



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

05 janvier 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 25 octobre 2007)

PROFENID 50 mg, gélule

B/24 (CIP : 313 890-5)

PROFENID 100 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 333 020-6)

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

B/6 (CIP : 342 921-2)

PROFENID 100 mg, suppositoire

B/12 (CIP : 317 929-3)

PROFENID L P 200 mg, comprimé à libération prolongée

B/14 (CIP : 328 259-4)

PROFENID L P 200 mg, gélule à libération prolongée

B/14 (CIP : 331 583-3)

PROFENID 2,5 POUR CENT, gel en tube

Tube de 60 g (CIP : 330 008-5)

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

B/20 (CIP : 399 802-2)

PROFEMIGR 150 mg, comprimé sécable

Boîte de 10 (CIP : 375 224-9)

Laboratoires SANOFI-AVENTIS FRANCE

kétoprofène

Code ATC : M01AE03

Dates des AMM :

PROFENID 50 mg, gélule : 09/10/1996

PROFENID 100 mg, comprimé pelliculé : 27/07/1990

PROFENID 100 mg/2 ml, solution injectable (I.M.) : 30/12/1997

PROFENID 100 mg, suppositoire : 09/10/1996

PROFENID L P 200 mg, comprimé à libération prolongée : 25/06/1985

PROFENID L P 200 mg, gélule à libération prolongée : 28/12/1988

PROFENID 2,5 POUR CENT, gel en tube : 30/10/1987

BI-PROFENID LP 100 mg, comprimé sécable à libération prolongée : 08/01/2010

PROFEMIGR 150 mg, comprimé sécable : 10/03/1982

Date du dernier rectificatif d'AMM : 13 juillet 2010

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

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,
 - arthrites microcristallines,
 - arthroses,
 - lombalgies,
 - radiculalgies,
 - affections aiguës post-traumatiques bénignes de l'appareil locomoteur. »

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

« 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 L P 200 mg, comprimé et gélule 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. »

PROFENID 2,5 POUR CENT, gel en tube

« Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions. »

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. »

Posologie : cf. R.C.P.

Actualisation des données disponibles :

Données de prescriptions :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2010) ces spécialités ont fait l'objet de 504 000 prescriptions. La posologie moyenne a été de 1,8 unité par jour et la durée moyenne de traitement a été de 12,3 jours.

Efficacité et Tolérance

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

La Commission de la Transparence rappelle que conformément aux conclusions de la réévaluation de l'EMA de 2006 relative aux effets indésirables cardiovasculaires, gastro-intestinaux et cutanés des AINS¹, le rapport efficacité/effets indésirables du kétoprofène par voie orale n'est favorable qu'aux doses journalières ne dépassant pas 200 mg.

Les RCP des spécialités de la gamme PROFENID ont été mis à jour le 13 juillet 2010 afin d'intégrer cette limitation de la dose quotidienne de kétoprofène, les recommandations de bon usage des AINS² et les conclusions de la réévaluation européenne relatives aux risques cardiovasculaires, gastro-intestinaux, rénaux et cutanés associés aux AINS administrés par voie systémique (cf. annexe). Ces modifications ont fait l'objet d'une lettre de l'AFSSAPS aux prescripteurs³ le 24 août 2010.

Pour la forme gel, des cas de photoallergie souvent graves, ont été rapportés chez des patients traités par des gels de kétoprofène, dès leur commercialisation en 1993. Ces réactions se présentent le plus souvent sous la forme d'eczéma et de bulles pouvant s'étendre au-delà de la zone d'application. Leur gravité peut conduire à des hospitalisations et à des arrêts de travail.

L'exposition au soleil (même voilé) ou aux UVA des zones en contact avec le gel peut provoquer des réactions cutanées plus ou moins sévères dites de photosensibilisation. Aussi, pendant le traitement et les deux semaines qui suivent son arrêt, l'exposition au soleil et aux UVA est contre-indiquée. De même, il est recommandé de protéger les zones traitées par le port d'un vêtement durant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant son arrêt. Il est également nécessaire de procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel afin d'éviter tout contact involontaire avec des zones susceptibles d'être exposées au soleil.⁴

¹ EMA. Public assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-novembre 2006.

² AFSSAPS. Rappel des règles de bon usage des AINS, mise à jour du 31 mars 2008.

³ AFSSAPS. Lettre aux professionnels de santé : kétoprofène par voie orale - information relative à la posologie maximale journalière et à la sécurité d'emploi

⁴ AFSSAPS. Gel Ketum contenant du kétoprofène : suspension de la décision de l'AFSSAPS portant sur l'autorisation de mise sur le marché - Point d'information. 12/05/2010

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge notamment les recommandations de la HAS sur la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde^{5,6} et de la spondylarthrite⁷ ont été prises en compte.

Réévaluation du 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

⁵ HAS. Recommandations professionnelles « polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale ». Septembre 2007.

⁶ HAS. Recommandations professionnelles « polyarthrite rhumatoïde : prise en charge en phase d'état ». Septembre 2007.

⁷ HAS. Recommandations professionnelles « diagnostic, prise en charge thérapeutique et suivi des spondylarthropathies ». Décembre 2008.

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 L P 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 est important.

PROFEMIGR 150 mg est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité 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 est 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.

Forme gel :

PROFENID 2,5 POUR CENT, gel en tube
KETOPROFENE WINTHROP 2,5%, gel

La plupart des entorses sont des lésions traumatiques bénignes, d'évolution rapidement favorable.

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

Des cas de photo-allergie ont été rapportés lors de l'utilisation de gel de kétoprofène.

Son rapport efficacité / effets indésirables reste moyen.

Dans le traitement de l'entorse bénigne, les topiques à base d'AINS peuvent être actifs sur l'œdème et la douleur. Ils constituent une alternative aux traitements médicamenteux généraux et sont compatibles avec le port d'une attelle amovible. Le paracétamol est l'antalgique systémique de première intention. La supériorité des AINS par rapport aux

antalgiques n'est pas prouvée. Leur utilisation doit donc être mesurée et tenir compte du risque d'effets indésirables en fonction du terrain physiopathologique du patient et des médicaments en cours.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conformité aux avis rendus pour les autres AINS, le service médical rendu par PROFENID 2,5% gel reste faible dans le traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

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

Taux de remboursement : 35%

PROFENID 100 mg, suppositoire

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

Taux de remboursement : 15%

PROFENID 2,5 POUR CENT, gel en tube

KETOPROFENE WINTHROP 2,5%, gel

Annexe : Modifications du RCP du Kétoprofène par voie orale :

Rubrique Posologie et mode d'administration

Le kétoprofène est dorénavant indiqué à des doses ne dépassant pas 200 mg/jour :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes. La dose maximale journalière est de 200 mg par jour. Le rapport bénéfice/risque doit être attentivement évalué avant de commencer un traitement à une dose quotidienne de 200 mg et l'utilisation de doses supérieures n'est pas recommandée.

Rubrique Contre-indications

Les contre-indications suivantes ont été ajoutées :

- 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).

Rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Les risques suivants ont été ajoutés et nécessitent une attention particulière chez ces populations de patients :

Sujets âgés :

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'oedème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à dose élevée et sur une longue durée de traitement) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le kétoprofène.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par le kétoprofène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées graves dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS.

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. Le traitement par kétoprofène devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Le risque gastro-intestinal a été modifié et complété :

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Certaines données épidémiologiques ont suggéré que le kétoprofène pourrait être associé à un risque plus élevé de toxicité gastro-intestinale grave par rapport à d'autres AINS, en particulier à dose élevée.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose

utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal.

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine.

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant du kétoprofène, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie.

Rubrique Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents et/ou les plus graves font l'objet d'un paragraphe spécifique en introduction de cette rubrique :

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforation ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé.

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérate, douleur abdominale, melæna, hématomèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Oedème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement, des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées.

L'information sur les effets indésirables cardiaques a été complétée :

Oedème, hypertension, aggravation d'insuffisance cardiaque.

Par ailleurs, la **rubrique Interactions médicamenteuses** a été mise à jour selon le Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur