



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 février 2018

Date d'examen par la Commission : 22 novembre 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 6 décembre 2017
a fait l'objet d'une audition le 7 février 2018.*

chlorhydrate de tramadol / dextkétoprofène

SKUDEXUM 75 mg/25 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 10 (CIP : 34009 300 485 5 9)

Laboratoire MENARINI FRANCE

Code ATC	N02AJ14 (Antalgique, association fixe d'un AINS et d'un opioïde faible)
Motifs de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement symptomatique de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de tramadol et dextkétoprofène ».

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important.
ASMR	Prenant en compte : - la démonstration de la supériorité de SKUDEXUM par rapport à l'association fixe de paracétamol et de tramadol en termes de soulagement total de la douleur pendant les 6 heures suivant l'administration du traitement (TOTPAR₆, critère de jugement principal), - les difficultés d'interprétation de la quantité d'effet et de la pertinence clinique de cette différence en l'absence de seuil de pertinence clinique établi pour ce score, - les inquiétudes sur sa tolérance liées à ses composants (effets indésirables connus du tramadol et du dextkétoprofène), - le besoin de disposer d'alternatives pour la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité modérée à sévère, la Commission considère que SKUDEXUM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de courte durée de la douleur aiguë d'intensité moyenne à sévère. La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans le Chapitre 06 de cet avis.
ISP	SKUDEXUM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sous réserve du respect de ses modalités de prescription (en particulier durée d'utilisation limitée à 5 jours) et de ses nombreuses contre-indications et précautions d'emploi liées à la présence du dextkétoprofène et du tramadol, la spécialité SKUDEXUM est une option thérapeutique dans la prise en charge de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de tramadol et dextkétoprofène.
Recommandations de la Commission	► Demandes de données Compte tenu des incertitudes sur les conditions de prescription et d'utilisation en pratique courante et ainsi que des préoccupations sur la tolérance de cette association, non levées à ce jour par les données disponibles, la Commission réitère sa demande de la mise en place d'une étude de suivi en vie réelle des patients traités par SKUDEXUM. Pour rappel, l'objectif de cette étude sera de décrire les caractéristiques des patients traités (en particulier niveau de douleur), les conditions d'utilisation et de prescription (en particulier durée de traitement, posologie) et l'incidence des effets indésirables notamment de comitialité. Ces données devront être soumises à la Commission dans un délai maximal de 2 ans.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales : - 7 janvier 2016 (procédure européenne décentralisée) - 11 avril 2016 (AMM française)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	N N02 N02A N02AJ N02AJ14	Système nerveux Analgésiques Opioïdes Opioïdes en association avec un analgésique non opioïde tramadol et dextkétoprofène

02 CONTEXTE

La spécialité SKUDEXUM, association fixe contenant 75 mg de tramadol (opioïde faible) et 25 mg de dextkétoprofène (AINS), est indiquée dans le traitement de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère de l'adulte nécessitant une association de tramadol et dextkétoprofène.

Dans son avis d'inscription du 22 juin 2016¹, la Commission avait considéré que :

- le SMR de SKUDEXUM était **important** dans la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité moyenne à sévère,
- et que, compte tenu de l'absence de donnée comparative versus les antalgiques de palier II, cette spécialité n'apportait **pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** par rapport aux associations antalgiques disponibles (associations AINS et opioïde faible, associations paracétamol et opioïde faible).

En raison des préoccupations sur les conditions de prescription et d'utilisation en pratique courante, et d'incertitudes sur la tolérance de cette association fixe, la Commission avait, par ailleurs, spécifié qu'elle souhaitait **la mise en place d'une étude de suivi en vie réelle** des patients traités par SKUDEXUM. L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques des patients traités (en particulier niveau de douleur), les conditions d'utilisation et de prescription (en particulier durée de traitement, posologie) et l'incidence des effets indésirables notamment de comitialité.

Bien que la Commission ait rendu un avis favorable à l'inscription de SKUDEXUM sur les listes des médicaments remboursables, et suite aux échanges avec le CEPS, le laboratoire a décidé de commercialiser SKUDEXUM en non-remboursable. Selon les informations transmises par le laboratoire, cette commercialisation en non-remboursable était transitoire dans l'attente des résultats de l'étude DEX-TRA-06 et la mise en place de l'étude post-inscription demandée par la Commission a été suspendue.

Sur la base des résultats d'une nouvelle étude (DEX-TRA-06) de non-infériorité comportant une analyse de supériorité prévue au protocole versus l'association fixe paracétamol 650 mg / tramadol 75 mg (ZALDIAR), le laboratoire sollicite l'inscription de SKUDEXUM sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés aux collectivités, et la réévaluation du niveau de son ASMR.

¹ Avis de la commission de la Transparence du 22 juin 2016 relatif à SKUDEXUM. Disponible sur www.has-sante.fr

Par ailleurs, dans sa demande initiale d'inscription examinée en juin 2016, le laboratoire avait sollicité le remboursement de deux conditionnements : boîtes de 10 et 20 comprimés. En réponse à la préconisation de la Commission relative à la mise à disposition d'un conditionnement plus adapté pour la durée maximale de traitement de 5 jours, le laboratoire sollicite désormais en plus de la boîte de 10, l'inscription d'un complément de gamme en boîte de 15 comprimés². La boîte de 20 initialement proposée ne fait pas l'objet de cette réévaluation.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement symptomatique de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de tramadol et dextkétoprofène ».

04 POSOLOGIE

« Adultes

La dose recommandée est d'un comprimé (correspondant à 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 25 mg de dextkétoprofène). Des doses supplémentaires peuvent être prises si nécessaire, avec un intervalle minimum de 8 heures. La dose journalière totale ne doit pas dépasser trois comprimés (correspondant à 225 mg de chlorhydrate de tramadol et 75 mg de dextkétoprofène). SKUDEXUM est destiné à un usage de courte durée uniquement et le traitement doit strictement se limiter à la période symptomatique **sans dépasser 5 jours dans tous les cas**. La substitution par un antalgique seul doit être évaluée selon l'intensité de douleur et la réponse du patient.

Les effets indésirables peuvent être réduits au minimum par l'utilisation de la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.4).

Patients âgés

Chez les patients âgés, la dose initiale recommandée est d'un comprimé ; des doses supplémentaires peuvent être prises si nécessaire avec un intervalle minimal de 8 heures et ne dépassant pas la dose journalière totale de 2 comprimés (correspondant à 150 mg de chlorhydrate de tramadol et 50 mg de dextkétoprofène). La dose peut être augmentée à un maximum de 3 comprimés par jour comme recommandé pour la population générale uniquement une fois que la bonne tolérance générale a été établie.

Des données limitées sont disponibles chez les patients de plus de 75 ans, donc SKUDEXUM doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée doivent commencer le traitement avec un nombre de doses réduit (dose journalière totale de 2 comprimés de SKUDEXUM) et faire l'objet d'une surveillance étroite.

SKUDEXUM ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

La dose journalière totale initiale doit être réduite à 2 comprimés de SKUDEXUM chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/min) (voir rubrique 4.4).

SKUDEXUM ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine $\leq$ 59 ml/min) (voir rubrique 4.3).

² L'inscription de ce complément de gamme fera l'objet d'un avis distinct.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SKUDEXUM chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Par conséquent, SKUDEXUM ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent. »

05 BESOIN MEDICAL

La prise en charge de la douleur aiguë doit être adaptée à l'intensité et au mécanisme de la douleur (nociceptive inflammatoire, nociceptive mécanique, neuropathique ou mixte). La classification de l'OMS par paliers, élaborée dans le cadre de la prise en charge de la douleur cancéreuse, repose sur une corrélation entre l'intensité de la douleur et l'efficacité présumée du médicament.

Une nouvelle classification a été proposée en 2010 par l'IASP (International Association for the Study of Pain)³, qui classe les antalgiques selon leur mécanisme d'action. Elle permet ainsi d'adapter le choix de l'antalgique selon le mécanisme de la douleur.

Cette nouvelle classification internationale a été adaptée en France par Bertin en 2012⁴, et distingue :

- les antalgiques anti-nociceptifs (douleurs nociceptives) :
 - o non-opioïdes (paracétamol, AINS),
 - o opioïdes (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl),
 - o cannabinoïdes ;
- les anti-hyperalgésiques (douleurs neuropathiques centrales ou autres situations hyperalgiques) :
 - o antagonistes des récepteurs NMDA-acide N-méthyl D-aspartique (kétamine),
 - o antiépileptiques gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline, lamotrigine),
 - o néfopam ;
- les modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs (douleurs neuropathiques) :
 - o antidépresseurs tricycliques,
 - o inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ;
- les modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique (douleurs neuropathiques périphériques) :
 - o anesthésiques locaux (lidocaïne notamment),
 - o carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate,
 - o capsaïcine ;
- les antalgiques à effets mixtes (antalgique anti-nociceptif et modulateur des contrôles inhibiteurs ou excitateurs descendants, douleurs mixtes nociceptives et neuropathiques) :
 - o tramadol,
 - o tapentadol.

Suite au retrait des associations paracétamol + dextropropoxyphène ± caféine (décision de la Commission Européenne du 14 juin 2010), l'offre thérapeutique en antalgiques opioïdes faibles est devenue réduite et une mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte, modérées à sévères⁵, a été réalisée par un groupe d'experts à la demande de l'AFSSAPS.

³ Lussier D et al. Toward a rational taxonomy of analgesic treatments. IASP 2010 :27-40

⁴ Bertin P. Nouvelle classification des antalgiques, au service d'une optimisation de la prise en charge thérapeutique de la douleur. Douleurs 2012 ; 13(S1) :A31. D'après D.Lussier et P.Beaulieu (IASP Press, Pharmacology of Pain, 2010)

⁵ AFSSAPS/SFETD/SFR. Mise au point - Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Mai 2011.

Dans le cadre des douleurs aiguës nociceptives post-traumatiques, post-chirurgicales, en rhumatologie et en gynécologie, le paracétamol à dose optimale est préconisé pour les douleurs légères à modérées ; un AINS en cure courte (en l'absence de contre-indication) ou un opioïde faible pour les douleurs modérées à intenses et un opioïde faible ou fort pour les douleurs très intenses, selon l'urgence à obtenir un soulagement et le contexte clinique.

Dans le cadre des douleurs aiguës d'origine dentaire⁶, il est recommandé de prescrire en première intention le paracétamol pour les douleurs faibles et un AINS ou un opioïde faible (tramadol ± paracétamol, codéine + paracétamol) pour les douleurs modérées à intenses.

Compte tenu du nombre limité d'antalgiques disponibles pour la prise en charge des douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère, il existe un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe aucune autre association fixe d'un AINS avec du tramadol.

Les comparateurs cliniquement pertinents de SKUDEXUM sont (cf. Tableau 1) :

- les associations libres de dextkétoprofène (non remboursable⁷) et de tramadol,
- les associations libres d'AINS et d'opioïde faible,
- les associations fixes d'AINS (ibuprofène) et d'un opioïde faible (codéine),
- les associations fixes de paracétamol et d'un opioïde faible (codéine ou tramadol),
- les spécialités associant paracétamol + opium ± caféine,
- les associations fixes d'aspirine, de paracétamol, de codéine et/ou caféine (non remboursables).

⁶ HAS. Recommandations pour la pratique clinique - Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale. Novembre 2005.

⁷ Pour rappel, le dextkétoprofène est un produit faisant l'objet d'une AMM en France depuis mars 1998 (KETESSE, ENANTYUM) dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée. Il n'est actuellement pas remboursable. Il n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la commission de la Transparence en l'absence de sollicitation du remboursement par le laboratoire.

Tableau 1. Comparateurs cliniquement pertinents de SKUDEXUM

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg 400 mg/60 mg (ibuprofène/codéine) <i>Elerté</i>	Oui	Traitement des épisodes douloureux de courte durée de l'adulte, d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.	20/11/2013 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux alternatives disponibles en particulier les associations paracétamol et opioïde faible	Oui
CODOLIPRANE 400 mg/20 mg 500 mg/30 mg (paracétamol/codéine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Oui	CODOLIPRANE est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).	21/09/2016 (RI)	Important dans l'indication de l'AMM à l'exception des populations suivantes pour lesquelles il devient insuffisant : - l'enfant de moins de 12 ans, - la femme allaitante, - les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6, - les patients de moins de 18 ans après amygdaléctomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.	ASMR V par rapport à LINDILANE (avis du 14/01/1990)	Oui
DAFALGAN CODEINE et génériques 500 mg/30 mg (paracétamol/codéine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Oui	DAFALGAN CODEINE est indiqué chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).	21/09/2016 (RI)		ASMR V par rapport à EFFERALGAN CODEINE (avis du 12/09/1990)	Oui
KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg 600 mg/50 mg (paracétamol/codéine) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Oui	KLIPAL CODEINE est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 ans (et plus de 50 kg pour le dosage 600 mg/50 mg) pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).	21/09/2016 (RI)		ASMR V par rapport aux autres associations paracétamol / codéine disponibles (avis du 19/12/1991)	Oui
LINDILANE 400 mg/25 mg (paracétamol/codéine) <i>Grunenthal</i>	Oui	LINDILANE est indiqué chez les patients âgés de plus de 18 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).	21/09/2016 (RI)		Non disponible	Oui

CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg (paracétamol/codéine) <i>Bayer Santé</i>	Oui	Traitement des douleurs modérées à intenses qui ne sont pas soulagées par l'aspirine, le paracétamol ou l'ibuprofène utilisé seul.	21/09/2016 (RI)	<u>Important</u> dans l'indication de l'AMM à l'exception des populations suivantes pour lesquelles il devient insuffisant : - la femme allaitante, - les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6, - les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.	ASMR V (avis du 06/02/1991)	Oui
IXPRIM/ZALDIAR 325 mg/37,5 mg (paracétamol/tramadol) <i>Grunenthal</i>	Oui	IXPRIM / ZALDIAR est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses. L'utilisation de IXPRIM / ZALDIAR doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol	18/09/2013 (RI)	Important	Non disponible	Oui
LAMALINE 300 mg/10 mg/30 mg 500 mg/15 mg/50 mg (paracétamol/ opium /caféine) <i>Abbott Products</i>	Non	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.	05/10/2016 (RI)	Important	Non disponible	Oui
IZALGI 500 mg/25 mg (paracétamol/opium) <i>Abbott Products</i>	Non	Traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls.	23/05/2012 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres opioïdes faibles	Oui

NOVACETOL 300 mg/ 250 mg/ 10 mg (aspirine + paracétamol + codéine) <i>Pharmastra</i>	Oui	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles, chez l'adulte.	Aucune évaluation de la Commission car les laboratoires n'ont pas sollicité le remboursement	Non
SEDASPIR 500 mg/ 50 mg/ 20 mg (aspirine + caféine + codéine) <i>Bride</i>	Oui	Traitement chez l'adulte des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou qui ne sont pas soulagées par l'aspirine ou le paracétamol seul.		Non

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

SKUDEXUM dispose d'une AMM dans la plupart des pays européens.

► Prise en charge à l'étranger

SKUDEXUM est à ce jour pris en charge en Espagne, en Hongrie et en Croatie.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	22 juin 2016 (Inscription)
Indication	Traitement symptomatique de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de tramadol et dextkétoprofène.
SMR	Important.
ASMR (libellé)	Dans la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité moyenne à sévère, la spécialité SKUDEXUM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux associations antalgiques disponibles (associations AINS et opioïde faible, associations paracétamol et opioïde faible) compte tenu de l'absence de donnée comparative versus ces antalgiques de palier II.
Etudes demandées	Compte tenu de préoccupations sur les conditions de prescription et d'utilisation en pratique courante et d'incertitudes sur la tolérance de cette association fixe, la Commission souhaite la mise en place d'une étude de suivi en vie réelle des patients traités par SKUDEXUM. L'objectif de cette étude sera de décrire les caractéristiques des patients traités (en particulier niveau de douleur), les conditions d'utilisation et de prescription (en particulier durée de traitement, posologie) et l'incidence des effets indésirables notamment de comitialité. Ces données devront être soumises à la Commission dans un délai maximal de 2 ans.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

► Rappel des conclusions de l'évaluation initiale (avis du 22 juin 2016)

« L'efficacité de l'association fixe à visée antalgique, SKUDEXUM, contenant 75 mg de tramadol (TRAM) et 25 mg de dextkétoprofène (DKP) repose essentiellement sur les résultats de deux études comparatives de phase III de supériorité (DEX-TRA-04 et DEX-TRA-05) versus chacun des constituants en monothérapie. Dans ces deux études contrôlées, randomisées en double aveugle, l'efficacité d'une prise unique et répétée (toutes les 8 h pendant 3 ou 5 jours selon l'étude) de SKUDEXUM ont été évaluées chez un total de 1 247 patients ayant une douleur d'intensité modérée à sévère suite à une hystérectomie abdominale (étude DEX-TRA-04, 606 patientes) ou une arthroplastie de la hanche (étude DEX-TRA-05, 641 patients). La supériorité de l'association fixe DKP/TRAM par rapport aux composants seuls à la même dose pour le DKP (25 mg) et à une dose plus élevée pour le TRAM (100 mg) a été démontrée sur le critère principal (SPID₈ moyenne au repos). Les résultats sur les critères secondaires sont toutefois contrastés, avec des résultats non significatifs versus les composants seuls sur certains critères pertinents, tels que la proportion de patients répondeurs, certaines évaluations sur le score EVA et certaines évaluations sur le score de soulagement de la douleur –TOTPAR.

Aucun effet indésirable non antérieurement identifié avec les composants seuls n'a été mis en évidence avec l'association. Les effets indésirables les plus fréquents ont été gastro-intestinaux (vomissements et nausées) mais aussi des somnolences et des vertiges.

Aucune étude n'a comparé l'efficacité de SKUDEXUM par rapport aux autres associations fixes antalgiques qui sont ses comparateurs cliniquement pertinents, ce qui ne permet pas de le situer par rapport à ces médicaments. »

► Nouvelles données fournies dans le cadre de la présente réévaluation :

La demande de réévaluation repose sur les résultats de l'étude DEX-TRA-06, dont l'objectif était de comparer l'efficacité analgésique et la tolérance de l'association fixe dexkétoprofène 25 mg / tramadol 75 mg (DKP 25 / TRAM 75) par rapport à l'association fixe paracétamol 650 mg / tramadol 75 mg (PARA 650 / TRAM 75), après administration d'une dose unique, chez des patients ayant des douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère après extraction de la 3^{ème} molaire inférieure.

09.1 Efficacité : étude *versus* paracétamol 650 mg / tramadol 75 mg

► Méthodologie

Etude DEX-TRA-06 (non publiée)	
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité analgésique et la tolérance de l'association fixe DKP 25 / TRAM 75 <i>versus</i> l'association fixe PARA 650 / TRAM 75 après administration d'une dose unique chez des patients ayant des douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère après extraction de la 3 ^{ème} molaire inférieure.
Type d'étude	Phase IIIb, randomisée, en double aveugle, double placebo, comparative <i>versus</i> placebo et traitement actif.
Date et lieux de l'étude	Période : avril 2016 à février 2017. Lieux : 18 centres dans 5 pays européens (aucun centre en France).
Critères d'inclusion	Patients âgés de plus de 18 ans, ayant une douleur d'intensité modérée à sévère définie comme un score ≥ 4 sur l'échelle numérique à 11 points (NRS) ⁸ dans les 4 heures suivant la fin de l'extraction chirurgicale de la 3 ^{ème} molaire inférieure (en ambulatoire, sous anesthésie locale par lidocaïne/épinéphrine). Les femmes participant à l'étude devaient être non fertiles, ou si elles étaient en âge de procréer devaient disposer d'un test de grossesse négatif et utiliser une méthode contraceptive efficace.

⁸ Cette échelle varie de 0 = « aucune douleur » à 10 = « douleur maximale imaginable ». Selon le laboratoire (source CSR), un score ≥ 4 correspond à une douleur modérée à sévère. A titre indicatif, sur l'EVA un score compris entre 1 et 3 correspond à une douleur légère, entre 3 et 5 à une douleur modérée, entre 5 et 7 à une douleur intense et supérieur à 7 à douleur très intense, avec un seuil d'intervention clinique de 3/10.

Parmi les critères de non-inclusion	- Antécédents d'asthme sévère, d'ulcère gastroduodénal / troubles gastro-intestinaux, de saignement gastro-intestinal ou autres saignements actifs, d'allergie ou d'hypersensibilité aux traitements à l'étude, au traitement de secours ou à tout autre AINS, aux opioïdes et à l'acide acétylsalicylique ; - Insuffisance rénale modérée à sévère ; - Insuffisance hépatique ou cardiaque sévère ; - Trouble de la coagulation ; - Antécédent ou épilepsie actuelle ; - Antécédent de toxicomanie ou d'alcoolisme ; - Maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse ; - Traitement chronique par opioïde ; - Anomalies cliniquement significatives des signes vitaux et / ou des tests de laboratoire ; - Patients consommant les produits suivants, dont le retrait n'est pas adapté : - o autres analgésiques, dans les 12 heures précédant la chirurgie (5 jours pour les inhibiteurs de la COX-2) et pendant les 8 premières heures après la prise ; - o alcool, sédatifs et agents hypnotiques (dont benzodiazépine), dans les 12 heures précédant la chirurgie et pendant 8 heures après la dose ; - o médicaments interdits⁹, dans les 48 heures ou 5 demi-vies (selon le plus long) avant le début de la chirurgie et pendant 24 heures après la dose. - Femmes enceintes et allaitantes.
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés dans l'un des trois groupes suivants selon un ratio 2 : 2 : 1 pour recevoir une <u>dose unique</u> de traitement. Chaque patient a reçu 3 comprimés par voie orale afin de conserver le double aveugle (double placebo) : - DKP 25 / TRAM 75 : 1 comprimé de l'association fixe dexkétoprofène 25 mg / tramadol 75 mg (SKUDEXUM) + 2 comprimés de placebo ; - PARA 650 / TRAM 75 : 2 comprimés de l'association fixe paracétamol 325 mg / tramadol 37,5 mg (ZALDIAR) + 1 comprimé de placebo ; - Placebo : 3 comprimés de placebo.
Traitement de secours	Ibuprofène 400 mg, disponible sur demande pendant les 8 premières heures suivant l'administration (2 comprimés maximum, séparés par un intervalle minimum de 4 heures).
Déroulement de l'étude	La participation individuelle à l'étude était d'environ 3 semaines, avec 3 visites : - sélection (dans les 2 semaines avant la randomisation) ; - randomisation et administration d'une dose unique de traitement, suivie d'une période de 8 heures pour évaluer la douleur et l'effet analgésique du traitement (les 2 premières heures au centre de l'étude et les 6 autres en dehors du centre) ; - visite de fin d'étude à 6 ± 1 jours après randomisation pour évaluer la tolérance.
Critère de jugement principal	TOTPAR₆ : soulagement total de la douleur (TOTPAR), calculé comme la somme pondérée des scores de soulagement de la douleur mesurés à l'aide d'une échelle verbale à 5 points (VRS)¹⁰, pendant les 6 heures¹¹ suivant l'administration du traitement.

⁹ Liste des médicaments interdits : anticoagulants, agents thrombolytiques et antiplaquettaires, corticostéroïdes (sauf inhalateurs ou agents topiques), inhibiteurs de la MAO (14 jours minimum avant le début de la chirurgie), antiépileptiques, antipsychotiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et antidépresseurs tricycliques, lithium, méthotrexate, sulfonamides antibactériens.

¹⁰ Cette échelle varie de 0 = « aucun soulagement » à 4 = « soulagement complet ».

¹¹ Le soulagement de la douleur (critère principal) ainsi que les autres critères de jugement de l'efficacité ont été analysés à des intervalles prédéfinis (15 minutes, 30 minutes, 1 heure, 1,5h, 2h, 4h, 6h et 8h). Le minimum de soulagement possible évalué avec le TOTPAR₆ est de 0, le maximum de 28 (4x7).

Parmi les critères de jugement secondaires	De nombreux critères secondaires ont été analysés, sans méthode d'ajustement pour multiplicité des analyses, à des intervalles prédéfinis pendant les 8 heures suivant l'administration du traitement, parmi lesquels : - Critères évaluant l'intensité de la douleur (PI) mesurés sur l'échelle numérique NRS à 11 points : - o Score PI moyen ; - o SPID, calculé comme la somme pondérée des différences des scores PI ; - o Pourcentage de SPID maximum. - o Pourcentage de patients ayant une réduction de l'intensité de la douleur ≥ 30 % par rapport aux valeurs basales. - Critères évaluant le soulagement de la douleur (PAR) mesurés sur l'échelle verbale VRS à 5 points : - o Score PAR moyen ; - o TOTPAR ; - o Pourcentage de TOTPAR maximum. - o Pourcentage de patients ayant une TOTPAR max $\geq 50\%$; - Délai d'action analgésique (analysé dans les 2 heures suivant l'administration) - o Délai d'apparition du premier soulagement perceptible de la douleur (FPPAR) et du soulagement significatif de la douleur (MPAR) ; - o Délai pour confirmer le FPPAR chez les patients ayant eu un MPAR ; - o Pourcentage de patients ayant eu un MPAR et un FPAR confirmé. - Délai et utilisation du traitement de secours ; - Evaluation globale par le patient sur une échelle verbale à 5 points¹², à la fin de la période d'évaluation (soit 8 heures après l'administration ou juste avant la prise du traitement de secours).
Populations d'analyse	Population ITT : patients randomisés. Population PP : patients de la population ITT sans violations majeures du protocole pouvant affecter l'analyse du critère principal d'efficacité¹³. Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu le traitement.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Pour démontrer la non-infériorité de l'association fixe DKP 25 / TRAM 75 versus l'association fixe PARA 650 / TRAM 75, 230 patients par groupe de traitement actif ont été jugés nécessaires. Le seuil de non-infériorité a été fixée à 20 % du TOTPAR₆ moyen estimé dans le groupe PARA 650 / TRAM 75. Le TOTPAR₆ moyen attendu dans le groupe PARA 650 / TRAM 75 était de 7,4 ($\pm 6,30$). La puissance a été estimée à 80 % avec un risque alpha unilatéral de 2,5 %. De plus, 115 patients ont été jugés nécessaires dans le groupe placebo pour démontrer la supériorité des deux associations fixes versus placebo. Au total, en supposant qu'environ 10 % des patients auront une violation majeure du protocole et que 20 % ne seront pas éligibles à l'étude, 800 patients devaient être sélectionnés et 640 patients randomisés.
Analyses statistiques	Critère principal d'efficacité L'analyse de non-infériorité a été effectuée dans les populations PP et ITT par une analyse de covariance (ANCOVA) utilisant l'intensité initiale de la douleur comme covariable. La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC95 % de la différence de la moyenne estimée du TOTPAR₆ entre les deux groupes de traitements actifs était supérieure à 20 % du TOTPAR₆ moyen estimé dans le groupe PARA 650 / TRAM 75. Dans le cas où la non-infériorité était démontrée dans les deux populations d'analyse, la supériorité de l'association DKP 25 / TRAM 75 versus PARA 650 / TRAM 75 était testée dans la population ITT. La supériorité des deux associations fixes versus placebo sur le critère principal d'efficacité a été également testée dans la population ITT afin de s'assurer de la validité interne de l'étude. Critères secondaire d'efficacité Les critères secondaires d'efficacité ont été analysés sans correction pour multiplicité et sont donc exploratoires.

¹² Cette échelle varie de 1 = « faible » à 5 = « excellente ».

¹³ Cette définition est différente de celle habituellement utilisée pour le PP.

► Résultats

Populations analysées

Au total, 654 patients ont été randomisés et tous ont reçu le traitement à l'étude. Un seul patient inclus à tort (âge < 18 ans) n'a pas été inclus dans les analyses. La population ITT a donc porté sur 653 patients.

Concernant la population PP, 144 patients (22,1 %) ont rapporté 220 violations majeures au protocole. Parmi eux, 33 patients (5,1 %) ont rapporté une violation majeure affectant l'analyse du critère principal d'efficacité : non-respect des critères d'exclusion, utilisation de médicaments interdits et anomalies dans l'évaluation de l'efficacité. Ces patients n'ont donc pas été inclus dans la population PP, qui a porté sur 620 patients.

Tableau 2. Etude DKP-TRA-06 – Disposition des patients selon la population d'analyse

	DKP 25 / TRAM 75	PARA 650 / TRAM 75	Placebo	Total
Population ITT, N	260	262	131	653
Population de tolérance, n (%)	260 (100)	262 (100)	131 (100)	653 (100)
Population PP, n (%)	246 (94,6)	248 (94,7)	126 (96,2)	620 (94,9)

Caractéristiques des patients (population ITT)

L'âge moyen était de $26,9 \pm 7,8$ ans (18 à 63 ans). La majorité des patients était des femmes (59,4 %) et d'origine caucasienne (89,7 %). Le score moyen de l'intensité de la douleur au repos avant randomisation dans l'étude évalué dans les 4 heures suivants la fin de la chirurgie était de $4,9 \pm 1,1$ points sur l'échelle NRS de 11 points. Juste avant l'administration du traitement, ce score était de $5,6 \pm 1,3$ points (min-max = 3-10). Ces scores moyens correspondent à une douleur d'intensité modérée (un score ≥ 4 sur l'échelle NRS de 0 à 10 points correspond à une douleur modérée). La répartition des patients selon les scores d'intensité de la douleur n'a pas été fournie par le laboratoire.

Arrêt de traitement (population ITT)

Au total, 9 patients (1,4 %) ont arrêté prématurément l'étude : 2 patients (0,8 %) traités par DKP 25 / TRAM 75, 6 patients (2,3 %) traités par PARA 650 / TRAM 75 et 1 patient (0,8 %) traité par placebo. Le motif d'arrêt a été : visite de fin d'étude effectuée plus tôt que celle prévue au protocole (8 patients), perte de vue (1 patient, seul sans visite de fin d'étude) et consentement retiré (1 patient).

Critère de jugement principal d'efficacité (TOTPAR₆)

La non-infériorité de l'association DKP 25 / TRAM 75 par rapport à l'association PARA 650 / TRAM 75 a été démontrée en termes de soulagement total de la douleur au cours des 6 heures suivant l'administration du traitement - TOTPAR₆¹⁴ (critère de jugement principal) dans l'analyse PP et ITT (cf. Tableau 3). La borne inférieure de l'IC95 % de la différence entre les deux traitements a été supérieure à la limite prédéfinie (20 % de la moyenne estimée dans le groupe PARA 650 / TRAM 75).

La non-infériorité sur le critère de jugement principal ayant été démontrée, l'analyse de la supériorité a été effectuée conformément au protocole. Elle a mise en évidence la supériorité de l'association DKP 25 / TRAM 75 par rapport à l'association PARA 650 / TRAM 75.

De plus, la supériorité de chacun des groupes de traitements actifs par rapport au placebo a été démontrée.

¹⁴ Somme pondérée des scores de soulagement de la douleur mesurés à l'aide d'une échelle verbale à 5 points (VRS) pendant les 6 heures suivant l'administration du traitement (à 15 minutes, 30 minutes, 1 heure, 1,5h, 2h, 4h, 6h). Le minimum de soulagement possible évalué avec le TOTPAR₆ dans cette étude compte tenu des 7 mesures effectuées est de 0, le maximum de 28.

Tableau 3. Etude DEX-TRA-06 – Résultats sur le TOTPAR₆ dans la population PP et ITT (modèle ANCOVA sans homogénéité des tests de régression)

	DKP 25 / TRAM 75	PARA 650 / TRAM 75	Placebo
Analyse en PP			
N	246	248	126
TOTPAR ₆ moyenne estimée (SE) pendant les 6 heures suivant l'administration	13 (0,47)	9,1 (0,43)	1,9 (0,60)
Différence [IC95%]	DKP / TRAM vs. PARA / TRAM 3,90 (0,66) [2,60 ; 5,20] ¹⁵		DKP / TRAM vs. PBO 11,04 (0,74) [9,60 ; 12,49] PARA / TRAM vs. PBO 7,19 (0,74) [5,74 ; 8,64]
Test de supériorité	p<0,0001		p<0,0001
Analyse en ITT			
N	260	262	131
TOTPAR ₆ moyenne estimée (SE) pendant les 6 heures suivant l'administration	13 (0,45)	9,1 (0,42)	1,95 (0,59)
Différence (SE) [IC95%]	DKP / TRAM vs. PARA / TRAM 3,95 (0,64) [2,69 ; 5,20]		DKP / TRAM vs. PBO 11,08 (0,72) [9,66 ; 12,49] PARA / TRAM vs. PBO 7,16 (0,72) [5,74 ; 8,58]
Test de supériorité	p<0,0001		p<0,0001

Source rapport d'étude. PBO = placebo ; SE = standard error

Une interaction a été observée entre l'effet du traitement et le score de l'intensité initiale de la douleur, utilisée comme covariable dans le modèle ANCOVA (p=0,0131 dans la population ITT). Des résultats similaires à l'analyse principale ont été obtenus dans les sous-groupes ayant un score d'intensité de la douleur de 7 et 10 mais pas dans le sous-groupe ayant un score de 5, dans lequel la non-infériorité n'a pas été démontrée (différence entre les traitements = 3,28 points ; IC95 % [1,92 ; 4,64], borne inférieure < 20 % soit à 1,97).

Critères secondaires d'efficacité (analyses exploratoires, population ITT)

La multiplicité des critères secondaires d'efficacité et des analyses effectuées sans ajustement du risque alpha limitent l'interprétation de ces résultats. Ils sont donc à considérer à titre exploratoire.

Les résultats ont notamment suggéré :

- la supériorité de l'association DKP 25 / TRAM 75 rapport à l'association fixe PARA 650 / TRAM 75 sur la majorité des critères secondaires relatifs au soulagement et à l'intensité de la douleur au cours des 8 heures suivant l'administration du traitement. Cependant, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les scores moyens d'intensité de la douleur et de soulagement de la douleur à 15 minutes et à 8 heures après administration du traitement.

¹⁵ La borne inférieure de la différence (2,60) étant supérieure à 1,82, la non-infériorité a été démontrée. En effet, compte tenu d'un TOTPAR₆ moyen de 9,1 dans le groupe PARA 650 / TRAM 75, la limite de non-infériorité a été estimée à 1,82 (soit 20% du TOTPAR₆ moyen avec PARA 650 / TRAM 75).

- un pourcentage plus faible de patients traités par DKP 25 / TRAM 75 ont eu recours au traitement de secours (ibuprofène 400 mg) au cours des 6 heures suivant l'administration du traitement (14,6 % à 4 heures et 33,8 % à 6 heures) par rapport à ceux traités par PARA 650 / TRAM 75 (36,3 % à 4 heures et 45,8 % à 6 heures). Cependant, aucune différence significative n'a été observée après 8 heures (51,2 % et 55,0 % respectivement).

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues de l'étude DEX-TRA-06

Parmi les 653 patients traités, 140 (21 %) ont rapporté au moins un événement indésirable dont 120 (18 %) un TEAE¹⁶ (cf. Tableau 6). La plupart ont été d'intensité légère à modérée ; 15 patients (2 %) ont rapporté un TEAE d'intensité sévère (7 patients traités par DKP 25 / TRAM 75, 5 traités par PARA 650 / TRAM 75 et 3 traités par placebo). Les TEAE les plus fréquemment rapportés ont été résumés dans le tableau ci-dessous.

Un total de 52 patients (8 %) a rapporté un TEAE lié au traitement, les plus fréquents ont été vomissements, nausées, vertiges et somnolences.

Seul un patient traité par l'association fixe DKP 25 / TRAM 75 a signalé un événement grave (syncope d'intensité légère), considéré comme non lié au traitement.

Aucun patient n'a arrêté l'étude en raison de la survenue d'un EI et aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

Sept patients (1,1 %) ont rapporté une anomalie de l'examen physique : 1 patient (0,4 %) du groupe DKP 25 / TRAM 75, 3 patients (1,1 %) du groupe PARA 650 / TRAM 75 et 3 patients (2,3 %) du groupe placebo. Il s'agissait de paresthésie, d'hématome, d'hypoesthésie et de tétanos. Aucune anomalie n'a été jugée liée au traitement.

¹⁶ TEAE (Treatment Emergent Adverse Events) : EI survenant pour la première fois ou s'aggravant en termes de gravité ou de sévérité après l'administration du traitement.

Tableau 4. Etude DEX-TRA-06 - Evénements indésirables avec une incidence ≥ 2 % (population de tolérance)

Catégorie d'événement indésirable	DKP 25 / TRAM 75 N = 260 n (%)	PARA 650 / TRAM 75 N = 262 n (%)	Placebo N = 131 n (%)	Total N = 653 n (%)
EI	54 (20,8)	61 (23,3)	25 (19,1)	140 (21,4)
TEAE	46 (17,7)	54 (20,6)	20 (15,3)	120 (18,4)
TEAE liés au traitement	21 (8,1)	29 (11,1)	2 (1,5)	52 (8,0)
Troubles gastro-intestinaux	17 (6,5)	24 (9,2)	3 (2,3)	44 (6,7)
- Nausées	10 (3,9)	11 (4,2)	0 (0,0)	21 (3,2)
- Vomissements	11 (4,3)	14 (5,3)	0 (0,0)	25 (3,8)
Affections du système nerveux	16 (6,2)	19 (7,3)	3 (2,3)	38 (5,8)
- Vertiges	6 (2,3)	13 (5,0)	0 (0,0)	19 (2,9)
- Somnolence	7 (2,7)	4 (1,5)	1 (0,8)	12 (1,8)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7 (2,7)	11 (4,2)	5 (3,8)	23 (3,5)
- Œdème du visage	3 (1,2)	8 (3,1)	4 (3,1)	15 (2,3)
Infections	9 (3,5)	5 (1,9)	4 (3,1)	18 (2,8)
- Infection postopératoire de la plaie	8 (3,1)	2 (0,8)	2 (1,5)	12 (1,8)
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	7 (2,7)	10 (3,8)	5 (3,8)	22 (3,4)
- Douleur procédurale	3 (1,2)	5 (1,9)	3 (2,3)	11 (1,7)
Troubles vasculaires	3 (1,2)	2 (0,8)	3 (2,3)	8 (1,2)
- Hématome	2 (0,8)	0 (0,0)	3 (2,3)	5 (0,8)

9.2.2 Données issues du RCP

» « 4.3. Contre-indications »

« Les contre-indications signalées pour le dexkétoprofène et le tramadol en monothérapie doivent être prises en compte.

Le dexkétoprofène ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- hypersensibilité au dexkétoprofène, à tout autre AINS ou à l'un des excipients ;
- patients chez lesquels des substances ayant une action similaire (par exemple acide acétylsalicylique ou autres AINS) entraînent des crises d'asthme, un bronchospasme, une rhinite aiguë ou provoquent des polypes nasaux, de l'urticaire ou un œdème angioneurotique ;
- réactions photo-allergiques ou phototoxiques connues au cours d'un traitement par kétoprofène ou fibrates ;
- patients présentant un ulcère gastroduodénal actif ou une hémorragie gastro-intestinale active ou tout antécédent d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale ;
- patients ayant des antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale, liées à un traitement antérieur par AINS ;
- patients présentant une dyspepsie chronique ;
- patients présentant d'autres hémorragies actives ou des troubles hémorragiques ;
- patients présentant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique ;
- **patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ;**

- **patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère** (clairance de la créatinine < 59 ml/min) ;
- **patients présentant une insuffisance hépatique sévère** (Child-Pugh C) ;
- patients présentant un terrain hémorragique et d'autres troubles de la coagulation ;
- patients présentant une déshydratation sévère (provoquée par des vomissements, une diarrhée ou une prise insuffisante de liquides).

Le tramadol ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- hypersensibilité au tramadol ou à l'un des excipients ;
- intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques, aux opioïdes ou aux psychotropes ;
- patients recevant des IMAO ou en ayant pris au cours des 14 derniers jours ;
- **patients dont l'épilepsie n'est pas équilibrée de manière adéquate par un traitement ;**
- dépression respiratoire sévère.

SKUDEXUM est contre-indiqué pendant la **grossesse et l'allaitement**. »

9.2.3 Plan de gestion des risques

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du PGR de SKUDEXUM (version de mars 2017) sont les suivants :

- **Risques importants identifiés :**
 - Saignements, ulcérations et perforations de l'appareil digestif chez les patients à haut risque (DKP),
 - Dépression respiratoire (TRAM),
 - Insuffisance rénale aiguë (DKP),
 - Convulsions (TRAM),
 - Effets indésirables hépatiques (DKP),
 - Réactions cutanées sévères (nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) (DKP),
 - Réactions allergiques sévères et autres réactions d'hypersensibilité (DKP et TRAM),
 - Toxicité fœtale (DKP et TRAM),
 - Événements cardio et cérébro-vasculaires (DKP).
- **Risques importants potentiels :**
 - Pancytopénie, anémies autres que celles dues aux saignements gastro-intestinaux et anémies aplasiques (DKP),
 - Utilisation hors-AMM, mésusage, abus (TRAM),
 - Syndrome sérotoninergique lié à l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques (TRAM).
- **Informations manquantes :** utilisation dans la population pédiatrique.

09.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2016), le nombre de prescriptions de la spécialité SKUDEXUM est estimé à 16 402. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données. A titre indicatif, SKUDEXUM a été prescrit par un médecin généraliste. Le nombre de prises a été de 1 par jour pour 22 % des prescriptions, de 2 prises par jour pour 24 % des prescriptions et de 3 prises par jour pour 54 % des prescriptions.

Selon les données de ventes GERS, un total de 64 888 boîtes a été vendu en pharmacie de ville entre avril et septembre 2017.

09.4 Résumé & discussion

Lors de l'évaluation de la demande initiale d'inscription de SKUDEXUM (juin 2016), association fixe de dextkétoprofène 25 mg et de tramadol 75 mg (DKP 25 / TRAM 75), la Commission avait regretté l'absence de donnée comparative par rapport aux associations antalgiques disponibles (associations AINS et opioïde faible, associations paracétamol et opioïde faible). Elle avait par ailleurs relevé des préoccupations sur le bon usage et des incertitudes sur la tolérance.

Dans le cadre de la présente demande de réévaluation, les nouvelles données d'efficacité et de tolérance de SKUDEXUM reposent sur les résultats de l'étude clinique comparative DEX-TRA-06. Cette étude de non-infériorité, randomisée en double aveugle, double-placebo avait pour objectif de comparer l'efficacité analgésique et la tolérance de SKUDEXUM par rapport à l'association fixe paracétamol 650 mg / tramadol 75 mg (PARA 650 / TRAM 75, ZALDIAR), tous deux administrés en dose unique. Les patients inclus avaient une douleur aiguë d'intensité modérée à sévère (score ≥ 4 sur l'échelle numérique NRS à 11 points) dans les 4 heures suivant l'extraction de la 3^{ème} molaire inférieure. En cas de non-infériorité démontrée, l'étude prévoyait de tester la supériorité par rapport à PARA 650 / TRAM 75.

Au total, 653 patients ont été inclus dans la population ITT (260 dans le groupe DKP 25 / TRAM 75, 262 dans le groupe PARA 650 / TRAM 75 et 131 dans le groupe placebo). Près de 20 % des patients ont eu une violation majeure au protocole. Parmi eux 5 % ont eu une violation affectant l'analyse du critère principal d'efficacité et n'ont pas été inclus dans la population PP.

Le soulagement total de la douleur au cours des 6 heures suivant l'administration du traitement, (TOTPAR₆, critère de jugement principal), évalué à l'aide d'une échelle verbale à 5 points (VRS), a été significativement plus important dans le groupe DKP25 / TRAM 75 (13 points) que dans le groupe PARA 650 / TRAM 75 (9 points), avec une différence de 3,90 [2,60 ; 5,20] points dans l'analyse PP et de 3,95 [2,69 ; 5,20] points dans l'analyse ITT. La non-infériorité (borne de 20 % du TOTPAR₆ groupe PARA 650 / TRAM 75) puis la supériorité de l'association DKP 25 / TRAM 75 par rapport à l'association PARA 650 / TRAM 75 ont été démontrées ($p < 0,0001$).

Les résultats relatifs aux nombreux critères secondaires de jugement sont exploratoires dans la mesure où aucun ajustement du risque alpha n'a été effectué. A titre indicatif (critères secondaires exploratoires), à 6 heures :

- la variation par rapport à l'inclusion du score moyen de l'intensité de la douleur sur une échelle à 11 points a été de 2,4 dans le groupe DKP 25 / TRAM 75, de 1,8 dans le groupe PARA 650 / TRAM 75 et de 0,3 dans la groupe placebo. La différence de 0,6 point entre les deux traitements actifs n'est pas cliniquement pertinente (< 1 point) ;
- le pourcentage de TOTPAR maximum a été de 52 % dans le groupe DKP 25 / TRAM 75, de 37 % dans le groupe PARA 650 / TRAM 75 et de 8 % dans le groupe placebo. La différence de 15 % entre les deux traitements actifs n'est pas cliniquement pertinente, puisque selon la littérature¹⁷ la différence minimale cliniquement pertinente entre deux traitements est de 33 %.

Il n'a pas été mis en évidence dans l'étude DEX-TRA-06 d'événement indésirable nouveau par rapport à ceux antérieurement identifiés avec cette spécialité dans les études déjà évaluées par la Commission. La proportion de patients ayant rapporté un événement indésirable survenant pour la première fois ou s'aggravant après l'administration du traitement a été de 18 % dans le groupe DKP 25 / TRAM 75, de 21 % dans le groupe PARA 650 / TRAM 75 et de 15 % dans le groupe

¹⁷ Farrar J.T et al. Clinically Important Changes in Acute Pain Outcome Measures: A Validation Study. Journal of Pain and Symptom Management. 2003;25:406–11.

placebo. La plupart des événements ont été d'intensité légère à modérée. Les plus fréquents ont été vomissements, nausées, vertiges et somnolences.

Discussion

A noter que compte tenu des 7 évaluations du soulagement de la douleur réalisées sur l'échelle VRS (0 - 4 points) dans l'étude DEX-TRA-06, le score TOTPAR₆ varie de 0 à 28 points. Bien que la supériorité de SKUDEXUM ait été démontrée dans l'étude DEX-TRA-06 par rapport à une association fixe de paracétamol et de tramadol, considérée comme étant un de ses comparateurs cliniquement pertinents, la pertinence clinique de la différence observée en termes de TOTPAR₆ (4 points) est difficile à interpréter en l'absence de seuil de pertinence clinique établi pour ce score, contrairement à l'EVA.

Bien que le critère principal (TOTPAR₆) et l'échelle numérique d'évaluation soient validés et mentionnés dans les guidelines de l'EMA relatifs à l'évaluation de la douleur, il aurait été intéressant de disposer aussi d'une évaluation sur l'échelle usuelle EVA. Cela aurait permis de mieux apprécier la pertinence de la différence observée dans la mesure où il existe un consensus sur le seuil de pertinence clinique de l'EVA et notamment par rapport aux améliorations habituellement observées avec les autres antalgiques sur le score EVA.

Discussion de l'impact de santé publique

Compte tenu des données disponibles montrant une différence de quantité d'effet modeste et de pertinence clinique discutable et difficilement interprétable versus l'association fixe paracétamol + tramadol, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SKUDEXUM en termes de qualité de vie. En conséquence, SKUDEXUM n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

010 PROGRAMME D'ETUDES

Aucune étude n'est en cours ou programmée.

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La spécialité SKUDEXUM doit être utilisée conformément à son libellé d'AMM, chez les patients adultes qui nécessitent une association de dextkétoprofène (AINS) et de tramadol (opioïde faible) dans le cadre d'un traitement symptomatique de courte durée (maximum 5 jours) de la douleur aiguë modérée à sévère.

S'agissant d'une association fixe contenant du tramadol et du dextkétoprofène, l'attention du prescripteur doit être attirée sur le risque de survenue d'effets indésirables, en particulier nausées, vertiges, somnolence, constipation et convulsions épileptiformes. La Commission préconise de ne pas prescrire cette association fixe avec d'autres AINS et opioïdes faibles (tramadol, codéine).

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie SKUDEXUM doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient. Chez les personnes âgées, les insuffisants hépatiques et les insuffisants rénaux, la posologie devra être diminuée.

Pour rappel, SKUDEXUM est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Sous réserve du respect de ses modalités de prescription (en particulier durée d'utilisation limitée à 5 jours) et de ses nombreuses contre-indications et précautions d'emploi liées à la présence du dextkétoprofène et du tramadol, la spécialité SKUDEXUM est une option thérapeutique dans la prise en charge de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de tramadol et dextkétoprofène.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

012.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ La spécialité SKUDEXUM entre dans le cadre d'un traitement symptomatique de la douleur.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de SKUDEXUM est moyen en raison de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables liés au tramadol et au dextkétoprofène, et en raison des préoccupations sur les conditions de prescriptions et d'utilisation en pratique courante de cette association fixe.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses (autres associations fixes ou libres d'antalgiques non opioïdes et d'opioïdes faibles).
- ▀ SKUDEXUM est un médicament de deuxième intention chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de tramadol et dextkétoprofène. Son utilisation doit être limitée au traitement symptomatique de courte durée (maximum 5 jours).

▀ Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas susceptible d'être modifiée : SKUDEXUM n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SKUDEXUM est important dans le traitement symptomatique de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de tramadol et dextkétoprofène.

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de SKUDEXUM par rapport à l'association fixe de paracétamol et de tramadol en termes de soulagement total de la douleur pendant les 6 heures suivant l'administration du traitement (TOTPAR₆, critère de jugement principal),
- les difficultés d'interprétation de la quantité d'effet et de la pertinence clinique de cette différence en l'absence de seuil de pertinence clinique établi pour ce score,
- les inquiétudes sur sa tolérance liées à ses composants (effets indésirables connus du tramadol et du dextkétoprofène),
- le besoin de disposer d'alternatives pour la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité modérée à sévère,

la Commission considère que SKUDEXUM n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de courte durée de la douleur aiguë d'intensité moyenne à sévère.

La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans le Chapitre 06 de cet avis.

012.3 Population cible

Conformément à son libellé d'indication d'AMM, la population cible de la spécialité SKUDEXUM correspond aux patients adultes ayant une douleur aiguë d'intensité modérée à sévère, dont la douleur nécessite une association de tramadol et dextkétoprofène.

En l'absence de données épidémiologiques identifiées dans cette indication, et en faisant l'hypothèse que la stratégie de prise en charge de la douleur modérée à sévère est stabilisée, la population cible peut être approchée par des données de population rejointe, obtenue à partir des bases de données de l'Assurance Maladie. Elle correspondrait au nombre de patients ayant bénéficié d'au moins une délivrance d'une association fixe ou libre d'antalgiques non opioïdes et d'opioïdes faibles.

Pour des raisons de faisabilité technique, l'approche de la population cible a été restreinte aux patients ayant bénéficié d'une co-délivrance de tramadol et de kétoprofène¹⁸, en faisant l'hypothèse que les patients éligibles à cette association libre aient un profil similaire à ceux éligibles à SKUDEXUM. Cette restriction conduit de facto à une sous-estimation de la population cible. Ainsi selon les données de remboursement en ville du DCIR de 2016, le nombre de patients ayant eu au moins une co-délivrance de tramadol et de kétoprofène a été de 548 831.

Il est rappelé que certaines co-prescriptions peuvent ne pas être justifiées (mésusage) et que la présence des 2 composants sur la même ordonnance n'indique pas nécessairement leurs prises simultanées. Par ailleurs, la fraction des patients ayant bénéficié de l'association libre tramadol + kétoprofène dans l'indication évaluée (traitement de courte durée d'une douleur aiguë) ne peut être identifiée.

En conclusion, à titre indicatif, la population cible de SKUDEXUM pourrait être d'environ 550 000 patients. Il s'agit d'une sous-estimation dans la mesure où la restriction à la co-délivrance de tramadol et de kétoprofène ne permet pas de prendre en compte la part des patients traités par les comparateurs cliniquement pertinents de SKUDEXUM (associations fixes et libres d'AINS, de paracétamol et d'opioïde faible et autres associations fixes antalgiques) qui serait éligible à un traitement par SKUDEXUM.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies 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.

► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur les conditions de prescription et d'utilisation en pratique courante et ainsi que des préoccupations sur la tolérance de cette association, non levées à ce jour par les données disponibles, la Commission réitère sa demande de la mise en place d'une étude de suivi en vie réelle des patients traités par SKUDEXUM.

Pour rappel, l'objectif de cette étude sera de décrire les caractéristiques des patients traités (en particulier niveau de douleur), les conditions d'utilisation et de prescription (en particulier durée de traitement, posologie) et l'incidence des effets indésirables notamment de comitativité.

Ces données devront être soumises à la Commission dans un délai maximal de 2 ans.

¹⁸ Dans la mesure où le dexkétoprofène n'est à ce jour pas commercialisé en France et qu'il est le sel de throméthamine de l'énantiomère S du kétoprofène, les données de délivrance du kétoprofène ont été utilisées.