

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 avril 2019

Date d'examen par la Commission : 3 avril 2019

ibuprofène

IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg/100 ml, solution pour perfusion
B/10 (CIP : 34009 550 560 5 8)

IBUPROFENE B. BRAUN 600 mg/100 ml, solution pour perfusion
B/10 (CIP : 34009 550 560 7 2)

Laboratoire B. BRAUN MEDICAL

| | |
|------------------------|---|
| Code ATC | M01AE01 (anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux non stéroïdiens) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Liste concernée | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | <p><u>Pour le dosage à 400 mg/ml</u> : « IBUPROFENE B. BRAUN est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme de la douleur modérée aiguë et <u>pour le traitement symptomatique à court terme de la fièvre</u> si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles. »</p> <p><u>Pour le dosage à 600 mg/ml</u> : « IBUPROFENE B. BRAUN est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme de la douleur modérée aiguë si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles. »</p> |

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

| | |
|---------------------------------------|---|
| SMR | <p>Important dans le traitement symptomatique à court terme de la douleur modérée aiguë si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles</p> <p>Insuffisant, au regard des thérapies disponibles, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale pour le traitement à court terme symptomatique de la fièvre si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles.</p> |
| ASMR | <p>► Dans la douleur aiguë modérée</p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la pertinence clinique discutable des études ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ibuprofène I.V. sur la douleur aiguë d'intensité modérée à une posologie supérieure à celle validée par l'AMM, - l'absence de donnée versus les alternatives disponibles notamment le paracétamol et le kétoprofène I.V., <p>la Commission de la Transparence considère que les spécialités IBUPROFENE B.BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml, solution pour perfusion, n'apportent 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 modérée.</p> <p>La stratégie thérapeutique comprend les comparateurs mentionnés dans le chapitre 06 de cet avis.</p> <p>► Dans la fièvre : sans objet</p> |
| ISP | <p>IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg/100 ml et IBUPROFENE B. BRAUN 600 mg/100 ml ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>► Dans la douleur aiguë modérée</p> <p>Ces spécialités sont, chez l'adulte, une alternative aux autres traitements de courte durée (3 jours maximum) de la douleur aiguë d'intensité modérée et ne peuvent être utilisées que lorsque la voie <i>per os</i> n'est pas possible et qu'à condition d'être utilisées selon les préconisations de l'AMM et celles précisées ci-dessus.</p> <p>En l'absence d'étude comparative versus les comparateurs cliniquement pertinents, notamment le paracétamol et le kétoprofène IV, il est impossible de situer ces spécialités par rapport à ces médicaments dans la prise en charge de la douleur aiguë modérée.</p> <p>► Dans la fièvre</p> <p>Compte tenu du risque de survenue de complications avec les AINS, le paracétamol doit être utilisé en première intention en cas de fièvre. Les AINS, incluant l'ibuprofène, ne sont pas recommandés dans cette indication. On ne dispose pas d'étude comparative versus le paracétamol I.V.</p> <p>Selon les recommandations en vigueur, la Commission rappelle que IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg/100 ml, solution pour perfusion comme les AINS, n'a pas de place dans la prise en charge symptomatique de la fièvre.</p> |
| Recommandations | <p>La Commission regrette l'absence de données cliniques permettant de mieux apprécier, à la posologie retenue par l'AMM, l'intérêt clinique de ces spécialités au regard des alternatives disponibles; ce d'autant que la taille de la population cible est susceptible d'être importante.</p> <p>Elle souhaiterait disposer de données cliniques de niveau de preuve acceptable.</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | | |
|--|---|--|
| AMM | Date initiale (procédure décentralisée) : 08/06/2018 AMM abrégée, médicament hybride de la spécialité de référence SPEDIFEN 400 mg, solution granulés pour solution buvable en sachet-dose. Plan de Gestion des Risques (PGR) | |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste II Médicament réservé à l'usage hospitalier | |
| Classification ATC | M | Muscle et squelette |
| | M01 | Anti-inflammatoires et antirhumatismaux |
| | M01A | Anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens |
| | M01AE | Dérivés de l'acide propionique |
| | M01AE01 | Ibuprofène |

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de deux spécialités à base d'ibuprofène administrées par voie intraveineuse : IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml, solution pour perfusion.

Elles sont destinées au traitement de la douleur aiguë d'intensité modérée et/ou de la fièvre (uniquement le dosage à 400 mg) lorsque la voie I.V. est nécessaire et que les autres voies d'administration ne sont pas possibles.

Ces spécialités ont obtenu l'AMM en tant que médicaments hybrides de SPEDIFEN 400 mg granulés pour solution buvable en sachet-dose dont l'AMM nationale date du 20/10/1999 (toujours valide) et qui n'est plus agréé aux collectivités ni inscrit en ville (avis de la Commission de la Transparence de 1999; SMR important puis radiation à la demande du laboratoire en 2003).

Il s'agit donc de la mise à disposition d'une nouvelle forme galénique d'ibuprofène, en solution pour perfusion, lorsque la voie orale n'est pas possible et dont la durée d'utilisation est limitée à 3 jours.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Pour le dosage à 400 mg/ml : « IBUPROFENE B. BRAUN est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme de la douleur modérée aiguë et pour le traitement symptomatique à court terme de la fièvre si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles. »

Pour le dosage à 600 mg/ml : « IBUPROFENE B. BRAUN est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme de la douleur modérée aiguë si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles. »

04 POSOLOGIE

« Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible pour soulager les symptômes (voir rubrique 4.4 du RCP).

Son utilisation doit se limiter aux situations dans lesquelles l'administration par voie orale est inappropriée. Les patients doivent dès que possible passer à un traitement par voie orale.

Ce médicament est indiqué pour le traitement aigu à court terme uniquement et ne doit pas être utilisé pendant plus de 3 jours.

Une bonne hydratation du patient doit être maintenue afin de minimiser le risque d'effets indésirables au niveau rénal.

Pour le dosage à 400 mg/ml :

Adultes

La dose recommandée est de 400 mg d'ibuprofène, à renouveler si besoin au bout de 6 à 8 heures. La dose quotidienne maximale recommandée à ne pas dépasser est de 1 200 mg.

Pour le dosage à 600 mg/ml :

Adultes

La dose est de 600 mg d'ibuprofène. Si cela est cliniquement justifié, une autre dose de 600 mg peut être administrée après 6 à 8 heures en fonction de l'intensité de la douleur et de la réponse au traitement. La dose maximale totale quotidienne est de 1 200 mg.

Pour les 2 dosages :

Patients âgés

Comme avec tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), il convient d'être prudent lors du traitement des patients âgés, dans la mesure où ils sont généralement plus sujets aux effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP) et plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, hépatique et cardiovasculaire et d'utiliser des traitements concomitants. Dans cette population, il est particulièrement recommandé d'administrer la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible pour soulager les symptômes. Le traitement doit être évalué à intervalles réguliers et arrêté en cas d'absence d'amélioration des symptômes ou en cas d'intolérance.

Insuffisance rénale

Il convient d'être prudent avec l'utilisation des AINS chez des patients insuffisants rénaux. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, la dose initiale doit être réduite. Elle doit ensuite rester la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible pour soulager les symptômes, et la fonction rénale doit être surveillée. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3 du RCP).

Insuffisance hépatique

Bien qu'aucune différence n'ait été observée en termes de profil pharmacocinétique, il convient d'être prudent avec l'utilisation des AINS dans cette population. Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée doivent débuter le traitement à des doses réduites. La dose doit ensuite rester la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible pour soulager les symptômes, et les patients doivent être étroitement surveillés. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 du RCP).

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents. L'utilisation d'IBUPROFENE B. BRAUN n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies. »

05.1 Douleur aiguë

La prise en charge de la douleur aiguë doit être précoce et adaptée au patient, à l'intensité et au mécanisme de la douleur (douleur nociceptive, 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)¹, 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 2012², et distingue :

- les antalgiques anti-nociceptifs (douleurs nociceptives) :
 - o non-opioïdes (paracétamol, AINS incluant l'ibuprofène),
 - 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.

L'ibuprofène, principe actif des spécialités évaluées, fait partie de la classe des AINS (Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens). Il est adapté à la prise en charge de la douleur aiguë modérée à sévère de type nociceptive. L'intensité de la douleur est évaluée à l'aide d'une auto-évaluation sur une échelle validée (échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique ou échelle verbale simple). Sur l'EVA, la douleur est dite modérée lorsqu'elle est supérieure à 4/10 et intense lorsqu'elle est cotée supérieure à 7/10.³

Lorsque la voie orale n'est pas possible, actuellement, le kétoprofène est le seul AINS disposant d'une forme intraveineuse. Il s'utilise à la posologie de 100 mg toutes les 8 heures et est indiqué,

¹ Lussier D et al. Toward a rational taxonomy of analgesic treatments. IASP 2010 :27-40

² 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)

³ https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf

selon son AMM, chez les patients de plus de 15 ans dans le traitement de la douleur post opératoire et des crises de coliques néphrétiques^{4,5}.

Parmi les thérapeutiques médicamenteuses par voie systémique et orale recommandées par les experts de la société française d'anesthésie et de réanimation -SFAR⁶ de 2016, un AINS associé à la morphine est préconisé en l'absence de contre-indication à l'usage des AINS pour traiter les douleurs post-opératoires. Cette association permet une amélioration des scores de douleurs et une épargne morphinique non négligeable. Cette démarche s'inscrit dans les programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC). Il n'est pas recommandé d'associer des AINS, à un traitement anticoagulant à dose curative (accord faible⁶)⁷.

Depuis le retrait en 2010 des associations paracétamol + dextropropoxyphène, l'offre thérapeutique en antalgiques opioïdes faibles est devenue réduite. La mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte, modérées à sévères, réalisée par un groupe d'experts à la demande de l'AFSSAPS³ a préconisé pour les douleurs aiguës nociceptives post-traumatiques, post-chirurgicales, en rhumatologie et en gynécologie, le paracétamol à dose optimale 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.

Le besoin médical dans la prise en charge de la douleur aiguë modérée est actuellement couvert par les antalgiques disponibles. Toutefois, compte tenu de leur nombre limité en particulier lorsque l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée et que les autres voies d'administration ne sont pas possibles et de la complexité des mécanismes physiopathologiques de la douleur, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées.

05.2 Fièvre⁸

Le traitement de la fièvre repose sur l'identification et la correction de la cause, sur l'utilisation du paracétamol et sur la lutte contre la déshydratation. Compte tenu du risque de survenue de complications avec les AINS, le paracétamol doit être utilisé en première intention en cas de fièvre⁹. Les AINS incluant l'ibuprofène ne sont pas recommandés dans cette indication.

En conséquence, le besoin médical dans la prise en charge de la fièvre est actuellement couvert par le paracétamol et les méthodes de lutte contre la déshydratation.

⁴ Prise en charge de la douleur aiguë en médecine d'urgence

⁵ Posologie de 100 à 300 mg par jour selon le RCP du PROFENID 100 mg, poudre pour solution injectable (I.V.)

⁶ Réactualisation de la recommandation sur la douleur post opératoire SFAR 2016

⁷ Le RCP précise dans la rubrique interaction : Anticoagulants : les AINS peuvent augmenter l'effet des anticoagulants tels que la warfarine En cas de traitement simultané, la surveillance de la coagulation est recommandée.

⁸ <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2018/ecn-2018-ue6-144-nb.pdf>

⁹ Société française de pneumologie de langue française. AINS et pleurésies purulentes : il faut limiter, voire proscrire leur prescription. Janvier 2017.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Douleur aiguë d'intensité modérée

Sur la base de leurs libellés d'indication AMM, les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg et 600 mg/100 mL, solution pour perfusion, sont les autres antalgiques administrés par voie IV, indiqués dans la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité modérée, lorsque l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée et quand les autres voies d'administration ne sont pas possibles.

Ces comparateurs sont :

- Une spécialité appartenant à la même classe pharmaco-thérapeutique : le kétoprofène I.V. et,
- Trois spécialités n'appartenant pas à la même classe pharmaco-thérapeutique à savoir
 - o Le paracétamol I.V. (PERFALGAN et génériques)
 - o Le néfopam (ACUPAN et génériques)
 - o Le tramadol (CONTRAMAL et génériques)

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication | Date de l'avis pertinent | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|---|---|---|-----------------|-----------------|----------------------------|
| PROFENID 100 mg, poudre pour solution injectable (I.V) en flacon et génériques (Kétoprofène) Sanofi-Aventis France | Procèdent de l'activité antalgique et anti-inflammatoire du kétoprofène, 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. Les indications sont limitées chez l'adulte (plus de 15 ans), au : traitement de la douleur post-opératoire et des crises de coliques néphrétiques | Non disponible* (agrément aux collectivités depuis le 20/06/1992)** | Non disponible* | Non disponible* | Oui |
| PERFALGAN 10 mg/ml, solution pour perfusion et génériques (paracétamol) Bristol-Myers Squibb | PERFALGAN est indiqué dans le traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée, en particulier en période postopératoire , et dans le traitement de courte durée de la fièvre, lorsque la voie intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas possibles. | (Inscription complément de gamme) 21/10/2009 | Important | | Oui |
| ACUPAN solution injectable et génériques (néfopam) Biocodex | Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires | Renouvellement d'inscription 09/11/2016 | Important | | Oui |
| CONTRAMAL 100 mg/2 ml sol inj et génériques (tramadol) Grünenthal | Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte, notamment douleurs post-chirurgicales. | Inscription 20/10/1998 agrément aux collectivités | Non disponible* | | Oui |
| TOPALGIC 100 mg/2 ml sol inj en ampoule (tramadol) Sanofi-Aventis France | Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte, notamment douleurs postchirurgicales. | Inscription 28/01/2004 | Important | | Oui |

*avis trop anciens

**Les autres spécialités contenant du kétoprofène I.V. inscrites ultérieurement ont obtenu un SMR Important.

En pratique, une approche multimodale faisant appel à diverses associations d'antalgiques à visée synergique dont le choix est adapté au patient, à l'intensité et au mécanisme de la douleur est privilégiée.

6.1.2 Fièvre

Dans la prise en charge de la fièvre, PERFALGAN et ses génériques sont les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg mg/100 ml, solution pour perfusion.

