



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

05 octobre 2005

VOLTARENE EMULGEL 1 %, gel
1 tube Aluminium verni de 50 g
Code CIP : 328 869-7

VOLTARENE EMULGEL 1 %, gel en flacon pressurisé
1 flacon pressurisé polyéthylène aluminium de 100 ml
Code CIP : 358 951-3

Laboratoire NOVARTIS Santé Familiale SAS

diclofénac de diéthylamine

Liste II

Date de l'AMM : 09/06/1987 (VOLTARENE EMULGEL 1 %, gel)
24/07/2002 (VOLTARENE EMULGEL 1 %, gel en flacon pressurisé)

Date du rectificatif d' AMM : 3 février 2004 (extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication
(traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des doigts et
des genoux)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

diclofénac de diéthylamine

1.2. Originalité

VOLTARENE EMULGEL est la seule spécialité AINS topique actuellement indiquée dans le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des genoux.

1.3. Indications

- Tendinites des membres supérieurs et inférieurs.
- Oedèmes post-opératoires et post-traumatiques.
- **Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des doigts et des genoux.**

1.4. Posologie

Arthrose douloureuse des doigts et des genoux : 3 à 4 applications par jour.

La dose administrée à chaque application est de l'ordre de 4 g de gel (soit 10 cm de gel environ).

Mode d'administration

Voie locale – Réservé à l'adulte.

Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Bien se laver les mains après chaque utilisation (sauf en cas d'auto-application pour arthrose digitale douloureuse).

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

- **VOLTARENE EMULGEL 1 %, gel flacon pressurisé**

Avis de la commission de la transparence du 16 octobre 2002

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à VOLTARENE EMULGEL 1%, gel pour application locale (tube de 50 g).

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.

- **VOLTARENE EMULGEL 1 %, gel pour application locale**

Avis de la commission de la transparence du 19 novembre 1999

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

Avis de la commission de la transparence du 7 octobre 1987

Proposition d'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.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

M	: muscle et squelette
M02	: topiques pour douleurs articulaire et musculaire
M02A	: topiques pour douleurs articulaire et musculaire
M02AA	: anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique
M02AA15	: Diclofénac

Arthrose des genoux

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

il n'existe pas d'autres AINS topiques remboursés dans cette indication.

Evaluation concurrentielle

Sans objet

Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antalgiques/ anti-inflammatoires indiqués dans la gonarthrose.

Arthrose des doigts

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

AINS topiques indiqués dans l'arthrose digitale

Kétoprofène (Ketum gel et génériques), ibuprofène (Dolgit crème)

Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : KETUM gel

Le plus économique en coût de traitement : KETUM gel

Le dernier inscrit : Kétoprofène Ratiopharm (01 avril 2004)

Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antalgiques/anti-inflammatoires locaux ayant les mêmes indications (percutalgine spray (dexaméthazone, salicylamide).

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Efficacité et tolérance

Le dossier comporte 2 études cliniques pivots : une versus placebo dans la gonarthrose et une versus ibuprofène oral dans l'arthrose douloureuse des doigts.

Etude dans la gonarthrose (VOSG-PE-303)

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, 2 groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la sécurité de VOLTARENE EMULGEL dans le traitement des douleurs modérées à sévères chez 237 patients (117 sous VOLTARENE EMULGEL et 120 sous placebo) atteints de gonarthrose.

Les patients ont reçu pendant 3 semaines, 4 applications de 4 g par jour de VOLTARENE EMULGEL 1% ou de placebo.

Critères d'inclusion :

Patients âgés de 45 ans ou plus, avec un diagnostic de gonarthrose unilatérale depuis au moins 6 mois, confirmé par la radiographie, ayant un seuil initial de douleur d'au moins 50 mm sur l'échelle visuelle analogique (EVA).

Critère principal d'évaluation :

Amélioration de la douleur moyenne au mouvement entre J1 et J14, mesurée sur l'EVA allant de 0 mm à 100 mm.

Résultats :

Après 2 semaines de traitement, il a été mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur du VOLTARENE EMULGEL sur le critère principal. L'amélioration de la douleur moyenne au mouvement par rapport à la valeur initiale a été de 21,3 mm dans le groupe VOLTARENE EMULGEL (n = 115) contre 13 mm dans le groupe placebo (n = 117) après 2 semaines de traitement, soit une différence de $8,3 \pm 2,6$ (3,3 ; 13,3) mm. Cette différence semble cliniquement pertinente.

Tolérance :

L'incidence totale des effets indésirables a été similaire dans les 2 groupes (9%). Deux patients du groupe VOLTARENE EMULGEL ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables : réaction locale et oedème de Quincke.

Note :

L'efficacité du VOLTARENE EMULGEL dans la gonarthrose a également été évaluée dans 4 études versus placebo et dans 9 études versus AINS (une versus diclofénac oral et les 8 autres versus AINS gels (piroxicam, indométacine, kétoprofène ...). Il a été observé sous VOLTARENE EMULGEL une amélioration de la douleur équivalente à celle observée avec les autres AINS topiques et supérieure à celle observée sous placebo.

Etude dans l'arthrose digitale (VE-OA-1)

Etude contrôlée versus ibuprofène, randomisée, double aveugle, ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité du VOLTARENE EMULGEL (4 applications de 4 g /j) par rapport à l'ibuprofène oral (1200 mg/j), chez 311 patients atteints d'une arthrose digitale symptomatique des inter phalangiennes proximales ou distales.

Les patients ont reçu pendant 21 jours :

Soit VOLTARENE EMULGEL appliqué 4 fois par jour sur les 2 mains et un comprimé de placebo 3 fois par jour (n =159),

Soit ibuprofène 400 mg : 1 comprimé 3 fois par jour et un placebo en gel appliqué 4 fois par jour (n =152).

Critères d'inclusion :

Ont été inclus des patients âgés de plus de 18 ans atteints d'arthrose évolutive des doigts touchant au moins 3 articulations avec des signes radiologiques avérés. La douleur durant les 24 dernières heures avant l'évaluation devait se traduire par une EVA ≥ 40 mm.

Le critère principal d'efficacité a été le taux de répondeurs.

La réponse thérapeutique était définie par une diminution de la douleur d'au moins 40 % de sa valeur initiale mesurée sur EVA.

L'hypothèse avait été faite que VOLTARENE EMULGEL serait considéré comme non-inférieur à l'ibuprofène si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence des taux de répondeurs entre les 2 traitements était supérieure à - 5%.

Résultats :

Analyse per protocole : n = 296 (150 groupe VOLTARENE EMULGEL, 146 groupe Ibuprofène)

Le nombre de patients répondeurs au traitement a été de 66 sous VOLTARENE EMULGEL (44 %) versus 50 sous Ibuprofène (34,25%) soit une différence de taux de

répondeurs entre les 2 traitements de 9,75% (-1,35, 20,86). La non-infériorité du VOLTARENE EMULGEL par rapport à l'ibuprofène per os a donc été démontrée. L'analyse ITT a confirmé ces résultats. Le taux de répondeurs a été de 44,5 % dans le groupe VOLTARENE EMULGEL et de 34,9 % dans le groupe ibuprofène. VOLTARENE EMULGEL a été utilisé dans cette étude à la posologie maximale recommandée par l'AMM c'est à dire 4 applications de 4 g par jour.

Tolérance :

Des effets indésirables ont été notifiés chez 78 patients : 36 (21,8%) du groupe VOLTARENE EMULGEL versus 42 (26,9%) du groupe Ibuprofène.

Vingt et un patients dont 5 étaient traités par VOLTARENE EMULGEL, ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. Dans ce groupe, 15/21 patients ont arrêté le traitement pour effets indésirables liés au traitement (2 sous VOLTARENE EMULGEL et 13 sous Ibuprofène). Les effets indésirables les plus fréquents étaient gastro-intestinaux.

La commission de la transparence considère inapproprié le choix de l'ibuprofène oral comme comparateur d'autant qu'il existe d'autres AINS topiques indiqués dans cette affection notamment Dolgit crème à base d'ibuprofène et Ketum gel à base de kétoprofène. Un bras placebo eût été souhaitable.

L'efficacité du VOLTARENE EMULGEL dans l'arthrose des doigts a également été évaluée dans une étude versus placebo, cross over, randomisée, double aveugle chez 20 patients ayant des nodosités d'Hederden. Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes sur les paramètres évaluant la douleur et la fonction.

4.2. Conclusion

Dans une étude clinique, VOLTARENE EMULGEL, administré à la posologie maximale de l'AMM soit 4 applications de 4 g de gel par jour, s'est montré supérieur au placebo sur la réduction de la douleur au mouvement sur une EVA à 100 mm ($8,3 \pm 2,6$ (3,3 ; 13,3 mm) dans le traitement de l'arthrose du genou.

Dans une autre étude, VOLTARENE EMULGEL administré à la posologie maximale de l'AMM, s'est montré non-inférieur à l'ibuprofène 1200 mg/j dans le traitement de l'arthrose des doigts. D'autres études cliniques ont mis en évidence une efficacité de VOLTARENE EMULGEL comparable à celle d'autres AINS topiques.

VOLTARENE EMULGEL expose surtout à d'effets indésirables locaux et rarement à des allergies systémiques (œdème de Quincke).

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

L'arthrose est une affection articulaire chronique caractérisée par une dégradation du cartilage. Elle peut entraîner les symptômes suivants : douleurs, raideur et handicap fonctionnel .

Gonarthrose

L'arthrose du genou est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie et entraîne un handicap.

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

Dans une étude clinique, VOLTARENE EMULGEL a montré sa supériorité par rapport au placebo.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.

Le paracétamol est l'antalgique oral de première intention.

Ces spécialités sont des médicaments *de deuxième intention*.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité VOLTARENE EMULGEL dans le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des genoux.

Le service médical rendu par ces spécialités dans la gonarthrose est faible.

Arthrose des doigts

L'arthrose des doigts est le plus souvent asymptomatique. Dans certains cas, elle peut s'accompagner de douleur et entraîner un handicap.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par l'arthrose des doigts est faible.

Le besoin thérapeutique est couvert par les AINS/antalgiques existants.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité avec la spécialité VOLTARENE EMULGEL.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité VOLTARENE EMULGEL dans le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des doigts.

Le service médical rendu par ces spécialités dans l'arthrose des doigts est faible.

5.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des doigts et dans la gonarthrose, VOLTARENE EMULGEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres AINS topiques.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Traitement symptomatique de la gonarthrose

La prise en charge médicale des patients atteints de gonarthrose repose sur :

- des traitements non médicamenteux : réduction d'un excès de poids, rééducation fonctionnelle, utilisation de cannes...
- des traitements médicamenteux (dont les antalgiques) lors des phases douloureuses.

Le paracétamol est l'antalgique de premier choix et, s'il est efficace, le médicament à privilégier au long cours.

Les AINS oraux sont employés en seconde intention (échec du paracétamol), pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace.

Selon les recommandations EULAR 2003 sur la prise en charge de la gonarthrose, les AINS topiques sont efficaces et peu toxiques.

Toutefois, la place du VOLTARENE EMULGEL dans la prise en charge de la gonarthrose, comme c'est celle de tous les AINS topiques, est difficile à établir car aucune étude n'a comparé l'efficacité des formes topiques et orales d'un même AINS dans cette indication.

Arthrose digitale

L'arthrose des doigts est souvent asymptomatique.

Les AINS topiques sont à utiliser en première ou seconde intention lors des poussées douloureuses éventuelles.

5.4. Population cible

Arthrose des doigts

L'arthrose des doigts est généralement asymptomatique.

En l'absence de données épidémiologiques sur la prévalence des formes symptomatiques, il n'est pas possible d'établir la population cible de VOLTARENE EMULGEL dans l'arthrose digitale. Les seules données dont on dispose sont issues de la base Thalès. Selon cette source, 300 000 cas d'arthrose digitale ont été diagnostiqués en 2004.

Gonarthrose

La population cible de VOLTARENE EMULGEL est définie par les patients atteints de gonarthrose symptomatique.

Sa prévalence en France est très mal connue et repose souvent sur des données anciennes et approximatives.

En l'absence de données épidémiologiques françaises récentes, la prévalence de la gonarthrose sera estimée à partir d'une étude épidémiologique anglaise publiée en 1998.¹

Selon cette source, 30% des sujets de plus de 65 ans ont des signes radiologiques de gonarthrose. En conséquence, 3 millions de personnes seraient atteints de gonarthrose en France.

Selon les experts, seul un tiers des gonarthroses est symptomatique.

La population pouvant bénéficier d'un traitement par VOLTARENE EMULGEL s'élève donc à 1 million de personnes.

¹ Cooper C. Epidemiology of osteoarthritis. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds Rheumatology, 2nd ed. London: Mosby, 1998:1–20.

5.5. 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 : Il est adapté aux conditions de prescription et délivrance.

4.5.2 Taux de remboursement : 35%