% des cas à un calcul. Elle s'accompagne d'une douleur intense.

Les algies d'origine néoplasique peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Son rapport efficacité/effets indésirables reste moyen dans l'ensemble de ses indications excepté les coliques néphrétiques où il est important.

Cette spécialité est un médicament de première ou deuxième intention.

Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans l'ensemble de ses indications excepté les coliques néphrétiques où il reste important.

Forme rectale :

PROFENID 100 mg, suppositoire

L'arthrose et les rhumatismes inflammatoires chroniques sont potentiellement graves et invalidants.

Les rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle spontanément favorable au bout de quelques semaines.

Les radiculalgies sont des affections douloureuses et invalidantes d'évolution généralement favorable sous traitement médical.

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

L'arthrite microcristalline est une arthrite inflammatoire aiguë liée à la formation de cristaux (urate de sodium dans la goutte, pyrophosphate de calcium dans la chondrocalcinose) dans les articulations. Les arthrites micro-cristallines se caractérisent par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Des effets locaux liés à la voie d'administration rectale peuvent survenir. La toxicité locale est d'autant plus fréquente et intense que la durée de traitement est prolongée, le rythme d'administration et la posologie élevés.

En conséquence, la voie orale est à privilégier par rapport à la voie rectale dans le traitement au long cours.

Son rapport efficacité / effets indésirables reste **moyen** dans l'ensemble de ses indications

Il s'agit d'un médicament de recours.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans l'ensemble de ses indications.

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% pour les formes orales à savoir :**

PROFENID 100 mg, comprimé pelliculé

PROFENID 50 mg, gélule

PROFENID L P 200 mg, comprimé à libération prolongée

PROFENID L P 200 mg, gélule à libération prolongée

BIPROFENID 100 mg, comprimé sécable à libération prolongée

PROFEMIGR 150 mg, comprimé sécable

TOPREC 25 mg, comprimé

TOPREC 1 mg/ml ENFANTS et NOURRISSONS, sirop

- **30% pour :**

PROFENID 100 mg, suppositoire

PROFENID 100 mg/2 ml, solution injectable (I.M.)

► **Conditionnements** : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.