

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 novembre 2013

ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg

Boîte de 20 comprimés pelliculés (CIP : 34009 397 555 8)

ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg

Boîte de 10 comprimés pelliculés (CIP : 34009 397 558 7)

Laboratoire ELERTE

DCI	Ibuprofène, phosphate de codéine hémi-hydraté
Code ATC (2009)	N02AA59 (antalgiques en association)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement des épisodes douloureux de courte durée de l'adulte, d'intensité moyenne à sévère <u>ou</u> ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.»

SMR	Important
ASMR	Les spécialités ANTARENE CODEINE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux alternatives disponibles en particulier les associations paracétamol et opioïde faible dans la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités ANTARENE CODEINE constituent une option thérapeutique dans la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	5 octobre 2009 (nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2009	
	N :	Système nerveux
	N02 :	Analgésique
	N02A :	Analgésique narcotique
	N02AA :	Alcaloïdes naturels de l'opium
	N02AA59 :	codéine en association

02 CONTEXTE

Cette association fixe d'un AINS (l'ibuprofène) et d'un opioïde faible (la codéine) a fait l'objet d'une première demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables en ville et agréées aux collectivités en décembre 2009.

Compte tenu :

- des insuffisances du dossier, notamment l'absence d'étude de niveau de preuve suffisant démontrant la supériorité d'ANTARENE CODEINE par rapport à l'ibuprofène seul et de
- l'absence de données comparatives par rapport aux autres antalgiques opioïdes faibles notamment les associations paracétamol + codéine,

la Commission de la transparence avait estimé que le SMR de ce médicament était insuffisant et avait donc émis un avis défavorable à l'inscription (avis du 31 mars 2010).

Depuis cet avis, le laboratoire a réalisé une étude de supériorité comparant ANTARENE CODEINE à l'ibuprofène seul dans le traitement de la douleur aiguë liée à la gonarthrose. La présente demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables s'appuie sur les résultats de cette étude.

Deux dosages d'ANTARENE CODEINE sont proposés, l'un avec 200 mg d'ibuprofène et 30 mg de codéine et l'autre avec 400 mg d'ibuprofène et 60 mg de codéine. La posologie maximale recommandée pour ces spécialités est de 1200 mg d'ibuprofène et 180 mg de codéine par jour (correspondant à 30 mg équivalent morphine, pour rappel le facteur de conversion est de 1/6).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement des épisodes douloureux de courte durée de l'adulte, d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul ».

04 POSOLOGIE

« Réservé à l'adulte

ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg :

1 ou 2 comprimés lors de la première prise selon l'intensité des douleurs puis 1 comprimé toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 6 comprimés par jour.

ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg :

1 comprimé lors de la première prise puis 1 comprimé toutes les 6 à 8 heures sans dépasser 3 comprimés par jour. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité de la douleur, de son origine et de son caractère aigu ou chronique.

Les outils de prise en charge de la douleur, médicamenteux ou non, sont nombreux. Les médicaments antalgiques sont classiquement hiérarchisés en fonction du niveau de leur puissance antalgique respective en trois paliers selon l'échelle établie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour le traitement des douleurs cancéreuses¹ :

- les antalgiques de niveau I, non opioïdes (non morphiniques), essentiellement représentés par le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) faiblement dosés ;
- les antalgiques de niveau II, opioïdes faibles (morphiniques faibles), codéine, tramadol et opium à dose faible. Ils sont le plus souvent associés aux antalgiques de niveaux 1, en particulier au paracétamol ;
- les antalgiques de niveau III, opioïdes forts (morphiniques forts) sont de trois types : les agonistes purs (morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone), les agonistes partiels (buprénorphine) et les agonistes-antagonistes (nalbuphine, pentazocine).

Suite au retrait des associations paracétamol + dextropropoxyphène ± caféine (décision de la Commission Européenne du 14 juin 2010), l'offre thérapeutique en antalgiques de palier II² est devenue réduite.

Suite à ce retrait, une mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses³ a été réalisée par un groupe d'experts à la demande de l'AFSSAPS :

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

Dans le cadre des douleurs aiguës d'origine dentaire, il est spécifié de se référer à la recommandation pour la pratique clinique « Prévention et traitement de la douleur postopératoire

¹ Perrot S., Quéreux P. Antalgiques. In: Bouvenot G, Caulin C. Guide du bon usage du médicament.

² ed. Médecine Sciences Publications, Paris, 2012, pp. 585-607

³ Selon l'échelle antalgique établie par l'OMS dans le cadre de la douleur cancéreuse, correspond aux opioïdes faibles. Ils regroupent les opioïdes faibles commercialisés pour la grande majorité en association avec un antalgique périphérique, le plus souvent le paracétamol : codéine associée au paracétamol et/ou à l'acide acétylsalicylique, ou à l'ibuprofène, tramadol seul ou associé au paracétamol, poudre d'opium associée au paracétamol, et dihydrocodéine.

³ Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à sévères - Mise au point - Actualisation mai 2011 - Afssaps - SFR - SFETD

en chirurgie buccale »⁴ dans laquelle il est recommandé de prescrire en première intention le paracétamol pour les douleurs faibles et un AINS ou un opioïde faible (tramadol ± paracétamol, codéine + paracétamol) pour les douleurs modérées à intenses.

06 CONTRE-INDICATIONS

« Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- **enfant de moins de 15 ans,**
- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus),
- hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit,
- antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique,
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution,
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- lupus érythémateux disséminé,
- insuffisance respiratoire quel qu'en soit le degré en raison de l'effet dépressur de la codéine sur les centres respiratoires,
- **au cours de l'allaitement en dehors d'une prise ponctuelle.** »

07 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Il n'existe aucune autre association fixe d'un AINS et d'un opioïde faible remboursée par la sécurité sociale.

Il existe d'autres spécialités à base d'AINS et de codéine commercialisées mais non remboursables : NOVACETOL (aspirine + paracétamol + codéine) et SEDASPIR (aspirine + caféine + codéine).

Il n'existe pas en France de spécialité à base de codéine seule permettant la prise séparée d'ibuprofène et de codéine.

Au vu de ces éléments, on peut considérer que les médicaments comparables à ANTARENE CODEINE sont les associations paracétamol et opioïde faible remboursables notamment :

- les associations paracétamol + codéine qui contiennent entre 600 et 300 mg de paracétamol et entre 50 et 20 mg de phosphate de codéine selon les spécialités ;
- les associations paracétamol + tramadol (325 mg/37,5 mg) ;
- l'association paracétamol + opium± caféine.

Le SMR de l'ensemble de ces spécialités est important, cf. tableau.

⁴ Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale, recommandations pour la pratique clinique, HAS, novembre 2005

DCI dosage Forme galénique	Laboratoire/ Spécialité	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR
Paracétamol 400 mg / Codéine 20 mg, cp	SANOFI – AVENTIS	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.	07/12/2011	Important	ASMR V
Paracétamol 500 mg / Codéine 30 mg, cp	CODOLIPRANE		01/01/2012		
Paracétamol 500 mg / Codéine 30 mg, cp	BRISTOL MYERS SQUIBB DAFALGAN CODEINE et génériques	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée ou intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.	04/01/2012		
Paracétamol 600 mg / Codéine 50 mg, cp Paracétamol 300 mg / Codéine 25 mg, cp	PIERRE FABRE MEDICAMENT KLIPAL CODEINE	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.	04/11/2009		
Paracétamol 325 mg / Tramadol 37,5 mg, comprimés et comprimés effervescents	GRUNENTHAL IXPRIM Et ZALDIAR	Traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses. L'utilisation d'Ixprim doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol	05/12/2007		
Paracétamol 300 mg/ Opium 10 mg/ Caféine 30 mg, gélule Paracétamol 500 mg/ Opium 15 mg/ Caféine 50 mg, suppositoire Paracétamol 500 mg/ Opium 25 mg, gélule	ABBOTT Products LAMALINE	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.	23/05/2012		

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

En Europe, la spécialité ANTARENE CODEINE n'est actuellement enregistrée qu'en France.

► Prise en charge à l'étranger

Non applicable.

Des associations ibuprofène+codéine sont commercialisées par d'autres laboratoires dans plusieurs pays à différents dosages (seule la Finlande et la Suède disposent du dosage 200 mg/30 mg). Elles sont prises en charge dans trois pays de l'UE (Suède, Finlande et Espagne).

	Dosages commercialisés	Nom de marque	Laboratoire
Australie	Ibuprofène 200 mg/codéine 10 mg	Proven Plus	Actavis
	Ibuprofène 200 mg/codéine 12,8 mg	Nurofen	Reckitt Benckiser
	Ibuprofène 200 mg/codéine 12,8 mg	Panafen	GSK
Finlande	Ibuprofène 200 mg/codéine 30 mg	Ardinex	Abbott
Irlande	Ibuprofène 200 mg/codéine 12,5 mg	Nurofen Plus	Reckitt Benckiser
Pologne	Ibuprofène 200 mg/codéine 12,5 mg	Nurofen Plus	Reckitt Benckiser
Roumanie	Ibuprofène 200 mg/codéine 12,5 mg	Nurofen	Reckitt Benckiser
Espagne	Ibuprofène 400 mg/codéine 30 mg	Astefor	Farmasierra
	Ibuprofène 400 mg/codéine 30 mg	Neobrufen	Abbott
Suède	Ibuprofène 200 mg/codéine 30 mg	Ardinex	Mundipharma
UK	Ibuprofène 200 mg/codéine 12,5 mg	Nurofen Plus	Reckitt Benckiser
	Ibuprofène 200 mg/codéine 12,8 mg	Cuprofen Plus	Reckitt Benckiser
	Ibuprofène 300 mg/codéine 20 mg	Codafen continuus	Mundipharma

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	31 mars 2010 (Inscription)
Indication	« Traitement des épisodes douloureux de courte durée de l'adulte, d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul ».
SMR (libellé)	insuffisant
ASMR (libellé)	Non applicable
Etudes demandées	Non applicable

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

010.1 Efficacité

L'efficacité de la spécialité ANTARENE CODEINE, association fixe d'ibuprofène et de codéine, dans le traitement de la douleur d'intensité moyenne à sévère a été évaluée dans une étude réalisée entre février 2011 et septembre 2012 (EVACOD, 47 centres en France et 17 en république Tchèque).

Objectif et méthode :

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, double-aveugle, d'une durée de 19 mois, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'ibuprofène + codéine par rapport à l'ibuprofène seul dans le traitement de la poussée aiguë de gonarthrose après 4 jours de traitement.

Traitements

Les patients ont reçu l'association ibuprofène 400 mg + codéine 60 mg, 3 fois par jour (soit la posologie maximale recommandée par l'AMM) ou l'ibuprofène 400 mg, 3 fois par jour, pendant 7 jours.

Critère de jugement de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité était la réduction de l'intensité de la douleur mesurée par une échelle visuelle analogique de 0 -100 mm entre J0 et J4.

Parmi les critères secondaires, figuraient l'indice de Lequesne⁵ à J4 et la réduction de la douleur à J7.

Analyse statistique

Les analyses principales ont été réalisées chez les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de médicament et ayant eu une évaluation initiale et post-traitement.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Afin de détecter une différence de 8 mm sur l'EVA entre les 2 traitements, un échantillon de 143 patients par groupe était nécessaire.

Résultats

Le protocole initial prévoyait d'inclure 300 patients (150 par groupe) pour 286 patients analysés. Cependant, compte tenu d'un nombre important de déviations au protocole un amendement a été réalisé pour augmenter le nombre de patients inclus.

Au total, 388 patients ont été inclus dans l'étude, 29 d'entre eux n'ont pas été randomisés et un patient n'a pas été traité.

L'analyse principale d'efficacité a porté sur 348 patients (soit 97% des patients randomisés) ; 10 patients n'ayant pas eu d'évaluation du critère principal à J4 (dont 9 randomisés dans le groupe ANTARENE CODEINE et 1 dans le groupe ibuprofène seul) et un patient n'ayant pas été traité n'ont pas été inclus dans l'analyse.

Selon les résultats de cette analyse, la supériorité de l'association ANTARENE CODEINE (ibuprofène+codéine) a été démontrée par rapport à l'ibuprofène seul, avec une différence moyenne de 4,76 points sur une échelle à 100 points, IC95% [1,28 ; 8,25], cf. tableau ci-après.

⁵ Indice composite allant de 0 (meilleur état fonctionnel), à 24.

Résultats du critère de jugement principal (analyse principale non réalisée en ITT)

Score de la douleur	ANTARENE CODEINE	Ibuprofène seul
Valeur de base		
N	172	176
Moyenne (SD)	69,7 (10,81)	70,1 (9,69)
Valeur à J4		
N	170*	176
Moyenne (SD)	41,8 (18,47)	46,6 (16,04)
Modification vs valeur de base		
N	170*	176
Moyenne (SD)	28,1 (18,53)	23,5 (16,27)
Différence ajustée vs ibuprofène seul [IC 95%], p		4,76 [1,28 ;8,25], p<0,0076

* Données manquantes pour 2 patients, source rapport d'étude.

Aucune différence n'a été mise en évidence sur les critères secondaires : réduction de la douleur à J7 et indice de Lequesne à J4.

Résultats des 2 critères de jugement secondaires (analyse principale non réalisée en ITT)

Score de la douleur	ANTARENE CODEINE	Ibuprofène seul
Valeur de base		
N	172	176
Moyenne (SD)	69,7 (10,81)	70,1 (9,69)
Valeur à J7		
N	163*	174*
Moyenne (SD)	32,8 (18,87)	35,6 (18,75)
Modification vs valeur de base		
N	163*	174*
Moyenne (SD)	37 (19,74)	34,4 (19,69)
Différence ajustée vs ibuprofène seul [IC 95%], p		2,78 [-1,18 ; 6,74], NS

* Données manquantes

Indice de Lequesne	ANTARENE CODEINE	Ibuprofène seul
Valeur de base		
N	170*	176
Moyenne (SD)	13,0 (3,78)	12,5 (3,43)
Valeur à J4		
N	165*	175*
Moyenne (SD)	9,9 (3,92)	9,7 (3,62)
Modification vs valeur de base		
N	165*	175*
Moyenne (SD)	3,2 (2,89)	2,8 (2,86)
Différence ajustée vs ibuprofène seul [IC 95%], p		0,35 [-0,27 ; 0,98] NS

* Données manquantes

Le laboratoire a effectué une analyse *post-hoc* dans la population ITT incluant les patients avec des données manquantes. La différence observée entre les deux groupes demeure statistiquement significative : 3,57 IC95% [0,06 ; 7,08], cf. tableau ci-après.

Résultats du critère de jugement principal (analyse post-hoc, population ITT)

Score de la douleur	ANTARENE CODEINE	Ibuprofène seul
Valeur de base		
N	180*	178
Moyenne (SD)	69,9 (10,82)	70,2 (9,76)
Valeur à J4		
N	180*	178
Moyenne (SD)	43,3 (19,32)	46,9 (16,29)
Modification à J 4 vs valeur de base		
N	181	178
Moyenne (SD)	26,5 (19,06)	23,3 (16,29)
Différence ajustée vs ibuprofène seul [IC 95%], p		3,57 [0,06 ;7,08], p=0,046

* 1 patient n'a pas été traité

Dans cette analyse *post-hoc* portant sur l'ensemble de la population randomisée, la différence reste non statistiquement significative pour la réduction de la douleur à J7 et l'amélioration de l'indice de Lequesne à J4.

Autres données

Le laboratoire a aussi fait état de 5 études bibliographiques anciennes publiées entre 1982 et 1993 ayant évalué l'efficacité de l'association fixe ibuprofène+codéine dans le traitement de la douleur d'intensité moyenne à sévère et d'une revue de la littérature publiée en 1998 ayant déjà été évaluées par la Commission en 2010. Les conclusions de la commission avaient été les suivantes :

« L'efficacité et la tolérance d'ANTARENE CODEINE, association fixe d'ibuprofène (200 ou 400 mg) et de codéine (30 ou 60 mg), a été appréciée dans cinq études réalisées chez un total de 695 patients souffrant de douleur dentaire, de douleur associée à l'arthrose ou de douleur gynécologique. ANTARENE CODEINE a été comparé à la codéine seule et à l'ibuprofène seul. Ces études bibliographiques publiées entre 1982 et 1993, de faible qualité méthodologique ne permettent pas de préciser la quantité d'effet d'ANTARENE CODEINE d'autant plus que leurs résultats sont contradictoires.

En effet, dans deux études réalisées dans la douleur dentaire, l'association ibuprofène 400 mg + codéine 60 mg n'a pas été supérieure à l'ibuprofène 400 mg seul pour le soulagement de la douleur. Les résultats d'une étude dans la douleur post-épisiotomie ou césarienne semblent en faveur d'une supériorité de l'association ibuprofène 400 mg + codéine 60 mg par rapport à l'ibuprofène 400 mg seul. Cependant, cette étude comporte de nombreuses limites méthodologiques. Enfin, dans une étude dans la coxarthrose chez un nombre limité de patients (26), la supériorité de l'association ibuprofène + codéine à l'ibuprofène seul n'a été démontré qu'après l'administration de 6 doses de traitement.

Au total, les données disponibles sont de faible qualité méthodologique et ne permettent pas de conclure de manière formelle à la supériorité de l'association ibuprofène + codéine par rapport à l'ibuprofène seul. »

010.2 Tolérance/Effets indésirables

Dans l'étude EVACOD, la proportion de patients ayant eu un événement indésirable (EI) a été de 38,1% dans le groupe ANTARENE CODEINE vs 14,1% dans le groupe ibuprofène seul. Les EI les plus fréquents étaient gastro-intestinaux, avec essentiellement constipation, nausées et douleurs abdominales plus fréquents dans le groupe ANTARENE CODEINE (26%) que dans le groupe ibuprofène seul (7,3%). Parmi les EI les plus fréquents, on note aussi essentiellement somnolence et vertiges (12,7% dans le groupe ANTARENE CODEINE versus 4,5% dans le groupe ibuprofène seul).

Huit patients du groupe ANTARENE CODEINE versus aucun patient dans le groupe ibuprofène seul ont arrêté le traitement pour événement indésirable. Quatre EI graves sont survenus chez 2

patients du groupe ANTARENE CODEINE (un patient a eu une décompensation cardiaque sévère 10 jours après le traitement dont l'imputabilité a été jugée plausible, un autre a eu un méningiome, une dépression et une épilepsie jugés non liés au traitement).

Au total, aucun effet indésirable nouveau par rapport à ceux identifiés avec chacun des constituants de l'association fixe n'a été rapporté dans cette étude.

A noter que suite à une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine seule ou en association, utilisées comme antalgiques chez l'enfant, le RCP des spécialités concernées dont ANTARENE CODEINE⁶ est en cours de modification par l'ANSM. Cette réévaluation a fait suite à une alerte aux États-Unis signalant des cas graves, voire mortels, de dépression respiratoire, rapportés chez des enfants « métaboliseurs rapides ». Les principales modifications sont une restriction de l'utilisation de la codéine chez les enfants désormais l'utilisation n'est possible qu'à partir de 12 ans après échec du paracétamol et/ou des AINS, une contre-indication après intervention chirurgicale (amygdalectomie et adénoïdectomie) et au cours d'allaitement sont en cours d'ajout au RCP.

010.3 Données d'utilisation/de prescription

En 2012, 10 030 unités d'ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg et 20 500 unités d'ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg ont été vendues en France.

010.4 Résumé & discussion

L'association fixe ibuprofène 400 mg et codéine 60 mg (ANTARENE CODEINE) 3 fois par jour a été évaluée dans une étude, randomisée, double-aveugle versus ibuprofène 400 mg, 3 fois par jour chez 359 patients ayant une gonarthrose traités pendant 7 jours.

La population retenue pour l'analyse principale d'efficacité représente 348 patients (97% de la population randomisée), 10 patients (9 du groupe ANTARENE CODEINE et 1 du groupe ibuprofène) n'ayant pas eu d'évaluation de la douleur à J4 et 1 patient n'ayant pas pris le traitement. L'association fixe ibuprofène/codéine a été supérieure à l'ibuprofène avec une différence de 4,76 points IC95% [1,28 ; 8,25] sur une échelle à 100 points, la pertinence clinique de cette différence est discutable.

Dans une analyse *post-hoc* sur l'ensemble de la population randomisée (analyse ITT), l'association ibuprofène/codéine reste supérieure à l'ibuprofène mais la différence observée (3,57 [0,06 ; 7,08], $p=0,046$) est peu cliniquement pertinente (< 4 points sur une échelle à 100 points).

L'association ibuprofène/codéine n'a pas été différente de l'ibuprofène sur les critères secondaires pertinents notamment la réduction de la douleur à J7 et l'indice de Lequesne évaluant les capacités fonctionnelles à J4.

Aucune étude n'a été réalisée :

- avec l'association fixe ibuprofène 200 mg et codéine 30 mg d'ANTARENE CODEINE
- dans d'autres modèles de douleur que celle liée à une poussée aiguë de gonarthrose.

La proportion de patients ayant eu un événement indésirable (EI) a été plus élevée avec l'association fixe ibuprofène 400 mg et codéine 60 qu'avec l'ibuprofène seul 400 mg (38,1% vs 14,1%), les EI les plus fréquents étant gastro-intestinaux (constipation, nausées, douleurs abdominales), des somnolences et vertiges. Globalement, aucun effet indésirable nouveau par rapport à ceux identifiés avec chacun des constituants de l'association fixe n'a été rapporté dans cette étude.

⁶ Source ANSM

010.5 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou programmée.

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'association ibuprofène et codéine (ANTARENE CODEINE) constitue une option thérapeutique dans la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.

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

012.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les douleurs aiguës d'intensité moyenne à sévère peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Les spécialités ANTARENE CODEINE entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Les alternatives médicamenteuses sont moins nombreuses depuis le retrait d'AMM des spécialités à base de dextropropoxyphène.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important dans la prise en charge des douleurs aiguës.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention selon l'origine et l'intensité de la douleur.

▮ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les douleurs modérées à sévères est difficilement quantifiable mais peut être considéré comme modéré, dans la mesure où ces douleurs sont fréquentes et peuvent entraîner un retentissement sur la qualité de vie des patients.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur est un besoin de santé publique qui est inscrit parmi les objectifs du GTNDO. Toutefois, ce besoin est déjà en partie couvert par les antalgiques existants.

De plus, compte tenu des alternatives disponibles, au vu des effets indésirables relevés, aucun impact d'ANTARENE CODEINE n'est attendu en termes de morbidité et de qualité de vie.

En conclusion, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ANTARENE CODEINE.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ANTARENE CODEINE est important dans la prise en charge des douleurs aiguës d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités ANTARENE CODEINE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement des épisodes douloureux de courte durée de l'adulte, d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul » et aux posologies de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65%

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités ANTARENE CODEINE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux alternatives disponibles en particulier les associations paracétamol et opioïde faible dans le cadre de la prise en charge de la douleur aiguë d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.

012.3 Population cible

Conformément à leur libellé d'indication AMM, la population cible des spécialités ANTARENE CODEINE, comprimé est constituée par les patients âgés de plus de 15 ans ayant une « douleur aiguë d'intensité modérée à intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'un antalgique non opioïde seul ».

Compte tenu de leurs contre-indications, doivent être exclus de la population cible d'ANTARENE CODEINE :

- la grossesse (au-delà de 24 semaines d'aménorrhée soit 5 mois de grossesse révolus),
- l'allaitement (en dehors d'une prise ponctuelle),
- hypersensibilité à l'ibuprofène ou à l'un des excipients du produit,
- antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles qu'autres AINS, acide acétylsalicylique,
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution,
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- lupus érythémateux disséminé,
- insuffisance respiratoire quel qu'en soit le degré en raison de l'effet dépressur de la codéine sur les centres respiratoires,

En l'absence de données épidémiologiques précises sur la douleur aiguë, cette population cible ne peut être quantifiée de manière précise.

Conclusion

En l'absence de données épidémiologiques précises sur la douleur aiguë, la population cible d'ANTARENE CODEINE ne peut être précisée.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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