



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 mars 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

CEBUTID 100mg, comprimé enrobé
Boîte de 15 comprimés, code CIP : 322 267-5

CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé
Boîte de 30 comprimés, code CIP : 319 710-9

CEBUTID LP 200 mg, gélule à libération prolongée
Flacon de 16 gélules, code CIP : 331 990-8

Laboratoire SHIRE FRANCE SA

flurbiprofene

Liste I

Date de l'AMM : :

CEBUTID 100, comprimé enrobé - 08/08/1978

CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé - 17/03/1993

CEBUTID L P 200 mg, gélule à libération prolongée - 04/07/1989

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

flurbiprofene

1.2. Indications

CEBUTID L P 200 mg, gélule à libération prolongée, CEBUTID 100, comprimé enrobé et CEBUTID 50 mg :

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du flurbiprofène, 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 pour lesquels la posologie de 200 mg/jour est requise, 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 ;

CEBUTID 100, comprimé enrobé et CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé :

- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des:
 - . rhumatismes abarticulaires telles que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
 - . arthroses,
 - . lombalgies,
 - . radiculalgies,
- Gynécologie : dysménorrhées après recherche étiologique.

CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé

Cardiologie : prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (thrombolyse ou angioplastie transluminale) chez les patients pour qui un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiqué (par exemple : intervention chirurgicale programmée).

Cette indication repose sur une action anti-agrégante réversible en 24 heures et sur les résultats d'une étude multicentrique ayant démontré un effet favorable par rapport au placebo sur la récurrence d'accident ischémique myocardique après reperméabilisation. Il n'a cependant pas pu être recherché ni démontré, contrairement à l'aspirine, une diminution de la mortalité.

1.3. Posologie

CEBUTID 100, comprimé enrobé CEBUTID 50 mg, comprimé enrobé

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels sans les croquer, avec une verre d'eau, de préférence au cours des repas.

- Affections rhumatismales :
 - . traitement d'attaque : 1 comprimé à 100 mg (2 comprimés à 50 mg), 3 fois par jour soit 300 mg/jour,
 - . traitement d'entretien : 1 comprimé à 100 mg (2 comprimés à 50 mg), 1 à 2 fois par jour soit 100 à 200 mg/jour,

- Dysménorrhées : 1 comprimé à 100 mg (2 comprimés à 50 mg), 2 à 3 fois par jour soit 200 à 300 mg/jour dès le début des douleurs et jusqu'à disparition des symptômes.

- Post-infarctus : 1 comprimé à 50 mg, 2 fois par jour soit 100 mg/ jour.

CEBUTID L P 200 mg, gélule à libération prolongée

Voie orale.

Les gélules sont à avaler avec un verre d'eau, de préférence au cours des repas.

1 gélule par jour.

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

CEBUTID 50mg, comprimés sécables, boîte de 30

Avis de la Commission du 23 juin 1994

Prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (thrombose ou angioplastie transluminale) chez les patients pour qui un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiquée (par exemple, intervention chirurgicale programmée).

Dans le cadre d'une utilisation limitée aux seuls patients ayant une contre-indication temporaire à l'aspirine, l'amélioration du service médical rendu est mineure, de type IV.

CEBUTID 50mg, comprimés sécables, boîte de 30 et CEBUTID 100mg, comprimés sécables, boîte de 15

Avis de la Commission du 10 janvier 2001 et du 29 mars 2000 - Réévaluation

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des arthroses

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de lombalgies

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des radiculalgies

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Dysménorrhées après recherche étiologique

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

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)

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Le niveau de service médical rendu par CEBUTID 50mg dans ces indications est important.

CEBUTID 200mg, comprimés sécables, flacon de 16

Avis de la Commission du 10 janvier 2001 et du 29 mars 2000 - Réévaluation

Traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Le niveau de service médical rendu par CEBUTID 200mg est important.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

M	: MUSCLE ET SQUELETTE
M01	: ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX
M01A	: ANTIINFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX, NON STERODIENS
M01AE	: DERIVES DE L'ACIDE PROPIONIQUE
M01AE09	: Flurbiprofène

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des spécialités utilisées dans la prise en charge des affections visées par CEBUTID.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée n'a été versée par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile mai 2005), CEBUTID a fait l'objet de 169 000 prescriptions (71 000 à la dose de 100mg, 61 000 à la dose de 50mg et 37 000 à la dose de 200mg LP).

CEBUTID 50mg est prescrit dans la majorité des cas dans l'indication de cardiologie de l'AMM.

CEBUTID 100mg est prescrite dans les troubles gynécologiques dans 19% des cas, dans les dorsalgies dans 13% des cas et dans les céphalées dans 11% des cas.

CEBUTID 200mg LP est prescrit dans les arthroses dans 38% des cas et dans les dorsalgies dans 21% des cas.

CEBUTID est prescrit à la posologie de 50mg/jour dans 7% des cas, 100mg/jour dans 35% des cas, 200mg/jour dans 31% des cas et à la posologie de 300mg/jour dans 18% des cas.

Les prescriptions de ces spécialités s'effectuent dans le cadre d'un traitement au long court dans la majorité des cas.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

6.1.1. Caractère habituel de gravité

Rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment :

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique, potentiellement grave et invalidant, qui touche plus souvent les femmes.

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire chronique qui touche avec prédilection la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques (forme axiale) ainsi que des enthèses périphériques (en particulier au talon). La maladie qui débute généralement entre 15 et 40 ans, touche trois fois plus souvent l'homme que la femme.

Le syndrome Fiessinger Leroy-Reiter est un rhumatisme inflammatoire aigu ou subaigu typiquement associé à des manifestations digestives, urétrales et/ou oculaires. Il entre dans le cadre des arthrites réactionnelles.

Il touche essentiellement l'homme jeune. Il peut évoluer vers une spondylarthropathie, notamment chez les sujets génétiquement prédisposés.

Le rhumatisme psoriasique est un rhumatisme inflammatoire chronique très variable dans son expression clinique et son évolution.

Arthroses

L'arthrose est une maladie de l'articulation dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle peut entraîner une douleur et se caractérise par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. Les formes invalidantes, en particulier de la hanche et du genou, relèvent de la chirurgie.

Rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites

Les rhumatismes abarticulaires sont douloureux et/ou invalidants, mais leur évolution est en règle spontanément favorable au bout de quelques semaines.

Lombalgies

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

Radiculalgies

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

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.

Prévention secondaire des suites d'infarctus

L'infarctus peut engager le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

6.1.2. Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

Rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment :

- Polyarthrite rhumatoïde :

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde vise à soulager la douleur, améliorer le handicap fonctionnel et conserver la fonction articulaire.

Le traitement médicamenteux comprend un traitement symptomatique d'action immédiate (AINS, corticoïdes à faible dose et/ou antalgiques) et un traitement de fond qui vise à mettre la maladie en rémission et à ralentir la destruction articulaire. Les anti-TNF s'adressent aux formes rebelles aux médicaments de fond classiques, dont le méthotrexate, et aux formes sévères, actives et évolutives de la maladie.

- Spondylarthrite ankylosante :

L'objectif principal est de soulager la douleur, d'améliorer le handicap fonctionnel, et de prévenir l'enraidissement et les déformations.

Les AINS sont utilisés en première intention. Les médicaments de fond sont utiles dans les formes avec atteintes périphériques.

La rééducation vise à prévenir l'ankylose (amplitudes articulaires et ampliation thoracique) et les déformations.

Les anti-TNF (infliximab, étanercept) sont indiqués chez les patients ayant des formes sévères insuffisamment contrôlées par les AINS prescrits à la dose maximale tolérée.

- Syndrome Fiessinger Leroy-Reiter :

Le traitement est essentiellement symptomatique: les AINS représentent la pierre angulaire du traitement.

- Rhumatisme psoriasique :

Les buts et les modalités du traitement sont identiques à ceux des autres rhumatismes inflammatoires chroniques. Les AINS sont les médicaments symptomatiques d'action immédiate de première intention, qui doivent être associés à un médicament de fond.

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

Les effets indésirables sont les effets indésirables classiques des AINS : troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité (dermatologique, respiratoire, générale), effets sur le système nerveux central, réactions cutanéomuqueuses.

Leur rapport efficacité / effets indésirables dans les indications précitées est important.

Le service médical rendu par ces spécialités dans ces indications est important.

Arthroses

La prise en charge médicale des patients atteints d'arthrose 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 sont employés en seconde intention (échec du paracétamol), pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace.

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

Leur rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Rhumatismes abarticulaires tels que périarthrite scapulo-humérales, tendinites, bursites (CEBUTID 50mg et 100mg)

Les AINS et/ou les antalgiques sont des médicaments de première intention. L'utilisation d'un AINS par voie orale peut se justifier au stade aigu des rhumatismes abarticulaires pour contrôler une réaction inflammatoire excessive ; cependant une réévaluation clinique est nécessaire avant de prolonger éventuellement le traitement au delà d'une dizaine de jours.

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

Leur rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est modéré.

Lombalgies (CEBUTID 50mg et 100mg)

Dans les formes aiguës, le paracétamol est le traitement de première intention. Si le paracétamol n'est pas suffisant, un AINS peut être prescrit en 2ème ligne, seul ou en association avec un antalgique.

Dans les formes chroniques, les traitements non pharmacologiques ont un rôle majeur. Le recours aux AINS doit se limiter aux poussées douloureuses qui ne répondent pas au paracétamol et aux autres mesures à visée antalgique.

Les AINS doivent être prescrits pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace.

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

Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est modéré.

Radiculalgies (CEBUTID 50mg et 100mg)

Le traitement médical consiste notamment en l'administration d'antalgiques et/ou d'AINS pendant la phase symptomatique.

La chirurgie doit être envisagée dans les formes réfractaires au traitement médical ou les formes compliquées d'une atteinte neurologique.

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

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

Dysménorrhées (CEBUTID 50mg et 100mg)

La dysménorrhée primaire est liée à l'action des 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'une contraception orale.

Les AINS doivent être prescrits dès le début des règles et pendant les 2 ou 3 premiers jours.

En cas d'échec, il faut éventuellement changer d'AINS.

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

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

Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

Prévention secondaire des suites d'infarctus et après désobstruction (CEBUTID 50mg uniquement) :

La réduction des événements coronaires chez les patients considérés à risque cardio-vasculaire peut faire appel à plusieurs classes thérapeutiques (anti-hypertenseurs, hypolipémiants, anti-agrégants plaquettaires, antidiabétiques ...), médicaments visant à réduire les facteurs de risque cardio-vasculaire et participant à la prévention cardio-vasculaire.

En prévention secondaire après infarctus du myocarde, l'acide acétylsalicylique est utilisé comme anti-agrégant plaquettaire en première intention du fait de son efficacité démontrée sur la réduction de la morbidité mortalité cardiovasculaire.

En cas d'allergie une désensibilisation peut être proposée. En cas d'intolérance majeure à l'aspirine, un autre anti-agrégant doit être prescrit. Les données les plus solides concernent les thiéno-pyridines (clopidogrel et ticlopidine). Compte-tenu des risques hématologiques de la ticlopidine et des résultats de l'étude CAPRIE, le clopidogrel est le choix logique dans ce contexte¹.

Compte-tenu des évolutions récentes et importantes des stratégies de reperfusion en phase aiguë d'infarctus du myocarde comportant notamment des associations de modificateurs de l'hémostase (dont fibrinolytiques, antiagrégants plaquettaires et anti-thrombotiques) et très fréquemment des endoprothèses coronaires et en l'absence de nouvelles données depuis l'octroi de l'AMM de CEBUTID dans l'indication «prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (thrombolyse ou angioplastie transluminale) chez les patients pour qui un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiqué (par exemple : intervention chirurgicale programmée)», le SMR de cette spécialité dans cette indication est insuffisant.

Cependant, chez le coronarien stable, à distance d'un épisode aigu, certaines sociétés savantes (Société française d'endoscopie digestive, SFAR) recommandent l'utilisation de CEBUTID en substitution provisoire de l'aspirine, notamment en pré-opératoire pour les gestes à risque hémorragique, du fait de ses propriétés anti-agrégantes plaquettaires de courte durée d'action.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et aux posologies de l'AMM à l'exception de l'indication en cardiologie « prévention secondaire dans les suites d'un infarctus du myocarde et après désobstruction (thrombolyse ou angioplastie transluminale) chez les patients pour qui un traitement par l'aspirine est temporairement contre-indiqué (par exemple : intervention chirurgicale programmée) ».

6.2.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

6.2.2. Taux de remboursement : 65%

¹ « Prise en charge de l'infarctus du myocarde en phase aiguë », recommandations de la société française de cardiologie, juillet 2001.