



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

27 mai 2009

**ADVIL 400 mg, comprimé enrobé**  
**B/20 - Code CIP 329 594.1**

**WYETH SANTE FAMILIALE**

Ibuprofène

Liste II

ATC 2009 : N02B

Date de l'AMM initiale: 29 mai 1987 (AMM nationale)

Date du rectificatif d'AMM relatif à l'extension d'indication : 7 avril 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et collectivités dans les extensions d'indications thérapeutiques :

- Dysménorrhées après recherche étiologique.
- Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura.
- Traitement des douleurs modérées dans l'arthrose (hanche, genou).

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

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

ibuprofène

### 1.2. Indications

Indication antérieure à la demande

Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Nouvelles indications faisant l'objet de l'évaluation

- **Dysménorrhées après recherche étiologique.**
- **Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura.**
- **Traitement des douleurs modérées dans l'arthrose (hanche, genou).**

### 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.

RÉSERVÉ À L'ADULTE (plus de 15 ans).

Affections douloureuses et/ou états fébriles:

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 400 mg par jour (soit 1200 mg par jour).

**Dysménorrhées :**

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 400mg par jour (soit 1200 mg par jour), à commencer dès l'apparition des règles et pendant une durée de 1 à 3 jours.

**Crise de migraine :**

1 comprimé à 400 mg à prendre le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine

**Douleurs dans l'arthrose (hanche, genou) :**

1 comprimé à 400 mg par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés à 400mg par jour (soit 1200 mg par jour).

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

N : Système nerveux  
N02B : Analgésiques

#### 2.1.1 Dysménorrhées

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les AINS indiqués dans le traitement des dysménorrhées.

Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des antalgiques indiqués dans le traitement des dysménorrhées.

#### 2.1.2 Migraine

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les AINS indiqués dans le traitement de la crise de migraine et les salicylés associés (CEPHALGAN - carbasalate de calcium + métoclopramide, MIGPRIV - acétylsalicylate de lysine + métoclopramide)

Médicaments à même visée thérapeutique

Les dérivés de l'ergot de seigle et les triptans indiqués dans la crise de migraine.

#### 2.1.3 Arthrose

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les AINS indiqués dans le traitement de l'arthrose.

Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des antalgiques dans le traitement de l'arthrose.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité et tolérance

Aucune étude n'a spécifiquement évalué l'efficacité et la tolérance d'ADVIL 400 mg comprimé pelliculé dans les dysménorrhées, la migraine et l'arthrose.

L'AMM a été obtenue dans ces indications sur la base d'un dossier bibliographique.

### 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### 4.1. Service médical rendu

##### Dysménorrhées après recherche étiologique

La dysménorrhée n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap mais peut entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'ADVIL 400 mg dans le traitement des dysménorrhées est similaire à celui des autres AINS : moyen.

Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

ADVIL 400 mg est un médicament de première ou deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité dans la dysménorrhée est important.

##### Crise de migraine

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 est important.

ADVIL 400 mg est un médicament de première intention (recommandations ANAES 2002).

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité dans la crise de migraine est important.

##### Traitement de la douleur associée à l'arthrose

L'arthrose est une maladie chronique invalidante.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'ADVIL 400 mg est similaire à celui des autres AINS : moyen dans l'arthrose.

Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

ADVIL 400 mg est un médicament de deuxième intention.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité dans le traitement de la douleur associée à l'arthrose est important.

#### 4.2. Amélioration du service médical rendu

ADVIL 400 mg comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant les mêmes indications.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### Dysménorrhées

La dysménorrhée primaire est liée à l'action de prostaglandines utérines. Sa prise en charge consiste en l'administration soit d'antalgiques, soit d'inhibiteurs de la synthèse de prostaglandines comme les AINS, soit d'un traitement progestatif 10 jours/mois ou d'une contraception orale si besoin.

Les AINS doivent être prescrits dès le début des règles et pendant la durée de la douleur. En cas d'échec, il faut éventuellement changer d'AINS.

Dans cette indication, la place de l'ibuprofène, comme celle de tous les AINS, se situe en première ou deuxième intention.

#### Migraine

« Selon les recommandations de l'ANAES (octobre 2002)<sup>1</sup>, en matière de traitement de la crise migraineuse, on distingue les traitements spécifiques et les traitements non spécifiques de la crise migraineuse.

Les traitements non spécifiques comprennent :

- les AINS : ibuprofène, kétoprofène, naproxène (hors AMM), et diclofénac (hors AMM) (grade A) ;
- l'aspirine en monothérapie (grade A), en association avec le métoclopramide (grade A) ;
- le paracétamol en monothérapie (grade C) ;

L'association du métoclopramide à l'aspirine améliore les troubles digestifs mais ne potentialise pas l'effet antalgique de l'aspirine (accord professionnel).

La prescription de MIGPRIV doit tenir compte des effets indésirables pouvant survenir avec le métoclopramide, notamment, comme avec tout neuroleptique : les dyskinésies tardives, les symptômes extrapyramidaux et les effets endocriniens liés à une hyperprolactinémie.

Il est recommandé d'éviter les opioïdes, seuls ou en association, qui peuvent aboutir à un abus médicamenteux, voire à un comportement addictif (accord professionnel).

Les traitements spécifiques comprennent :

- les triptans (grade A) ;
- le tartrate d'ergotamine (grade B) ;
- la dihydroergotamine par voie per-nasale (grade A) ou injectable (grade B).

#### Stratégie thérapeutique :

##### 1. Patients déjà traités par des traitements non spécifiques :

Il est recommandé, lors de la première consultation, d'interroger le patient sur son traitement habituel et sur le soulagement que lui apporte ce traitement (accord professionnel) :

- Êtes-vous soulagé de manière significative 2 heures après la prise ?
- Ce médicament est-il bien toléré ?
- Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse ?
- La prise de ce médicament vous permet-elle une reprise normale et rapide de vos activités sociales, familiales, professionnelles ?

Si le patient répond oui aux 4 questions, il est recommandé de ne pas modifier son traitement.

---

<sup>1</sup> Recommandations de l'ANAES, octobre 2002. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques.

Si le patient répond non à au moins 1 des 4 questions, il est recommandé de prescrire sur la même ordonnance un AINS et un triptan. On expliquera au patient de commencer d'emblée par l'AINS et de garder le triptan en traitement de secours, s'il n'a pas été soulagé 2 heures après la prise de l'AINS. Si l'AINS est inefficace ou mal toléré, un triptan est prescrit d'emblée.

## 2. Patients déjà traités par des traitements spécifiques

Tartrate d'ergotamine : il est recommandé de ne pas modifier le traitement quand un patient est soulagé par de l'ergotamine, sans contre-indication, sans escalade de dose (accord professionnel).

Triptans : il existe des différences d'efficacité et de tolérance entre les différents triptans, mais ces différences sont minimales (grade B).

Avant de conclure à l'inefficacité d'un triptan, il est recommandé de le tester sur au moins 3 crises, sauf mauvaise tolérance (accord professionnel). Un patient non répondeur à un triptan lors de la 1<sup>ère</sup> crise peut être répondeur par la suite (grade A). Un patient non répondeur à un triptan peut répondre à un autre triptan (accord professionnel).

Quel que soit le type de médicament, il est recommandé de le prendre le plus précocement possible. »

## Arthrose

Dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'arthrose, il convient de débiter par le paracétamol. En cas d'échec, les AINS sont prescrits, en commençant par des doses faibles. Ils doivent être réservés aux poussées douloureuses et ne pas être prescrits au long cours. La place de l'ibuprofène, comme celle de tous les AINS, se situe donc en deuxième intention.

## **4.4. Population cible**

### Dysménorrhée primaire

La prévalence de la dysménorrhée primitive est mal connue. Toutes les femmes en âge de procréer peuvent être concernées par une dysménorrhée, même si celle-ci semble toucher plus fréquemment les femmes jeunes. Selon les rares données disponibles, la prévalence de la dysménorrhée chez les femmes de 15 à 50 ans pourrait être de l'ordre de 50%<sup>2</sup> soit environ 7 millions de femmes en France. A noter que cette prévalence diminue avec l'âge et l'utilisation de la contraception orale.

Selon les experts, 12 à 35% des dysménorrhées nécessitent un traitement antalgique.

Sur ces bases, la population cible d'ADVIL 400 mg dans cette indication est donc comprise entre 840 000 et 2 500 000 femmes.

### Migraine

La population cible d'ADVIL 400 mg correspond aux patients adultes de plus de 15 ans avec crise de migraine légère à modérée.

Elle peut être estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

- une population de 52 millions de personnes de plus de 15 ans (INED 2008);
- une prévalence de la migraine comprise entre 12% et 17%; chez les adultes de plus de 15 ans,
- un handicap fonctionnel habituellement léger à modéré dans environ 2/3 des cas

Sur ces bases, la population cible de patients ayant une migraine légère à modérée serait comprise entre environ 4 à 6 millions.

---

<sup>2</sup> Dawood Clin Obstet Gynecol. 1990 Mar;33(1):168-78

#### Arthrose :

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, les femmes plus fréquemment que les hommes (2 femmes pour un homme). Sa prévalence en France est très mal connue et repose surtout sur des données radiologiques-qui ne préjugent pas du caractère symptomatique de l'affection.

Selon les données de l'enquête SPS du CREDES (rapport du Haut Comité de la Santé Publique, 2002) et les données du Panel THALES (2001-2002), la population des arthrosiques symptomatiques serait de l'ordre de 4 à 5 millions de patients.

Les AINS systémiques ne sont ni un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, ni recommandés au long cours.

Les seules données épidémiologiques disponibles sur le recours aux AINS sont celles du Panel THALES 2001-2002. D'après ce Panel, environ 60 à 65 % des arthrosiques seraient traités par AINS.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable 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 dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%