

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**  
**AVIS**  
**19 JANVIER 2022**

*ibuprofène*  
**IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, solution pour perfusion**  
**Nouvelle indication**

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement chez les adolescents et les enfants à partir de 20 kg de poids corporel et âgé de 6 ans et plus, uniquement 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

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge symptomatique à court terme de la douleur modérée aiguë

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg (ibuprofène), solution pour perfusion dans une extension d'indication : « chez les adolescents et les enfants à partir de 20 kg de poids corporel et âgé de 6 ans et plus 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. » L'AMM (procédure décentralisée) a été obtenue dans cette indication le 27 janvier 2020.

Les spécialités IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml, solution pour perfusion 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 (spécialité radiée des listes aux Assurés sociaux et aux Collectivités en novembre 2003).

Pour rappel, dans son avis du 17 avril 2019<sup>1</sup>, la Commission a octroyé à IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml, solution pour perfusion, un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu de niveau V chez l'adulte 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.

La Commission a considéré que le service médical rendu par la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg/100 ml était 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.

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir dans le traitement symptomatique à court terme de la douleur modérée aiguë. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'ensemble de l'indication de l'AMM.

## 02 INDICATIONS

---

**« IBUPROFENE B. BRAUN est indiqué chez les adolescents et les enfants à partir de 20 kg de poids corporel et âgé de 6 ans et plus 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. »**

## 03 POSOLOGIE

---

« Ce médicament doit être utilisé pendant la durée la plus courte possible. Le traitement ne doit pas excéder 3 jours.

La dose recommandée d'ibuprofène chez les enfants et les adolescents, est déterminée en fonction du poids corporel ou de l'âge. En règle générale, la dose recommandée est de 20 à 30 mg/kg de poids corporel administrées en trois à quatre doses uniques (5-10 mg/kg) :

- Enfants pesant entre 20 kg et 29 kg (6-9 ans) : 200 mg d'ibuprofène jusqu'à 3 fois par jour sans dépasser une dose quotidienne maximale de 600 mg.
- Enfants pesant entre 30 kg et 39 kg (10 -11 ans) : 200 mg d'ibuprofène jusqu'à 4 fois par jour sans dépasser une dose quotidienne maximale de 800 mg.

---

<sup>1</sup>[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT17482\\_IBUPROFENE\\_B\\_BRAUN\\_PIC\\_INS\\_Avis1\\_CT17482.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT17482_IBUPROFENE_B_BRAUN_PIC_INS_Avis1_CT17482.pdf)

- Adolescents pesant 40 kg ou plus (12-17 ans) : 200 mg à 400 mg d'ibuprofène jusqu'à 3 fois par jour sans dépasser une dose quotidienne maximale de 1200 mg.

Non recommandé chez l'enfant pesant moins de 20 kg ou âgé de moins de 6 ans.

L'intervalle entre les doses doit être déterminé en fonction de la symptomatologie et de la dose quotidienne maximale. Les doses doivent être espacées d'au moins 6 heures. La dose quotidienne maximale recommandée ne doit pas être dépassée.

### **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

### **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, et les patients doivent être étroitement surveillés. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. »

## **04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS**

---

### **04.1 Médicaments**

#### **4.1.1 Douleur aiguë d'intensité modérée**

Dans le traitement symptomatique à court terme de la douleur aiguë modérée, les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, solution pour perfusion, sont les autres antalgiques administrés par voie IV, indiqués chez les adolescents et les enfants à partir de 20 kg de poids corporel et âgé de 6 ans et plus 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. (cf. tableau 1)

Ces comparateurs sont les spécialités injectables suivantes :

- PROFENID 100 mg (kétoprofène) ne disposant pas d'AMM en France chez les enfants de moins de 15 ans. Cependant, cette spécialité est largement utilisée à partir de l'âge de 1 an<sup>2</sup>.
- PERFALGAN 10 mg/ml et génériques (paracétamol)
- ACUPAN 20 mg/2ml et génériques (néfopam) contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans.

Ces spécialités sont prises en charge par les collectivités.

#### **4.1.2 Fièvre**

Dans le traitement symptomatique à court terme de la fièvre, PERFALGAN et ses génériques sont les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 200mg, solution pour perfusion. Ces spécialités sont prises en charge par les collectivités. (cf. tableau 2)

**Tableau 1 : Traitement symptomatique à court terme de la douleur aiguë modérée**

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
PERFALGAN 10 mg/ml, solution pour perfusion (paracétamol)  <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	PERFALGAN est indiqué dans le traitement de courte durée des douleurs d'intensité <b>modérée, en particulier en période postopératoire</b> , 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. (Indiqué chez les enfants et très jeunes enfants, adolescents et adultes)	(Inscription complément de gamme) 21/10/2009	Important	ASMR V
PROFENID 100 MG, poudre pour solution injectable (IV) en flacon (kétoprofène)  <i>Sanofi Aventis France</i>	Oui	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. <b>Les indications sont limitées chez l'adulte (plus de 15 ans), au : traitement de la douleur post-opératoire et des crises de coliques néphrétiques.</b>	Non disponible (agrément aux collectivités depuis le 20/06/1992)*	Non disponible	Non disponible
ACUPAN 20 mg/2ml solution injectable et génériques (néfopam)  <i>Biocodex</i>	Non	Traitement symptomatique des <b>affections douloureuses aiguës</b> , notamment des douleurs postopératoires. Acupan est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'étude clinique.	Renouvellement d'inscription 09/11/2016 (agrément aux collectivités depuis le 09/09/1982)	Important	Non disponible

\*Les autres spécialités à base de de kétoprofène, injectables par voie intraveineuse (KETOPROFEN MEDAC 100 mg/4 ml , solution à diluer pour perfusion et KETOPROFEN MEDISOL 100 mg/4 ml , solution à diluer pour perfusion) sont prises en charge par les collectivités et rétrocédables par les pharmacies hospitalières avaient obtenu un SMR Important dans ces deux indications en 2013.

**Tableau 2 : Traitement symptomatique à court terme de la fièvre**

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
PERFALGAN 10 mg/ml, solution pour perfusion (paracétamol)  <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	PERFALGAN est indiqué dans le traitement de courte durée des douleurs d'intensité modérée, en particulier en période postopératoire, et <b>dans le traitement de courte durée de la fièvre</b> , 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. (Indiqué chez les enfants et très jeunes enfants, adolescents et adultes)	(Inscription complément de gamme) 21/10/2009	Important	ASMR V

## 04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

**Dans le traitement symptomatique à court terme de la douleur aiguë modérée, les comparateurs cités dans le tableau, sont des comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, solution pour perfusion.**

**Dans le traitement symptomatique à court terme de la fièvre, PERFALGAN et ses génériques sont les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, solution pour perfusion.**

## 05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

La demande d'inscription de la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, solution pour perfusion repose sur deux études cliniques réalisées chez des patients pédiatriques.

- Une étude de supériorité, randomisée en double-aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'ibuprofène IV versus placebo sur la consommation postopératoire de fentanyl post-amygdalectomie<sup>3</sup>
- Une étude de supériorité, randomisée, en ouvert, a évalué l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de doses uniques ou multiples d'ibuprofène IV versus paracétamol (voie orale ou rectale) chez des patients hospitalisés présentant de la fièvre<sup>4,5</sup>.

Ces données ne seront que brièvement décrites en raison des faiblesses méthodologiques des études déposées.

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse<sup>6</sup> publiée en 2010, qui a évalué l'efficacité analgésique et antipyrétique et la tolérance de l'ibuprofène comparé au paracétamol chez des patients pédiatriques et adultes. Cette méta-analyse ne sera pas décrite dans l'avis ; elle est incluse dans l'analyse de la littérature réalisée dans le cadre du rapport d'évaluation de la HAS sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant (2014)<sup>7</sup>.

### 05.1 Efficacité

#### 5.1.1 Douleur aiguë d'intensité modérée<sup>3</sup>

L'étude de Moss (2014) de supériorité, randomisée, en double aveugle, a comparé l'ibuprofène IV versus placebo dans le traitement de la douleur post-opératoire après amygdalectomie chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit une dose pré-opératoire unique de 10 mg/kg d'ibuprofène IV soit un placebo. La douleur post-opératoire était traitée avec du fentanyl par voie intraveineuse (0,5 µg/kg) à la demande, lorsque le score à l'EVA était > 30 mm et que l'infirmière ou le médecin en salle de réveil le jugeait approprié.

---

<sup>3</sup> Moss, 2014. Moss JR, Watcha MF, Bendel LP, McCarthy DL, Witham SL, Glover CD. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, single dose trial of the safety and efficacy of intravenous ibuprofen for treatment of pain in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2014; 24 (5): 483-9.

<sup>4</sup> Khalil et al. A multicenter, randomized, open-label, active-comparator trial to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for treatment of fever in hospitalized pediatric patients. *BMC Pediatrics* (2017)

<sup>5</sup> Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Study of Intravenous Ibuprofen in Pediatric Patients - Study Results - [ClinicalTrials.gov](https://ClinicalTrials.gov)

<sup>6</sup> Pierce et al. Efficacy and Safety of Ibuprofen and Acetaminophen in Children and Adults: A meta-analysis and qualitative review. 2010

<sup>7</sup> Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine - janvier 2016

Les critères d'exclusion étaient les suivants : accès veineux inadéquat, patients souffrant de troubles cognitifs, asthme actif, antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité à l'un des composants de l'ibuprofène IV (ou de produits apparentés) ou du fentanyl, antécédents de coagulopathie congénitale ou d'une hémorragie cliniquement significative, apnée obstructive du sommeil (indice d'apnée-hyperpnée  $\geq 5,0$ ).

Le critère de jugement principal était le nombre de doses et la quantité de fentanyl administrées en post-opératoire. Un nombre de sujets nécessaire de 154 patients avait été calculé afin de détecter une différence de dose de fentanyl postopératoire de 0,75 (réduction  $> 20\%$  de l'analgésie de secours) entre le groupe ibuprofène IV et le groupe placebo, avec une puissance de 80% en supposant un nombre moyen de doses de fentanyl de 3,5 dans le groupe placebo (test de la somme des rangs de Wilcoxon,  $\alpha = 0,05$ ).

Au total, 161 patients ont été randomisés avec un ratio 1:1 : placebo n=79 ; ibuprofène I.V. n=82.

Aucune différence significative sur le critère de jugement principal (nombre de doses et quantité de fentanyl administrées en post-opératoire) n'a été observée entre le groupe ibuprofène IV et le groupe placebo dans la population ITT : les nombres de doses de fentanyl reçus moyens ont été respectivement de  $1,5 \pm 1,32$  et  $1,7 \pm 1,12$  (NS) ; les quantités de fentanyl reçues ont été respectivement de  $0,7 \mu\text{g/kg} \pm 0,59$  et  $0,8 \mu\text{g/kg} \pm 0,54$  (NS). Les nombres de patients ayant reçu plus d'une dose de fentanyl a été de 42% dans le groupe ibuprofène et de 62% dans le groupe placebo.

Une analyse per protocole excluant les patients pour violation du protocole d'anesthésie peropératoire (doses de fentanyl peropératoires plus élevées et/ou anesthésie locale par infiltration) a été réalisée chez 138 patients. Une différence entre le groupe ibuprofène (n=73) et le groupe placebo (n=65) a été observée : nombre moyen de doses de fentanyl reçues  $1,6 \pm 1,30$  versus  $1,9 \pm 1,06$  ; quantités de fentanyl reçues  $0,8 \mu\text{g/kg} \pm 0,61$  versus  $0,9 \mu\text{g/kg} \pm 0,52$ .

### 5.1.2 Fièvre<sup>4</sup>

L'étude de Khalil (2017) de supériorité, randomisée, en ouvert, a évalué l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de doses uniques ou multiples d'ibuprofène IV versus paracétamol chez les patients pédiatriques hospitalisés présentant de la fièvre. Cette étude a été menée chez des patients hospitalisés âgés de 16 ans et moins, ayant une fièvre ( $\geq 38,3^\circ \text{C}$ ). Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'ibuprofène 10 mg/kg par voie IV ou paracétamol 10mg/kg par voie orale ou rectale. L'ibuprofène a été administré à T0, puis toutes les 4 h selon besoin, jusqu'à 5 jours. Les critères d'exclusion étaient les suivants : accès veineux inadéquat, administration d'un autre antipyrétique dans les 2 heures suivant le traitement à l'étude, antécédents d'allergie et/ou d'hypersensibilité à l'un des composants de l'ibuprofène IV (ou de produits apparentés), administration d'un autre médicament en expérimentation au cours des 30 derniers jours, fièvre due à une hyperthermie maligne, allaitement ou grossesse.

Le critère de jugement principal était la réduction de la température dans les 2 premières heures après l'administration d'une dose unique d'ibuprofène IV ou de paracétamol. Les critères de jugement secondaires comprenaient les variations de la température après les 30, 60 et 240 premières minutes de traitement, la variation de température en fonction du temps à 4 et 24 h de traitement, le délai nécessaire pour obtenir une apyrexie (température inférieure à  $38^\circ \text{C}$ ), et le pourcentage de patients devenant apyrétique après 4 h.

Un nombre de sujets nécessaires de 184 patients avait été calculé afin de détecter une différence de  $0,5^\circ \text{C}$  entre les aires sous la courbe 0-2 h des deux groupes de traitement, avec une puissance de 80% et un écart type de l' $\text{AUC}_{0-2}$  de 1,2 (t test bilatéral,  $\alpha = 0,05$ ).

Au total, 121 patients ont été randomisés 1:1 dans l'étude ; 103 patients ont reçu une dose du traitement à l'étude. L'analyse réalisée n'a inclus que 96/121 patients : une différence sur l' $\text{AUC}_{0-2}$  a été observée entre le groupe ibuprofène (n=46) et le groupe acétaminophène (n=50) :  $\text{AUC}_{0-2}$  moyennes (ET) respectivement de -0,9 (0,89) et de -1,5 (1,11),  $p=0,005$ .

### 5.1.3 Méta-analyse de Pierce (2010)

La méta-analyse de Pierce (2010) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité analgésique et antipyrétique de l'ibuprofène à celle du paracétamol chez l'enfant et l'adulte. La recherche bibliographique avait été réalisée à partir des bases PubMed/MEDLINE (août 2009) et EMBASE (janvier 2008). Cette méta-analyse est incluse dans l'actualisation de la littérature réalisée dans le cadre du rapport d'évaluation HAS de 2016 sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant.

## 05.2 Qualité de vie

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

## 05.3 Tolérance

### 5.3.1 Données issues des études cliniques

#### 5.3.1.1 Etude de phase III, multicentrique, randomisée versus placebo<sup>3</sup>

L'ensemble des 161 patients ayant reçu une dose du traitement à l'étude ont été inclus dans l'analyse de la tolérance. Des événements indésirables ont été rapportés chez 30 patients (19%). Dans le groupe Ibuprofène IV, 14/82 patients (17%) ont présenté au moins un effet indésirable pendant la période de l'étude *versus* 16/79 patients (20%) dans le groupe placebo. Les événements indésirables le plus fréquemment rapportés ont été les vomissements chez 5 patients (3%) et l'agitation chez 4 patients (2%).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de l'étude, notamment en termes de saignements per et postopératoire.

Trois patients ont eu une hémorragie au niveau de la fosse amygdalienne (groupe placebo n=1, groupe ibuprofène n=2) ; un patient a nécessité une nouvelle exploration chirurgicale dans le groupe ibuprofène.

A noter que 130 patients ont été suivis au cours d'une période de 48 heures après la sortie de l'hôpital ; le nombre de patients présentant des vomissements dans le groupe Ibuprofène a été inférieur à celui observé dans le groupe placebo sur la période.

#### 5.3.1.2 Etude de phase III, multicentrique, randomisée versus comparateur actif<sup>4</sup>

Des effets indésirables ont été rapportés chez 54/100 patients exposés ; la majorité (97%) a été classés comme étant de gravité légère à modérée. Aucune différence n'a été observée sur les pourcentages d'effets indésirables entre les deux groupes de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les vomissements, la douleur au site de perfusion, les céphalées, les nausées et la diarrhée.

Six événements indésirables graves ont été rapportés chez 4 patients. Dans le groupe ibuprofène IV, 2 patients ont présenté 4 événements indésirables graves : pancréatite et hépatite (n=1) ; un arrêt cardiaque et un pneumothorax (n=1). Dans le groupe paracétamol, 2 patients ont présenté deux événements indésirables graves : un épanchement pleural (n=1) et un pneumothorax (n=1). Aucun des événements indésirables graves n'a été jugé lié à l'ibuprofène ou au paracétamol par un expert indépendant.

#### 5.3.1.3 Méta-analyse de Pierce 2010

Cette méta-analyse est incluse dans l'analyse de la littérature concernant la sécurité d'emploi des AINS et du paracétamol chez l'enfant du rapport d'évaluation HAS sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant (2016) qui conclut : « l'ibuprofène est l'AINS à recommander en première intention en pédiatrie pour les douleurs aiguës modérées à intenses. Prescrit aux posologies recommandées (20 à 30 mg/kg/jour) et pour une durée courte, les effets indésirables sont rares. Le profil de sécurité des AINS est comparable à celui du paracétamol. »

### 5.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR d'IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, solution pour perfusion du 18 novembre 2019 ne comporte pas de risques et informations manquantes identifiées. Le plan de pharmacovigilance ne nécessite pas de mesures de minimisation du risque ou d'activités de pharmacovigilance supplémentaires.<sup>8</sup>

### 5.3.3 Données issues des PSUR

Le premier PSUR concernant les spécialités IBUPROFENE B. BRAUN couvrant la période du 19/02/2017 au 18/02/2020. Au cours de la période considérée, le nombre de patients traités par Ibuprofène B. BRAUN est estimé à 66 274. Aucune nouvelle donnée justifiant de modifier l'évaluation du profil bénéfices-risques des solutés d'ibuprofène n'a été rapportée au cours de la période considérée.

### 5.3.4 Données issues du RCP

#### ► Effets indésirables

« Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastroduodénaux et des perforations ou des hémorragies gastro-intestinales parfois fatales peuvent survenir. Des cas de nausées, de vomissements, de diarrhée, de flatulences, de constipation, de dyspepsie, de douleurs abdominales, de méléna, d'hématémèse, de stomatite ulcéreuse, d'aggravation d'une colite et d'une maladie de Crohn ont été rapportés. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. Le risque de saignement gastro-intestinal est particulièrement dépendant de la dose et de la durée d'utilisation.

Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité sévères ont été rapportées (y compris réactions au site de perfusion, choc anaphylactique), ainsi que des effets indésirables cutanés graves tels que des réactions bulleuses, notamment un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), un érythème polymorphe et une alopecie.

Une aggravation d'inflammations liées à une infection (par ex. développement d'une fasciite nécrosante) coïncidant avec l'utilisation d'AINS a été décrite. Il est possible que cet effet soit associé au mécanisme d'action des AINS.

Une photosensibilité, une vascularite allergique et, dans des cas exceptionnels, des infections cutanées sévères et des complications des tissus mous peuvent survenir au cours d'une infection par le virus de la varicelle (voir rubrique 4.4).

Des cas d'œdème, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec le traitement par AINS.

Les études cliniques suggèrent que l'utilisation d'ibuprofène, en particulier à une dose élevée (2 400 mg/jour) peut être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). »

#### ► Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« *Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente*

Ibuprofène peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsque ibuprofène est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'infection, il

est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent où s'ils s'aggravent. »<sup>9</sup>

## 06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

### 06.1 Douleur aiguë d'intensité modérée

La douleur est une sensation désagréable allant de l'inconfort à la douleur insupportable qui peut avoir des conséquences physiques, cognitives et/ou émotionnelles importantes.

La première priorité est d'évaluer l'intensité de la douleur par une *échelle d'hétéro-évaluation* de type EVENDOL (score de 0 à 15) avant l'âge de 5-6 ans ou une *échelle d'auto-évaluation* : échelle des Visages (score de 0 à 10) entre 4 et 8 ans ; Échelle Visuelle Analogique (EVA) (score de 0 à 10) utilisable après 6-8 ans.

La deuxième priorité est de contrôler la douleur aiguë par des antalgiques adaptés à l'intensité de la douleur :

- Antalgiques de palier 1 : paracétamol, AINS, si la douleur est modérée (EVA  $\leq$  4/10)
- Antalgiques de palier 3 d'emblée : morphine, si la douleur est intense (EVA  $>$  6/10)
- Antalgiques de palier 2 : codéine, tramadol, si le score de douleur est entre les deux.

Le choix de la voie d'administration est conditionnée par la pharmacodynamie/cinétique des antalgiques utilisés et par la rapidité souhaitée du contrôle antalgique :

- La *voie orale* n'obtient souvent une analgésie significative que dans l'heure.
- La *voie veineuse* obtient une analgésie rapide, mais la mise en place d'une voie veineuse périphérique peut s'avérer laborieuse chez le petit enfant ou chez l'enfant avec une pathologie chronique (p. ex : drépanocytose) « multiplié ».
- La *voie intranasale* ou *endobuccale* s'avère un compromis entre facilité d'accès et rapidité d'action.

Il existe un *continuum* entre analgésie et anesthésie qui impose une surveillance clinique par un personnel compétent formé aux gestes d'urgence, un monitoring continu (FC, FR, SpO<sub>2</sub>, PA, conscience) et la proximité immédiate de matériel de réanimation.<sup>10</sup>

Dans le cas d'une douleur d'intensité d'emblée modérée (EVA  $\leq$  4/10), les antalgiques de palier 1 sont recommandés et comprennent :

- 1) Le paracétamol ou acétaminophène : posologie 10-15 mg/kg/4-6h (sans dépasser 60mg/kg/24h) par voie orale ou intraveineuse.<sup>11</sup> Néanmoins, la voie orale, notamment avec l'utilisation de la suspension pédiatrique à 2,4% (posologie 1 dose-poids), permet d'obtenir une analgésie assez rapide, avec un passage de la barrière cérébro-méningée en moins d'une heure après une première dose.
- 2) Les AINS et en particulier l'ibuprophène : posologie 10 mg/kg/8h (sans dépasser 30 mg/kg) par voie orale ou intraveineuse.<sup>12</sup> La grande majorité des études concerne la voie orale. La voie *iv* peut cependant être privilégiée chez un enfant drépanocytaire avec crise vaso-occlusive douloureuse.<sup>13</sup>

<sup>9</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf)

<sup>10</sup> Coté CJ, Wilson S, American Academy of Pediatrics and American Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients before, during, and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 2019;143(6):e20191000.

<sup>11</sup> Moriarty C, Carroll W. Paracetamol: pharmacology, prescribing and controversies. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2016;101:331-4.

<sup>12</sup> Leroy S, Mosca A, Landre-Peigne C, Cosson MA, Pons G. Quel niveau de preuve de l'efficacité et de la sécurité de l'ibuprophène dans ses indications pédiatriques ? *Arch Pédiatr* 2007 ;14 :477-84.

<sup>13</sup> Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN et al. Management of sickle-cell disease. Summary of the 2014 evidence based report by expert panel members. *JAMA* 2014;312(10):1033-48.

Des recommandations internationales et françaises sur la prise en charge de la douleur aux urgences et en post-opératoire (en particulier post-amygdalectomie) ont été élaborées depuis l'alerte sur la codéine.<sup>14</sup>

Le prescripteur doit au cas par cas s'adapter à la situation clinique (co-prescription, atteinte centrale ou respiratoire, etc.) avec une attention particulière à la situation à risque que représente l'enfant souffrant de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sévère, surtout en post-amygdalectomie ou toute situation entraînant une obstruction des voies aériennes ou une dépression respiratoire.

- Le paracétamol en première intention est à réserver aux douleurs faibles à modérées.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et en particulier l'ibuprofène, sont recommandés en première intention dans la plupart des douleurs aiguës modérées à intenses. Ils ont montré une efficacité supérieure à celle du paracétamol dans des situations cliniques variées, et supérieure aux antalgiques de palier 2 voire 3 dans certaines situations comme la traumatologie et certaines douleurs post-opératoires
- Les situations suivantes doivent faire l'objet de précautions : • en cas de varicelle, les AINS ne doivent pas être utilisés (même si aucun lien de causalité n'a pu être prouvé) • en cas d'infection pulmonaire ou ORL sévère, d'infection bactérienne sévère, d'infection cutanée ou des tissus mous (malgré l'absence d'études cliniques montrant un lien entre l'utilisation des AINS et des risques majorés d'infection) • en cas de risque hémorragique ou trouble de la coagulation, le prescripteur doit évaluer la balance bénéfique/risque • en cas de risque de déshydratation (pouvant favoriser une insuffisance rénale). Une déshydratation doit être prévenue ou corrigée avant l'utilisation d'AINS.
- Comme le spécifient les RCP, les AINS sont contre-indiqués en cas : • d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque sévère • d'antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS • d'hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution • d'ulcération gastro-duodénale. Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale (d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée).
- En cas d'insuffisance d'efficacité du paracétamol seul ou de l'ibuprofène seul, leur association est recommandée.

Selon la SFAR de 2014<sup>15</sup>, dans le cadre des douleurs post-opératoires, le traitement de la douleur lors d'une prise en charge en ambulatoire. Le paracétamol IV ou per os est largement utilisé en première intention. La première injection doit être prioritairement réalisée durant l'anesthésie, ou au moment de la prémédication pour des gestes courts. L'adjonction d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, en respectant les contre-indications classiques, a montré également son efficacité. La molécule la plus utilisée dans la classe médicamenteuse des AINS est l'ibuprofène. Il est à noter que la forme IV du kétoprofène est largement utilisée, hors AMM à partir de l'âge de 1 an.

#### **Place d'IBUPROFENE B BRAUN 200 mg dans la stratégie thérapeutique :**

Cette spécialité est une alternative aux autres traitements de courte durée de la douleur aiguë d'intensité modérée. Son utilisation doit se limiter aux situations dans lesquelles l'administration par voie orale est inappropriée.

Le traitement ne doit pas excéder 3 jours. Une bonne hydratation du patient doit être maintenue afin de minimiser le risque d'effets indésirables au niveau rénal. Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose minimale efficace pour soulager les symptômes pendant la durée la plus courte possible.

<sup>14</sup> HAS. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. Janvier 2016.

<sup>15</sup> World Health Organization. WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: WHO; 2012. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241548120\\_Guidelines.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241548120_Guidelines.pdf)

## 06.2 Fièvre<sup>16,17</sup>

La fièvre est définie par une élévation de la température centrale  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , en l'absence d'une activité intense chez un enfant normalement couvert dans un environnement avec une température normale ( $\sim 20^{\circ}\text{C}$ ). Ne pas utiliser de thermomètres frontaux qui sont non fiables.

La fièvre n'est généralement pas dangereuse. Elle reflète une réaction immunitaire normale de défense contre une infection, d'étiologie très majoritairement virale depuis la généralisation des vaccinations contre *H. influenzae*, *Strept. pneumoniae* et *N. meningitidis* (sérogroupes C & B).

Les signes de gravité doivent être recherchés :

- Nourrisson âgé de moins de 3 mois (bilan biologique, hémoculture, ECBU, éventuellement PL)
- Insuffisance respiratoire (polypnée, hypoxémie)
- Etat de choc (tachycardie, extrémités froides, pouls mal perçus, hypotension artérielle)
- Détresse neurologique (score de Glasgow  $< 13$ ), bombement de la fontanelle, raideur de la nuque)

La perception des parents doit être prise en compte.

L'objectif premier du traitement antipyrétique est de favoriser le confort des enfants (et de leurs parents) ; en aucun cas ils n'agissent sur l'étiologie de la fièvre et le pronostic d'une affection virale.

Trois mesures simples sont à privilégier, associées à un traitement médicamenteux : proposer fréquemment à boire, ne pas trop couvrir l'enfant, ne pas augmenter la température de la pièce. Il n'y a pas lieu d'utiliser les mesures suivantes : bain frais ou enveloppement frais, dont l'effet est modeste et transitoire, et qui peuvent majorer l'inconfort de l'enfant.

Le traitement antipyrétique à privilégier pendant les 24 premières heures est le paracétamol en monothérapie à la dose de 15mg/kg/6h (ou une dose-poids de Doliprane 2,4% chez les enfants pesant moins de 20kg).<sup>18</sup>

Les principaux effets indésirables du paracétamol sont : réactions d'hypersensibilité, réactions cutanées et allergiques sévères, cytopénies (très rares) ; en cas de surdosage, une cytolyse hépatique peut survenir.

En cas de contre-indication au paracétamol, le recours aux AINS est possible. L'effet anti-inflammatoire reste minime aux posologies antipyrétiques et antalgiques de ces produits. L'ibuprofène est indiqué chez l'enfant de plus de 3 mois (20 à 30 mg/kg/j en 4 prises) et le kétoprofène chez l'enfant de plus de 6 mois (0,5 mg/kg/prise, sans dépasser 2 mg/kg/j, en 3 ou 4 prises). Un intervalle de 6 heures doit généralement être respecté entre deux prises.

Les AINS ne doivent pas être utilisés en cas de varicelle et chez les enfants déshydratés<sup>19</sup>, et avec prudence en cas d'infection bactérienne.

Les principaux effets indésirables de ces AINS, qui peuvent être minimisés par l'utilisation de la dose efficace la plus faible pendant la durée de traitement la plus courte, sont :

- ✓ Infections cutanées et des tissus mous : les AINS ne doivent pas être utilisés en cas de varicelle, en raison du risque de facilitation ou d'aggravation de complications infectieuses bactériennes exceptionnelles mais graves, et doivent être toujours utilisés avec prudence en cas de suspicion d'infection bactérienne ;
- ✓ effets indésirables digestifs : cas exceptionnels mais parfois mortels d'hémorragies digestives et d'ulcérations œsophagiennes ou gastriques ;
- ✓ effets indésirables rénaux : cas exceptionnels d'insuffisance rénale aiguë ;
- ✓ effets sur l'hémostase : l'action réversible des AINS sur les plaquettes sanguines entraîne un risque d'allongement du temps de saignement ;
- ✓ autres : des réactions allergiques cutanées, atteintes cutanées sévères, syndromes méningés, bronchospasmes et hyperkaliémies ont également été rapportés.

<sup>16</sup> HAS. Prise en charge de la fièvre chez l'enfant. Octobre 2016.

<sup>17</sup> NICE clinical guideline. Fever under 5s: assessment and clinical management. 22 May 2013. nice.org.uk/guidance/cg160.

<sup>18</sup> Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: a systematic literature review. *J Paediatr Child Health* 2017;53:800-7.

<sup>19</sup> Lettre aux professionnels de santé : l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle. ANSM juillet 2004.

Il n'y a aucun intérêt à associer les deux, sous peine d'augmenter les effets indésirables.

Les règles de prescription des antipyrétiques sont les suivantes :

- ✓ choisir le médicament de première intention en fonction des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi ;
- ✓ utiliser une seule molécule en monothérapie pendant les 24 premières heures.

### **Place d'IBUPROFENE B BRAUN 200 mg 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. Le recours aux AINS (ibuprofène ou kétoprofène) est possible en cas de contre-indication au paracétamol.

## **07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **07.1 Service Médical Rendu**

#### **7.1.1 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.
- ▶ La spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Compte tenu du profil de tolérance connu des AINS, le rapport efficacité/effets indésirables de l'ibuprofène est moyen dans l'indication.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses dans la population pédiatrique.
- ▶ Cette spécialité est, chez l'enfant et l'adolescent, une alternative aux autres traitements de la douleur aiguë d'intensité modérée par voie I.V. et ne peut être utilisée en alternative à la voie per os que lorsque celle-ci n'est pas possible.

#### **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,
  - de l'absence de réponse au besoin médical identifié eu égard aux données disponibles ne permettant pas de démontrer d'impact supplémentaire de la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, solution pour perfusion sur la morbidité et sur la qualité de vie,
  - de l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact sur le parcours de soins et/ou de vie du patient ou sur l'organisation des soins,
- la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, 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 200 mg, solution pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.**

**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.**

#### **7.1.2 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 200 mg, solution pour perfusion, entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Eu égard au profil de tolérance et aux contre-indications connus des AINS, le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité est modeste dans l'indication.
- ▶ IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, solution pour perfusion, n'a pas de place dans la prise en charge symptomatique de la fièvre.
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse de première intention, le paracétamol.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu de :

- de la gravité potentielle et de la prévalence de la fièvre,
  - du besoin médical identifié,
  - de l'absence de réponse au besoin médical identifié eu égard à l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie,
  - de l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact sur le parcours de soins et/ou de vie du patient ou sur l'organisation des soins,
- la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, 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 200mg, solution pour perfusion, 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.**

## **07.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

### **7.2.1 Douleur aiguë d'intensité modérée**

Compte tenu :

- de l'absence de données de supériorité versus les alternatives disponibles notamment le paracétamol et le kétoprofène IV,
- la commission de la Transparence considère que la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, solution pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge symptomatique à court terme de la douleur modérée aiguë.

### **7.2.2 Dans la fièvre**

Sans objet.

## **07.3 Population cible**

La population cible de la spécialité IBUPROFENE B. BRAUN, 200 mg, solution pour perfusion, correspond aux adolescents et aux enfants à partir de 20 kg de poids corporel et âgé de 6 ans et plus ayant une douleur aiguë modérée si l'administration par voie intraveineuse est cliniquement justifiée, lorsque les autres voies d'administration ne sont pas possibles.

Selon les données du GERS, en 2020, le nombre d'unités de kétoprofène I.V. vendues a été d'environ 12 785 000. Si l'on fait l'hypothèse qu'au maximum 9 unités de kétoprofène sont utilisées à chaque épisode de douleur aiguë modérée, le nombre d'épisodes douloureux nécessitant une administration d'AINS I.V. serait d'environ 1 420 000 par an. Selon les recommandations de la SFAR 2014, le kétoprofène I.V. peut être utilisé chez l'enfant dès l'âge d'un an.

D'après ces données, en tenant compte de la restriction de l'AMM de la spécialité aux enfants et adolescents âgés de plus de 6 ans (9,5 millions de personnes<sup>20</sup>, soit moins de 15% de la population totale), le nombre annuel maximal d'épisodes douloureux aigus modérés susceptibles d'être traités par IBUPROFENE B. BRAUN 200mg, solution pour perfusion, est estimé à 215 000 par an.

## AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Demande de données

La Commission regrette l'absence de données cliniques permettant de mieux apprécier l'intérêt clinique de la spécialité au regard des alternatives disponibles. Elle souhaiterait disposer de données cliniques de meilleur niveau de preuve. (cf. IBUPROFENE B. BRAUN 400 mg/100 ml et 600 mg/100 ml, solution pour perfusion - Avis d'inscription du 17 avril 2019)

---

<sup>20</sup> Données Insee au 1<sup>er</sup> janvier 2021

## 08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25/06/2021 Date d'examen et d'adoption : 19/01/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>IBUPROFENE B. BRAUN 200 mg, solution pour perfusion</u> Poche (PEBD) de 50 mL ; boîte de 10 (CIP : 34009 302 001 3 1)
Demandeur	B. BRAUN MEDICAL
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	27/01/2020 (Procédure décentralisée) Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"><li>- 18/05/2021 : Implémentation d'une recommandation PRAC « Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente »</li><li>- 27/01/2020 : Autorisation de Mise sur le Marché</li></ul> PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II Médicament en réserve hospitalière
Code ATC	M01AE01

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire