

AVIS DE LA COMMISSION

28 janvier 2004

VOLTADOL 12,5 mg, comprimé enrobé
B/30

Laboratoires NOVARTIS SANTE FAMILIALE

diclofénac potassique

Liste II

Date de l'AMM : 15 avril 2002

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

diclofénac potassique

1.2. Indication

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

1.3. Posologie

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

Voie orale

1 comprimé, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures.

En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures.

Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

N : Système nerveux
02 : Analgésiques
BG : Autres analgésiques et antipyrétiques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Les antalgiques AINS antipyrétiques de palier I de l'OMS :

acide acétylsalicylique 500 et 1000 mg, poudre buvable – ASPEGIC

acide acétylsalicylique 500 mg, comprimé – ASPIRINE RATIOPHARM

acide acétylsalicylique 500 mg, comprimé effervescent – ASPIRINE UPSA

acide acétylsalicylique 500 mg, comprimé effervescent – CLARAGINE

ibuprofène 200 mg et 400 mg, comprimé – ADVIL

ibuprofène 200 mg, comprimé – HEMAGENE TAILLEUR

ibuprofène 200 mg et 400 mg, comprimé – NUREFLEX et ses génériques

ibuprofène 200 mg, comprimé effervescent – UPFEN

kétoprofène 25 mg, comprimé – TOPREC

naproxène 220 mg, comprimé – ALEVE

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

ibuprofène 200 mg et 400 mg, comprimé – NUREFLEX

Le plus économique en coût de traitement
La spécialité ne peut être précisée du fait des variations de posologie inter-individuelles et des variations intra-individuelles

Le dernier inscrit
ibuprofène 200 mg, comprimé – IBUPROFENE IVAX B/30 (JO du 07/03/03)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les spécialités à base de paracétamol.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

13 études dont 5 études principales avaient pour objectif de démontrer spécifiquement l'efficacité du diclofénac potassique dans différentes indications.
2 autres études ont démontré spécifiquement la tolérance à long terme du diclofénac à dose anti-inflammatoire.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etudes principales

5 études principales ont été présentées pour démontrer spécifiquement l'efficacité antalgique vis à vis de la douleur dans différentes indications :

Etude dans la douleur dentaire (référence 23)

Cette étude a comparé pendant 2 jours le diclofénac potassique (diclofénac-K) (2x12,5 mg), le paracétamol (2x500 mg) et un placebo chez 245 malades ayant des douleurs modérées à sévères après une chirurgie dentaire.

Une prise initiale de 25 mg de diclofénac-K et de 1000 mg de paracétamol était suivie de doses répétées de diclofénac-K et de paracétamol sans dépasser 75 mg de diclofénac-K et 3 g de paracétamol.

Critères de jugement :

- *dose d'attaque* : intensité de la douleur à une heure sur une échelle à 5 points (1 : pas d'amélioration – 5 : disparition de la douleur)
- *doses répétées* : évaluation globale du traitement à 2 jours sur une échelle à 5 points

Résultats : moyenne des scores de soulagement de la douleur en fonction du temps (score de 1 à 5)

	diclofénac K	placebo	paracétamol
à une heure	2,71	1,43	2,96
à 2 heures	3,04	1,43	2,86
à 3 heures	2,95	1,46	2,76
à 4 heures	2,86	1,49	2,58
à 5 heures	2,64	1,44	2,46
à 6 heures	2,40	1,47	2,27

Résultats : intensité de la douleur à une heure (nombre de patients en fonction de l'intensité)

Intensité de la douleur	diclofénac K N=82	placebo N=84	paracétamol N=78
pas d'amélioration	18 (23,7 %)	53 (58,8%)	11 (15,1%)
Douleur importante	16 (21,1%)	15 (19,5%)	7 (9,6%)
Douleur modeste	19 (25,0%)	9 (10,7%)	32 (43,8%)
Douleur faible	16 (21,1%)	0	20 (27,4%)
disparition de la douleur	7 (9,2%)	0	3 (4,1%)

Résultats : évaluation globale du soulagement de la douleur à 2 jours (nombre de patients en fonction du degré de soulagement)

Soulagement de la douleur à 2 jours	diclofénac K N=34	placebo N=4	paracétamol N=21
Mauvais	0	1 (25%)	1 (4,8%)
Moyen	4 (11,8%)	0	4 (19,0%)
Bon	12 (35,3%)	2 (50 %)	6 (28,6%)
Très bon	14 (41,2%)	1 (25%)	8 (38,1%)
excellent	4 (11,8%)	0	2 (9,5%)

Le diclofénac-K s'est montré supérieur au placebo. Il n'a pas été observé de différence entre le diclofénac-K et le paracétamol pour le soulagement de la douleur à une heure (dose unique diclofénac-K 25 mg et paracétamol 1000 mg) et après 2 jours (doses répétées diclofénac-K 12,5 mg et paracétamol 500 mg).

A 30 minutes, le paracétamol a davantage soulagé la douleur que le diclofénac-K (2,44 versus 1,9 $p < 0,05$).

Il n'a pas été observé de différence entre diclofénac et paracétamol pour la survenue d'effets indésirables.

Etude dans la dysménorrhée (référence 31)

Cette étude a comparé le diclofénac-K, l'ibuprofène et un placebo toutes les 4 à 6 heures pendant 3 jours chez 156 femmes souffrant de dysménorrhée primaire d'intensité légère à modérée.

Elle a porté sur 3 cycles consécutifs (un traitement par cycle) : diclofénac-K 12,5 mg, ibuprofène 200 mg et placebo.

Critères de jugement :

- soulagement de la douleur sur une échelle en 4 points (0 : pas de soulagement, 4 : soulagement complet) toutes les 4 heures
- intensité de la douleur sur une échelle en 3 points (0 : pas de douleur, 3 : douleur intense)

Résultats : moyenne des scores de soulagement de la douleur en fonction du temps (de 0 à 4)

	diclofénac	placebo	ibuprofène
à 30 minutes	1,24	0,96	1,44
à une heure	1,93	1,39	2,18
à 2 heures	2,69	1,82	2,87
à 3 heures	2,63	1,74	2,88
à 4 heures	2,51	1,57	2,72

Le soulagement de la douleur et l'intensité de la douleur n'ont pas été différents chez les patientes traitées par l'ibuprofène 200 mg ou par le diclofénac-K 12,5 mg.
Le diclofénac-K s'est montré supérieur au placebo.

Il y a eu davantage d'effets indésirables digestifs (diarrhées, dyspepsie, flatulence, nausées, douleurs abdominales et vomissements) dans les groupes ibuprofène (4,2 %) et diclofénac (3%) que dans le groupe placebo (0).

Etude dans les céphalées (référence 38)

Cette étude a comparé le diclofénac-K 12,5 mg et 25 mg (2x12,5 mg), l'ibuprofène 400 mg et un placebo chez 620 malades souffrant de céphalées.

Critère de jugement :

soulagement par rapport à la douleur initiale pendant 3 heures (score TOTPAR sur une échelle de 0 - pas de soulagement - à 4 - soulagement complet)

Résultats : moyenne de la somme des scores TOTPAR chez chaque patient à 3 heures

	diclofénac 12,5 mg N=160	diclofénac 25 mg N=156	ibuprofène 400 mg N=151	Placebo N=153
TOTPAR	5,23	5,55	5,37	3,49

Le diclofénac s'est montré supérieur au placebo et il n'a pas été observé de différence entre l'ibuprofène 400 mg et le diclofénac-K 12,5 et 25 mg pour le soulagement de la douleur.

Il n'y a pas eu de différence entre les 4 groupes pour les effets indésirables digestifs (gastrite, nausée).

Etude dans les lombalgies (référence 40)

Cette étude a comparé le diclofénac-K (dose initiale : 2x12,5 mg puis 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 75 mg/j), l'ibuprofène (dose initiale : 2x200 mg puis 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 1200 mg/j) et un placebo chez 369 malades souffrant de lombalgies pendant 7 jours.

Critères de jugement :

- *dose d'attaque* : soulagement par rapport à la douleur initiale pendant 3 et 6 heures (score TOTPAR)
- *doses répétées* : évaluation globale de l'efficacité à la fin de l'étude

Résultats : moyenne de la somme des scores TOTPAR chez chaque patient

	diclofénac 25 mg N=124	ibuprofène 400 mg N=122	Placebo N=123
TOTPAR à 3 heures	3,5	3,24	2,63
TOTPAR à 6 heures	8,24	7,56	6,15

évaluation globale de l'efficacité à J7

	diclofénac 25 mg N=56	ibuprofène 400 mg N=64	Placebo N=49
moyenne	2,3	2,05	1,96

Le diclofénac a davantage soulagé la douleur par rapport au placebo.

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre l'ibuprofène 400 mg et le diclofénac-K 25 mg pour le soulagement de la douleur à 3 heures et à 6 heures.

A J7, l'efficacité a été plus importante dans le groupe diclofénac que dans le groupe ibuprofène.

Il y a eu moins d'effets indésirables digestifs (diarrhée, anorexie, gastrite, nausées, douleurs abdominales, vomissements...) sous diclofénac (4 %) que sous ibuprofène (8,2%) et placebo (8,7%).

Mais il y a eu plus de somnolence et d'anxiété sous diclofénac que sous ibuprofène et placebo. Ces différences de fréquence ne sont toutefois pas statistiquement significatives.

Etats fébriles (référence 44)

Cette étude a comparé le diclofénac-K 12,5 mg, l'ibuprofène 200 mg et un placebo chez 356 malades dans des états fébriles (fièvre $\geq 38,1^{\circ}\text{C}$).

Critère de jugement : réduction de la fièvre à 4 heures après la prise du traitement.

Résultats : évolution de la température au cours du temps

	diclofénac 12,5 mg N=121	ibuprofène 200 mg N=120	Placebo N=115
Température à T0	38,74 °C	38,65 °C	38,62°C
Température à 4 heures (T4)	37,89°C	37,89°C	38,3°C
Différence T0-T4	0,85°C	0,76°C	0,32°C

Il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes diclofénac et ibuprofène concernant l'activité anti-pyrétique et le diclofénac s'est montré supérieur au placebo.

3.1.2 Autres études

3 autres études (Références 32, 33 et 34) fournies ont comparé l'efficacité et la tolérance de diclofénac 150 mg/j versus naproxène 550 mg/j chez des malades souffrant de dysménorrhée. Il n'a pas été observé de différence entre ces 2 traitements dans l'une des études. Dans les 2 autres études, le diclofénac a été plus efficace que le naproxène pour le soulagement de la douleur à 8 heures.

2 études (références 36 et 43) ont comparé l'efficacité et la tolérance de diclofénac 12,5 et 25 mg versus ibuprofène 400 mg chez des malades ayant des céphalées. Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les 2 traitements.

1 étude (référence 37) a comparé l'efficacité et la tolérance de diclofénac 12,5 et 25 mg versus paracétamol 500 mg chez des malades ayant des céphalées. Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les 2 traitements.

2 études de phase II (références 19 et 20) ont comparé l'efficacité et la tolérance de diclofénac 12,5, 25 et 50 mg en une prise versus aspirine 650 mg chez des malades souffrant de douleurs après extraction dentaire.

Il n'a pas été observé de différence d'efficacité et de tolérance entre diclofénac 12,5 mg et aspirine 650 mg.

Diclofénac 25 et 50 mg ont été plus efficaces que l'aspirine 650 mg sur le soulagement de la douleur.

3.2. Tolérance

La tolérance du diclofénac-K a été étudiée au cours de nombreux essais cliniques.

3.2.1 tolérance à court terme

Il n'a pas été observé de différence entre le diclofénac-K et l'ibuprofène aux doses antalgiques, ni entre le diclofénac-K et le paracétamol pour la survenue des effets indésirables. Les effets indésirables digestifs ont été les plus fréquents.

3.2.2 tolérance à long terme

Elle a été évaluée spécifiquement dans 2 études où le diclofénac-K était utilisé à posologie anti-inflammatoire chez des patients arthrosiques.

Dans l'arthrose (référence 45)

Cette étude a comparé la tolérance à long terme de diclofénac K 50 mg 3 fois par jour à l'ibuprofène 800 mg 3 fois par jour et au diclofénac Na 50 mg 3 fois par jour chez 589 patients arthrosiques pendant 24 semaines.

Nombre d'effets indésirables

	diclofénac K N=195	diclofénac Na VOLTARENE N=197	ibuprofène N=197
Ulcères et saignements gastro-intestinaux	2 (1%)	3 (1,5%)	2 (1%)
Douleurs abdominales	20 (10,2 %)	10 (5,1%)	13 (6,6%)
Nombre de patients avec une élévation des transaminases comprise entre 3 et 8 fois la valeur normale	11 (5,6%)	11 (5,6%)	0 (0%)

Les 3 traitements ont montré un profil de tolérance cliniquement non différent, excepté :

- pour l'élévation d'enzymes hépatiques qui était plus importante dans les groupes diclofénac que dans le groupe ibuprofène ;
- les douleurs abdominales plus fréquentes dans le groupe diclofénac K que dans les groupes diclofénac Na et ibuprofène.

Dans l'arthrose (référence 46)

Cette étude en simple aveugle a comparé la tolérance à long terme de diclofénac K 37,5 mg, 75 mg et 150 mg au diclofénac Na 300 mg et à l'ibuprofène 1200 mg chez 1387 patients arthrosiques pendant 12 semaines.

Critère de jugement : incidence de l'élévation des transaminases hépatiques

Résultats : nombre de patients avec une élévation des transaminases sur 12 semaines

	ibuprofène 1200 mg N=350	diclofénac K 37,5 mg N=342	diclofénac K 75 mg N=340	diclofénac K 150 mg N=184	diclofénac Na VOLTARENE 300 mg N=116
1,2 - <3 x LSN	7 (2,0%)	8 (2,3%)	22 (6,4%)	28 (15,2%)	20 (17,2%)
3 - <8 x LSN	1 (0,3%)	5 (1,5%)	5 (1,4%)	2 (1, %)	2 (1,7%)
8 x LSN	0	1 (0,3%)	0	6 (3,3%)	5 (4,3%)

LSN: limite supérieure de la normale

L'élévation des transaminases dans les groupes diclofénac 37,5 mg et diclofénac 75 mg a été moins fréquente que dans les groupes diclofénac-K 150 mg et diclofénac-Na 300 mg.

Cette élévation a été réversible à l'arrêt du traitement.

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes ibuprofène 1200 mg, diclofénac 37,5 mg et diclofénac 75 mg pour la survenue d'effets indésirables digestifs.

3.3. Conclusion

Dans le traitement de la douleur dentaire, il n'y a pas eu de différence entre diclofénac 25 mg et paracétamol 1000 mg.

Dans le traitement des dysménorrhées, des céphalées, des lombalgies et des états fébriles, il n'a pas été observé de différence entre diclofénac et ibuprofène.

A dose et durée de traitement équivalentes, la tolérance d'un traitement par diclofénac-K n'a pas été différente de celle d'un traitement par l'ibuprofène.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs et les états fébriles entraînent 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 moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention dans les situations aiguës ou deuxième intention dans les situations chroniques.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

VOLTADOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres antalgiques de palier I.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prescription d'antalgique dépend du niveau de la douleur (palier de l'OMS) :

- douleurs légères à modérées : antalgiques de niveau I (paracétamol, aspirine, AINS)
- douleurs modérées à intenses : antalgiques de niveau II ou III
- douleurs très intenses : antalgiques de niveau III

Dans le cadre d'un traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles, il convient de débiter le traitement par un antalgique de palier I. La place du diclofénac potassique, comme celle des autres AINS, se situe donc en première intention.

4.4. Population cible

La population cible relevant de l'indication « affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles » est difficile à estimer compte-tenu du manque de données épidémiologiques précises.

D'après l'enquête ESPS 2000 réalisée par le CREDES (2001), 14 % des 16-39 ans, 26 % des 40-64 ans et 32 % des 65 ans et plus déclarent souffrir de douleurs fréquentes peu importantes. Sous l'hypothèse que les douleurs « fréquentes peu importantes » peuvent être assimilées à des douleurs d'intensité légère à modérée, l'extrapolation de ces données à la population française de plus de 15 ans, conduit à une estimation du nombre de personnes avec des douleurs d'intensité légère à modérée de l'ordre de 10 millions.

Pour les états fébriles, on ne dispose pas de données épidémiologiques spécifiques. Les données issues du panel DOREMA ne permettent pas de prendre en compte uniquement les fièvres, or la co-morbidité avec les douleurs est fréquente. En conséquence, on fait l'hypothèse que le nombre de patients souffrant uniquement de fièvre (sans association avec la douleur) est négligeable comparé au nombre de patients souffrant de douleurs.

Au total, la population cible de VOLTADOL serait de l'ordre de 10 millions de personnes.

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.

4.5.1 Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %