



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

CLARADOL 500 mg, comprimé effervescent sécable

B/16 (CIP : 34009 327 364 9 2)

CLARADOL 500 mg, comprimé sécable

B/16 (CIP : 34009 333 325 1 8)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE

DCI	paracétamol
Code ATC (2015)	N02BE01 (analgésique et antipyrétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale 5 octobre 1984 (procédure nationale) ; Rectificatifs : 24/01/2013, 11/10/2013, 03/07/2014, 23/07/2014, et 11/02/2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet	
Classement ATC	N N02 N02B N02BE N02BE01	Système nerveux Analgésiques Autres analgésiques et antipyrétiques Anilides Paracétamol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 08/03/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 15 décembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de CLARADOL était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée d'efficacité.

Une revue systématique et méta-analyse (Pierce et al.¹, 2010) qui a porté sur 85 études cliniques a suggéré que l'ibuprofène était plus efficace que le paracétamol dans la prise en charge de la douleur et/ou de la fièvre chez des patients adultes ou pédiatriques. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux traitements en termes de tolérance.

En plus de cette méta-analyse, l'étude de Kokki et al.², publiée en 2010 a rapporté les résultats de deux études randomisées, en double-aveugle ayant évalué le kétoprofène l'une comparativement au paracétamol et l'autre à l'ibuprofène dans la prise en charge de la fièvre chez des enfants. Seuls les résultats de l'étude relative au paracétamol ont été retenus. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistique entre le kétoprofène 0,5 mg/kg et le paracétamol 15 mg/kg sur le critère principal : la variation de la température à 3 heures par rapport à la valeur basale.

Au total, les résultats de cette étude et de cette méta-analyse ne remettent pas en cause l'efficacité du paracétamol dans la prise en charge de la douleur et de la fièvre.

04.2 Tolérance

Les données suivantes ont été prises en compte :

- trois méta-analyses ayant étudié le risque de survenue de divers cancers sous analgésiques dont le paracétamol (Choueiri et al.³, 2014, Trabert et al.⁴, 2014, Zhang et al.⁵, 2013) ;
- une revue systématique et méta-analyse (Southey et al.⁶, 2009) ayant étudié le profil de tolérance gastro-intestinal, rénal et la survenue d'asthme sous paracétamol, ibuprofène et placebo.
- deux publications sur les troubles du neuro-développement. (Brandlistuen et al.⁷, 2013 et Liew et al., 2014⁸)

¹ Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;44:489-506

² Kokki H et al. Ketoprofen versus paracetamol (acetaminophen) or ibuprofen in the management of fever: results of two randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, repeated-dose, multicentre, phase III studies in children. *Clin Drug Investig*. 2010;30(6):375-86.

³ Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 2014;134(2):384-396

⁴ Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the ovarian cancer association consortium. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(2):djt431.

⁵ Zhang H, Jiang D, Xuedong L. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One*. 2013 Jul 19;8(7):e70008.

⁶ Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009 Sep;25(9):2207-22.

⁷ Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study *Epidemiol* 2013;1-12)

⁸ Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*. 2014 Apr;168(4):313-20.

- une revue systématique de la littérature anglaise (Roberts et al.⁹, 2015), ayant étudié le profil de tolérance du paracétamol (posologie de 0,5 à 1 g toutes les 4 à 6 h, maximale : 4 g/j) en termes de mortalité, d'événements cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux

4.2.1 Troubles du neuro-développement

Brandlistuen et al., 2013

Cette étude de cohorte norvégienne a suggéré un sur-risque de troubles du neuro-développement chez les enfants nés de mère ayant reçu du paracétamol pendant plus de 28 jours au cours de leur grossesse. Cette étude a été analysée par le PRAC qui a considéré que du fait de ses limites et au regard des autres données disponibles, aucun lien de causalité entre l'exposition du paracétamol pendant la grossesse et des troubles du neuro-développement ne pouvait être établi et que la pharmacovigilance de routine était suffisante.

Liew et al. 2014

Cette étude Danoise a montré que chez les enfants nés de mère ayant reçu du paracétamol au cours de leur grossesse, les risques de troubles hyperkinétiques, de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité étaient majorés.

4.2.2 Risque de cancer

Trois méta-analyses ont étudié le risque de survenue de divers cancers sous analgésiques dont le paracétamol :

Choueiri et al.¹⁰, 2014

Cette méta-analyse d'études observationnelles a inclus 20 études observationnelles dont 14 ayant évalué le paracétamol (11 études cas-contrôle, et 3 études de cohorte), 13 l'aspirine et 5 un autre AINS. Elle a évalué la fréquence de survenue de cancer rénal avec ces traitements.

Les auteurs ont conclu que la prise (régulière ou non) de paracétamol était associée à un risque accru de cancer du rein (RR poolé = 1,28 ; IC_{95%} [1,15 ; 1,44]). L'augmentation du risque a été plus importante lorsque les doses de paracétamol étaient élevées (RR poolé = 1,68 ; IC_{95%} [1,22 ; 2,30]) dans les 9 études pour lesquelles les données étaient disponibles. A l'inverse, le risque de cancer du rein n'a pas été statistiquement augmenté avec la durée d'exposition au paracétamol (RR poolé = 1,16, IC_{95%} [0,84 ; 1,59]) dans les 5 études pour lesquelles les données étaient disponibles.

Néanmoins, en raison des nombreuses faiblesses méthodologiques (l'absence d'ajustement sur les facteurs de confusion dans certaines études, un biais de publication qui ne peut être écarté, posologie précise parfois non connue, les changements d'analgésiques au cours du temps non pris en compte), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Trabert et al.¹¹, 2014

Cette méta-analyse a porté sur 12 études cas-contrôle et n'a pas montré d'association entre le paracétamol et la survenue de cancer épithélial invasif de l'ovaire.

Zhang et al.¹², 2013

Cette méta-analyse a porté sur 17 études observationnelles (cohorte et cas-contrôle) et n'a pas montré d'association entre le paracétamol et la survenue de cancer de la vessie.

⁹ Roberts E, Delgado Nunes v, Buckner S et al. Paracetamol : not as safe as we thought ? A systematic literature review of observational studies Ann Rheum Dis doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914

¹⁰ Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. Int J Cancer. 2014;134(2):384-396

¹¹ Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the ovarian cancer association consortium. J Natl Cancer Inst 2014;106(2):djt431.

¹² Zhang H, Jiang D, Xuedong L. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. PLoS One. 2013 Jul 19;8(7):e70008.

4.2.3 Événements indésirables cardiovasculaires, gastro-intestinaux, rénaux, mortalité

Deux publications ont été identifiées :

Une revue systématique et méta-analyse (Southey et al.¹³, 2009)

Elle a porté sur 24 études cliniques et a suggéré que le profil de tolérance gastro-intestinal, rénal ainsi que la survenue d'asthme sous paracétamol, ibuprofène et placebo était similaire chez des patients pédiatriques traités pour de la douleur et/ou de la fièvre.

Une revue systématique de la littérature anglaise (Roberts et al.¹⁴, 2015)

Elle a évalué le profil de tolérance du paracétamol (posologie de 0,5 à 1 g toutes les 4 à 6 h, maximale : 4 g/j) en termes de mortalité, d'événements cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux sur la base d'études observationnelles publiées sur Medline et Embase jusqu'en mai 2013. Les essais cliniques randomisés ont été volontairement exclus de la recherche.

Parmi les 8 études de cohorte retenues, deux études ont rapporté des données de mortalité dont une (De Vries et al.¹⁵, 2010, plus de 380 000 patients traités par le paracétamol seul) qui a montré une augmentation du risque de mortalité chez les patients traités par le paracétamol par rapport aux ceux n'en recevant pas avec une variation du risque ratio de 1,28 (IC_{95%} [1,26 ; 1,30]).

Une relation dose-effet a été mise en évidence dans la 2^{ème} étude.

Quatre études ont mis en évidence une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires avec des risques ratio allant de 1,19 (IC_{95%} [0,81 ; 1,75]) à 1,68 (IC_{95%} [1,10 ; 2,57]).

Une étude a mis en évidence une relation dose-effet avec augmentation du risque d'événements gastro-intestinaux (ulcères, hémorragies gastriques) avec des risques relatifs allant de 1,11 (IC_{95%} [1,04 ; 1,18]) à 1,49 (IC_{95%} [1,34 ; 1,66]).

Enfin parmi les 4 études reportant des événements indésirables rénaux, 3 ont mis en évidence une relation dose-effet et une a montré une augmentation de l'odds ratio de la réduction $\geq 30\%$ du débit de filtration glomérulaire allant de 1,40 (IC_{95%} [0,79 ; 2,48]) à 2,19 (IC_{95%} [1,4 ; 3,43]).

Les auteurs de cette revue ont relevé plusieurs limites :

- le faible nombre d'étude prises en compte et leur faible qualité méthodologique (liée uniquement au caractère observationnel des études) ;
- A noter que 5 études sur les 8 ont été réalisées chez des volontaires sains médecins et infirmières ce qui limite l'extrapolation des résultats à la population générale ;
- l'absence d'ajustement sur la prise concomitante d'AINS dans 4 études dont celle de De Vries ;
- un biais de mémorisation des patients ne peut être exclu ce qui ne permet pas de garantir l'exhaustivité des traitements antérieurs considérés et de permettre « un chaînage » précis des traitements antérieurs.
- la méthode d'estimation dans ces études observationnelles de la prise de paracétamol n'est pas à l'abri de biais. En effet dans 6 études, la consommation de paracétamol a été auto-évaluée par le patient et dans 2 études elle a été estimée sur la base des prescriptions (sans que la prise réelle par le patient n'ait été vérifiée). Les prises de traitement dans le cadre d'auto-médication n'ont pas été prises en compte ;
- un biais d'indication ne peut être écarté pour les patients traités par le paracétamol, les prescripteurs compte tenu d'un a priori positif relatif au paracétamol en termes de tolérance ont pu avoir une préférence à le prescrire aux patients les plus à risque. Ainsi dans l'étude de De vries qui a montré une augmentation du risque de mortalité sous paracétamol, la moyenne d'âge était de 62,5 ans dans le groupe paracétamol, 47,5 ans dans le groupe ibuprofène et 52,5 ans dans le groupe ibuprofène+paracétamol. Outre les différences d'âge, les 3 groupes de patients étaient hétérogènes en termes de co-prescription de médicaments sur les 6 derniers mois et en termes

¹³ Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. Curr Med Res Opin. 2009 Sep;25(9):2207-22.

¹⁴ Roberts E, Delgado Nunes v, Buckner S et al. Paracetamol : not as safe as we thought ? A systematic literature review of observational studies Ann Rheum Dis doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914

¹⁵ De Vries F, Setakis E, Van Staa TP. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes, Br J Clin Pharmacol / 70:3 / 429–438 / 429van

d'antécédents cliniques. Les patients du groupe paracétamol avaient un nombre plus élevé de co-traitement et de comorbidités cardiovasculaires (14% avaient des antécédents de maladies cardiaques ischémiques versus 5% dans le groupe ibuprofène seul et 7% dans le groupe ibuprofène+paracétamol ; 6% de crises cardiaques versus 1% dans le groupe ibuprofène seul et 2% dans le groupe ibuprofène+paracétamol) ;

- la définition du schéma posologique du paracétamol a varié selon les études.

La conclusion des auteurs est qu'en dépit des nombreux biais identifiés, la relation dose-effet observée sur divers critères suggère une toxicité du paracétamol aux doses thérapeutiques standards.

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 6 janvier 2010 au 1^{er} mai 2015).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), CLARADOL a fait l'objet de 26 093 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative de ces données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modéré et des états fébriles, ainsi que leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 décembre 2010, la place du paracétamol dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 décembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- La douleur et la fièvre entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités dans ces indications est important.
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- Il existe de nombreuses alternatives.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CLARADOL reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.