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | Indication | Date de l'avis pertinent | SMR | ASMR (Libellé) | Prise en charge Oui/non |
|--|--|--|-----------|----------------|----------------------------|
| PERFALGAN 10 mg/ml, solution pour perfusion et génériques (paracétamol) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | PERFALGAN est indiqué dans le traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée, en particulier en période postopératoire, et dans le traitement de courte durée de la fièvre , lorsque la voie intraveineuse est cliniquement justifiée par l'urgence de traiter la douleur ou l'hyperthermie et/ou lorsque d'autres voies d'administration ne sont pas possibles. | (Inscription complément de gamme) 21 octobre 2009 | Important | | Oui |

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Dans la douleur aiguë d'intensité modérée, les comparateurs cités dans le tableau, sont tous des comparateurs cliniquement pertinents des spécialités IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg et 600 mg/100 ml, solution pour perfusion.

Dans la prise en charge de la fièvre, PERFALGAN et ses génériques sont les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg mg/100 ml, solution pour perfusion.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

Les spécialités IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml solution pour perfusion ont reçu l'AMM dans les pays européens entre le 04/04/2017 et le 20/04/2018.

Une spécialité à base d'ibuprofène I.V. dosée à 400 et 800 mg, CALDOLOR a l'AMM aux USA depuis 1974¹⁰.

« INDICATIONS ET UTILISATION

Caldolor est un AINS indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois pour :

- *Le traitement de la douleur légère à modérée*
- *Le traitement de la douleur modérée à intense en tant qu'adjuvant aux antalgiques opioïdes*
- *La réduction de la fièvre »*

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- *Douleur : 400 mg à 800 mg par voie intraveineuse de 30 minutes toutes les 6 heures si nécessaire*
- *Fièvre : 400 mg par voie intraveineuse de 30 minutes, suivie de 400 mg toutes les 4 à 6 heures ou de 100 mg à 200 mg toutes les 4 heures si nécessaire.*
- *Avant l'administration de Caldolor, veiller à ce que le patient ne soit pas déshydraté*
- *Caldolor doit être dilué avant l'administration »*

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire, à la date de rédaction de ce document, l'évaluation en vue de la prise en charge des spécialités IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg et 600 mg/100 mL, solution pour perfusion est en cours dans la plupart des pays européens.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 Douleur aigue post-opératoire

La demande d'inscription des spécialités IBUPROFENE B BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml, solution pour perfusion, médicament hybride de SPEDIFEN, repose sur :

- Une étude de phase III, monocentrique, randomisée versus comparateur actif (association ibuprofène I.V. et paracétamol I.V.) à une posologie plus élevée que celle validée par l'AMM
- Une étude de phase III, multicentrique, randomisée versus placebo à une posologie plus élevée que celle validée par l'AMM et,
- Une méta-analyse en réseau portant sur la classe des AINS et dont les éléments publiés ne permettent pas de s'assurer que l'ibuprofène I.V. a été évalué et inclus.

Ces études seront détaillées brièvement en raison de leur pertinence clinique discutable, en particulier dans la mesure où elles n'ont pas été réalisées aux posologies retenues par l'AMM, pour permettre d'apprécier l'efficacité de l'ibuprofène I.V. dans le cadre de son AMM.

¹⁰ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022348lbl.pdf

8.1.1.1 Etude de phase III monocentrique, randomisée versus comparateur actif¹¹

Une étude de phase III de supériorité, randomisée, ouverte, a comparé l'ibuprofène I.V. seul versus l'association ibuprofène I.V. et paracétamol I.V. dans le traitement de la douleur post-chirurgie de prothèse totale de genou ou de hanche.

Le critère de jugement principal était l'autoévaluation de la douleur au repos par l'échelle visuelle analogique (EVA 0 - 100 mm) sans précision du jour d'évaluation.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué à partir des résultats d'une étude ayant mis en évidence une différence moyenne entre le groupe ibuprofène à la posologie de 400 et 800 mg et le placebo de 9,7 mm sur l'EVA. D'après cette étude, il a été calculé que pour détecter une différence à une puissance de 80% et avec un risque alpha bilatéral fixé à 5%, 39 patients par groupe étaient nécessaires.

Les 78 patients inclus ont été randomisés (selon le ratio 1:1) pour recevoir :

- l'ibuprofène seul : 800 mg d'ibuprofène I.V. à l'induction puis 800 mg I.V. toutes les 6 heures jusqu'à la sortie ou pendant 5 jours maximum ou
- l'ibuprofène associé à du paracétamol : 800 mg d'ibuprofène I.V. + 1000 mg de paracétamol I.V. à l'induction puis 800 mg I.V. + 1000 paracétamol I.V. toutes les 6 heures jusqu'à la sortie ou pendant 5 jours maximum.

La posologie d'ibuprofène évaluée dans l'étude (800 mg par prise¹², soit une posologie maximale autorisée de 3 200 mg) ne correspond pas à la posologie recommandée dans l'AMM (400 mg par prise, à renouveler toutes les 6 à 8 heures ou 600 mg par prise pouvant être renouveler 6 à 8 h après sans dépasser 1200 mg par jour). Par conséquent, les résultats de cette étude ne permettent pas d'apprécier avec fiabilité la quantité d'effet des spécialités IBUPROFENE B BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml, solution pour perfusion dans le cadre des posologies validées par l'AMM. De plus, cette étude réalisée aux Etats-Unis où l'ibuprofène I.V. est approuvé depuis 1974, avait pour objectif de valider l'association du paracétamol et de l'ibuprofène I.V. en péri-opératoire et non d'évaluer l'efficacité de l'ibuprofène I.V..

La mesure du critère de jugement principal par une auto-évaluation de la douleur par une échelle visuelle analogique (EVA) 0-100 mm, a été répétée 6 jours d'affilée, sans choix prédéfini du jour précis pour l'analyse principale et sans gestion de l'inflation du risque alpha lors des analyses multiples, ce qui diminue la qualité des résultats.

A titre indicatif, il a été observé une diminution significative de l'EVA seulement à J3 avec les résultats suivants : 67 mm dans le groupe ibuprofène seul vs 49 mm dans le groupe ibuprofène + paracétamol. Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes lors des autres temps d'évaluation (évaluation en pré-opératoire, J1, J2, J4 et J5).

8.1.1.2 Etude de phase III, multicentrique, randomisée versus placebo¹³

Une étude de phase III de supériorité, randomisée en double-aveugle a comparé l'ibuprofène I.V. au placebo pour la prise en charge de la douleur post-opératoire chez des patients ayant eu une chirurgie abdominale programmée ou chirurgie orthopédique. Le critère de jugement principal était la réduction des besoins en morphine pendant les 24 premières heures post opératoires.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires avait été effectué à partir d'une revue de la littérature portant sur l'utilisation de l'ibuprofène IV. D'après les données recueillies, il avait été estimé que le besoin moyen en morphine s'élèverait à environ 55 mg dans le groupe placebo et à 45 mg dans le

¹¹ Gupta A. A Randomized Trial Comparing the Safety and Efficacy of Intravenous Ibuprofen versus Ibuprofen and Acetaminophen in Knee or Hip Arthroplasty. Pain physician 2016; 19:349-356

¹² Correspond à la posologie américaine

¹³ Martinez A. G. Intravenous Ibuprofen for treatment for Post-Operative Pain: A multicenter, double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. PLoS ONE 11(5)

groupe ibuprofène. Il a été calculé que pour détecter une différence à une puissance de 80% et avec un risque alpha fixé à 5% en bilatéral, 143 patients par groupe étaient nécessaires.

Les 206 patients inclus ont été randomisés en 2 groupes (selon le ratio 1 :1) pour recevoir l'ibuprofène I.V. à 800 mg par prise toutes les 6h à partir de la fin de l'intervention pendant 24h, 48h ou 72h selon le type d'intervention ou un placebo. La posologie d'ibuprofène (800 mg par prise) ne correspond pas à la posologie recommandée dans l'AMM (400 mg par prise, à renouveler toutes les 6 à 8 heures sans dépasser 1200 mg par jour ou 600 mg par prise pouvant être renouveler 6 à 8h après sans dépasser 1200 mg par jour).

Les analyses n'ont porté que sur les patients traités par chirurgie abdominale, le promoteur ayant décidé d'arrêter l'inclusion des patients bénéficiant de chirurgie orthopédique au cours de l'étude (pas assez de patients de ce type recrutés et trop de différence de prise en charge entre ces deux types de patients).

Les résultats de l'analyse portant sur les 135 patients ayant subi une intervention abdominale (représentant 65,5% de l'effectif de l'étude) suggèrent une différence statistiquement significative en faveur de l'ibuprofène I.V. en termes de réduction de la consommation de morphiniques au cours des 24 premières heures post-opératoires de 17,36 mg dans le groupe ibuprofène I.V. (n=72) versus 23,18 mg dans le groupe placebo (n=63). Ces résultats sont à interprétés avec prudence car issus d'une analyse d'un sous-groupe non prévu a priori et donc de faible niveau de preuve.

8.1.1.3 Méta-analyse en réseau

Une méta-analyse en réseau ayant inclus 135 études soit 13 287 patients, avait pour objectif d'évaluer les antalgiques ou associations d'antalgiques non opioïdes dans le traitement de la douleur et l'utilisation de morphine sur 24h chez des patients ayant subi une chirurgie majeure. Cette méta-analyse publiée en 2017 a montré l'efficacité des AINS utilisés seuls ou en association au paracétamol sur la diminution de la douleur post opératoire évaluée sur une EVA de 100 mm :

- Pour les AINS en monothérapie : la réduction moyenne de la douleur a été de 5,2 mm [3,1-7,4] sur l'EVA et la diminution moyenne des besoins en morphine, de 12,9 mg/24h [10,6-15,1]
- Pour les AINS associés au paracétamol : la réduction moyenne de la douleur a été de 12,4 mm [3,8-21] et la diminution moyenne des besoins en morphine, de 22,8 mg/24h [14-31.5]

Les résultats de cette méta-analyse en réseau ne permettent pas d'apprécier précisément la quantité d'effet de l'ibuprofène I.V. dans la mesure où la publication de l'article concerne des AINS sans préciser ni la molécule impliquée, ni la voie d'administration ou la posologie étudiée. Ainsi, rien ne permet de s'assurer que l'ibuprofène I.V., objet de l'évaluation, ait été inclus dans la méta-analyse en réseau.

8.1.2 Fièvre

Aucune donnée d'efficacité n'a été déposée par le laboratoire pour cette indication.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie des patients traités n'a été réalisée.

08.3 Tolérance

► Données issues du RCP

D'après le RCP, les effets indésirables fréquents de l'ibuprofène solution pour perfusion, sont :

- les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales ou des saignements légers,
- la fatigue, l'insomnie, les céphalées ou les vertiges,
- des éruptions cutanées ou des douleurs au point d'injection.

Les risques et les effets indésirables tels que les effets cardiovasculaires, gastro intestinaux (de type hémorragie, ulcération, perforation), cutanées, rénales, hépatiques, respiratoires ou hématologiques connus avec les autres formes galéniques sont rappelés dans la rubrique mise en garde et précaution d'emploi du RCP.

Une enquête nationale de pharmacovigilance portant sur les infections bactériennes graves rapportés avec l'ibuprofène et le kétoprofène utilisés dans la douleur et la fièvre depuis 2000 a été réalisée par l'ANSM (date de requête : juin 2018). Elle a suggéré le rôle aggravant de ces AINS en cas d'infection. L'ANSM a partagé ces résultats avec ses homologues européens afin qu'une analyse collective soit engagée¹⁴.

► Données d'une méta-analyse¹⁵

Une méta-analyse de 10 études cliniques a évalué la tolérance de l'ibuprofène par voie intraveineuse (la spécialité CALDOLOR disponible aux Etats-Unis, AMM de 1974). Elle a regroupé les données de 1 220 patients ayant reçu au moins une dose d'ibuprofène I.V. (allant de 100 à 800 mg par prise) pour le traitement de la fièvre ou de la douleur chez l'adulte. Ses résultats ont mis en évidence que les effets indésirables les plus fréquents étaient de type gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation), puis, par ordre de fréquence décroissante, le prurit et la douleur au point d'injection. Aucun nouveau signal de tolérance par rapport aux données connues avec les autres formes galéniques d'ibuprofène n'a été identifié.

► Données du PGR

Le PGR d'IBUPROFENE, solution pour perfusion a identifié les risques importants potentiels suivants :

- Effets cardiovasculaires incluant les complications thrombotiques,
- Réaction d'hypersensibilité (incluant les réactions cutanées) particulièrement chez les patients ayant un antécédent d'hypersensibilité aux AINS et/ou d'allergies.

Les informations manquantes concernent l'utilisation chez les enfants.

08.4 Résumé & discussion

Il s'agit de la mise à disposition d'une nouvelle forme galénique d'ibuprofène, administrable par voie intraveineuse. Deux dosages sont proposés, l'un à 400 mg/100 ml pour le traitement symptomatique et à court terme de la fièvre et de la douleur aiguë d'intensité modérée (3 jours maximum), en cas d'impossibilité d'utilisation des autres voies d'administration et l'autre à 600 mg/100 ml uniquement pour le traitement de la douleur.

L'AMM a été accordée dans le cadre de la procédure dite « hybride » avec comme spécialité de référence : SPEDIFEN, granulés pour solution buvable en sachets doses dont le profil d'efficacité et de tolérance est bien établi.

On relève que la spécialité retenue par l'AMM (procédure décentralisée) comme spécialité de référence pour l'ibuprofène I.V. est à administration orale, celle-ci a été évaluée par la

¹⁴ ANSM. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information, 18/04/2019.

¹⁵ Southworth S.R. An integrated safety analysis of intravenous ibuprofen (Caldolor) in adults. Journal of pain research 2015 ; 8:763-765

Commission en 1999 et a été radiée à la demande du laboratoire en 2003 et n'est donc actuellement pas remboursable en France.

8.4.1 Douleur aigue post-opératoire

Les données d'efficacité fournies par le laboratoire à savoir 2 études cliniques réalisées dans la douleur post-opératoire et une méta-analyse en réseau sont de faible niveau de preuve. En effet, les études ont été réalisées à des posologies correspondant à l'AMM de l'ibuprofène I.V. aux Etats-Unis (spécialité CALDOLOR) mais supérieures à celles validées par l'AMM en France. La posologie allait jusqu'à 3 200 mg par jour dans les études versus 1200 mg au maximum selon le RCP. L'une des études réalisée aux USA avait pour objectif de valider l'association ibuprofène + paracétamol I.V. versus l'ibuprofène IV, sa méthodologie ouverte et ses analyses multiples sans aucun ajustement du risque alpha en limitent le niveau de preuve. Dans la 2^{ème} étude, le choix du placebo comme comparateur est discutable dans la mesure où il existe des comparateurs cliniquement pertinents notamment le kétoprofène IV.

La pertinence du critère de jugement principal et de son temps d'évaluation : réduction des besoins en morphine pendant les 24 premières heures post opératoires peuvent être discutés.

Enfin, les résultats de la méta-analyse en réseau ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet de l'ibuprofène I.V. dans la mesure où rien ne permet de s'assurer que l'ibuprofène I.V. ait été inclus dans l'analyse.

Au total, les données fournies ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des spécialités IBUPROFENE B. BRAUN dans le traitement de la douleur aigue post-opératoire à la posologie validée par l'AMM. De plus, on ne dispose pas d'étude ayant comparé l'ibuprofène I.V. à ses comparateurs cliniquement pertinents notamment le kétoprofène ou le paracétamol I.V. ce qui ne permet pas de le situer par rapport à ce dernier.

Aucune évaluation de la qualité de vie des patients traités n'a été réalisée.

En termes de tolérance, une méta-analyse portant sur 1 220 patients ayant reçu au moins une dose d'ibuprofène I.V. (spécialité CALDOLOR disponible allant de 100 à 800 mg par prise) pour le traitement de la fièvre ou de la douleur chez l'adulte n'a mis en évidence aucun nouveau signal de tolérance par rapport au profil connu avec les autres formes galéniques d'ibuprofène. Une enquête nationale de pharmacovigilance a suggéré le rôle aggravant de l'ibuprofène et du kétoprofène en cas d'infection. L'ANSM a partagé ces résultats avec ses homologues européens afin qu'une analyse collective soit engagée¹⁴.

Les risques cardiovasculaires, gastro-intestinaux, cutanés, rénaux, hépatiques, respiratoires ou hématologiques restent surveillés comme pour tous les AINS.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance fournies, l'impact de l'ibuprofène I.V. à la posologie validée par l'AMM dans le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, il n'est pas démontré que les spécialités IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml, solution pour perfusion apportent une réponse au besoin de santé médical partiellement couvert par les antalgiques disponibles.

8.4.2 Fièvre

Aucune étude clinique n'a été fournie dans le traitement de la fièvre.

08.5 Programme d'études

Néant

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Douleur aiguë d'intensité modérée

Les spécialités IBUPROFENE B. BRAUN, solution pour perfusion, doivent être utilisées conformément à leur libellé d'AMM, pour le traitement symptomatique à court terme (3 jours maximum) de la douleur aiguë d'intensité modérée (dosages à 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml) et pour le traitement symptomatique à court terme de la fièvre (400 mg/100 ml uniquement). Ces spécialités sont réservées aux adultes lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles. Les patients doivent dès que possible passer à un traitement par voie orale.

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie d'IBUPROFENE 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, l'usage de tout AINS doit être envisagée avec prudence. Afin de réduire les effets indésirables, la posologie doit se limiter à la dose minimale efficace et le traitement doit être administré pendant la durée la plus courte possible. Une bonne hydratation du patient sera maintenue afin de minimiser le risque d'effets indésirables rénal. Il est également recommandé de prendre en compte la majoration du risque hémorragique lors de la prescription d'un AINS.

Pour rappel, l'ibuprofène est contre-indiqué pendant la grossesse au-delà de 24 semaines d'aménorrhée et ne doit pas être utilisée en pédiatrie.

Place d'IBUPROFENE B BRAUN dans la stratégie thérapeutique

Ces spécialités sont, chez l'adulte, une alternative aux autres traitements de courte durée (3 jours maximum) de la douleur aiguë d'intensité modérée et ne peuvent être utilisées que lorsque la voie *per os* n'est pas possible et qu'à condition d'être utilisées selon les préconisations de l'AMM et celles précisées ci-dessus. En l'absence d'étude comparative versus les comparateurs cliniquement pertinents, notamment le paracétamol et le kétoprofène I.V., il est impossible de situer ces spécialités par rapport à ces médicaments dans la prise en charge de la douleur aiguë modérée.

09.2 Fièvre

Le traitement de la fièvre repose sur l'identification et la correction de la cause, sur l'utilisation du paracétamol et sur la lutte contre la déshydratation.

Place d'IBUPROFENE B BRAUN dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu du risque de survenue de complications avec les AINS, le paracétamol doit être utilisé en première intention en cas de fièvre. Les AINS incluant l'ibuprofène ne sont pas recommandés dans cette indication. On ne dispose pas d'étude comparative versus le paracétamol I.V.

Selon les recommandations en vigueur, la Commission rappelle que IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg/100 ml, solution pour perfusion comme les AINS, n'a pas de place dans la prise en charge symptomatique de la fièvre.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Douleur aiguë d'intensité modérée

- ▶ Les douleurs aiguës d'intensité modérée peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie, bien que ceci ne concerne qu'un court laps de temps
- ▶ Les spécialités IBUPROFENE B.BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ On ne dispose pas de données ayant évalué l'efficacité de l'ibuprofène I.V. à la posologie recommandée par l'AMM. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen en raison du profil de tolérance en particulier cardiovasculaire, gastro-intestinal et rénal connu des AINS incluant l'ibuprofène.
- ▶ Ces spécialités sont, chez l'adulte, une alternative aux autres traitements de la douleur aiguë d'intensité modérée par voie I. V. et ne peuvent être utilisées en alternative à la voie *per os* que lorsque celle-ci n'est pas possible et qu'à condition d'être utilisées selon les préconisations de l'AMM.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses en particulier le paracétamol I.V. et le kétoprofène I.V.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- de l'impact potentiel de la douleur aiguë modérée sur la qualité de vie et de sa prévalence,
 - du besoin médical identifié,
 - des données disponibles ne permettant pas de démontrer l'impact supplémentaire des spécialités IBUPROFENE B. BRAUN, solution pour perfusion sur la morbidité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
- les spécialités IBUPROFENE B. BRAUN, solution pour perfusion ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités IBUPROFENE B.BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml est important dans la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité modérée si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles.

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

10.1.2 Dans la fièvre

- ▶ La fièvre n'entraîne que très rarement des complications mais peut s'accompagner d'un inconfort (diminution de l'activité, de la vigilance, de l'appétit...).
- ▶ La spécialité IBUPROFENE B.BRAUN 400 mg/100 ml entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Aucune étude évaluant l'efficacité de l'ibuprofène I.V. dans la prise en charge de la fièvre n'a été fournie. Son rapport efficacité/effets indésirables ne peut être précisé.

► IBUPROFENE B.BRAUN 400 mg/100 ml n'a pas de place dans la prise en charge symptomatique de la fièvre.

► Il existe des alternatives médicamenteuses notamment le paracétamol I.V.

► **Intérêt de santé publique :**

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence de la fièvre,
 - du besoin médical,
 - de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact de la spécialité IBUPROFENE B.BRAUN 400 mg/100 ml solution pour perfusion sur la morbidité, la qualité de vie et l'organisation des soins,
- IBUPROFENE B.BRAUN 400 mg/100 ml solution pour perfusion n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité IBUPROFENE B.BRAUN 400 mg/100 ml est insuffisant au regard des thérapies existantes pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans « le traitement symptomatique à court terme de la fièvre ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans « le traitement symptomatique à court terme de la fièvre ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Douleur aiguë d'intensité modérée

Prenant en compte :

- la pertinence clinique discutable des études ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ibuprofène I.V. sur la douleur aiguë d'intensité modérée à une posologie supérieure à celle validée par l'AMM,
- l'absence de donnée versus les alternatives disponibles notamment le paracétamol et le kétoprofène I.V.,

la commission de la Transparence considère que les spécialités IBUPROFENE B.BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml, solution pour perfusion, n'apportent 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 modérée.

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

10.2.2 Fièvre

Sans objet

010.3 Population cible

La population cible des spécialités IBUPROFENE B. BRAUN correspond aux patients adultes ayant une douleur aiguë modérée si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles.

Dans le traitement de la douleur, en l'absence de données épidémiologiques précises et étant donné que l'indication de ces spécialités est limitée aux patients pour lesquels l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, la population cible peut être approchée à partir du nombre d'unités vendues de kétoprofène I.V., spécialité AINS à laquelle elles se substitueront vraisemblablement.

Selon les données GERS, en 2018, le nombre d'unités de kétoprofène I.V. vendues a été d'environ 3 675 000. En considérant la posologie du kétoprofène, il est fait l'hypothèse qu'au maximum 6 unités sont utilisées à chaque épisode de douleur aiguë modérée.

Ainsi, le nombre d'épisodes douloureux nécessitant une administration d'AINS I.V. serait d'environ 613 000 par an.

Conclusion

La population cible d'IBUPROFENE B. BRAUN est estimée à un maximum de 613 000 patients par an. Il s'agit d'une surestimation, compte tenu de la possibilité qu'un même patient ait eu plusieurs épisodes de douleur aiguë modérée par an, nécessitant ce type de traitement.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demande de données

La Commission regrette l'absence de données cliniques permettant de mieux apprécier, à la posologie retenue par l'AMM, l'intérêt clinique de ces spécialités au regard des alternatives disponibles; ce d'autant que la taille de la population cible est susceptible d'être importante.

Elle souhaiterait disposer de données cliniques de niveau de preuve acceptable.