

HAUTE AUTORITE DE SANTE - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - AVIS DU 20 mars 2013. Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 5 décembre 2012 a fait l'objet d'une audition le 20 mars 2013 - **KETUM 2,5 POUR CENT, gel – B/1 tube de 60 g (CIP : 333 549-7) - B/1 tube doseur de 60 g (CIP : 344 447-7) - B/1 tube doseur de 120 g (CIP : 344 447-6) - Laboratoires MENARINI France** - kétoprofène – Code ATC : M02AA10 (anti-inflammatoire non stéroïdien topique) – **Motif de l'examen** : renouvellement de l'inscription - **Listes concernées** : Sécurité Sociale (CSS L.162-17) – **Indications concernées** : - traitement symptomatique des tendinites superficielles – traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions - traitement symptomatique des arthroses des petites articulations - traitement symptomatique de la lombalgie aiguë - traitement des veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense. **Votes de la Commission de transparence** : - SMR : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'ensemble des indications de l'AMM (tendinites superficielles, traumatologie bénigne, arthrose des petites articulations, lombalgie et veinites post-sclérothérapie). - ASMR : sans objet – Place dans la stratégie thérapeutique : sans objet – Recommandations : Avis défavorable au maintien de l'inscription de la spécialité KETUM gel sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'ensemble de ses indications. Cet avis s'applique aux génériques de KETUM. **01. Informations administratives et réglementaires** : - Date de l'AMM initiale : 22 janvier 1991 – Liste II – Code ATC : M02AA10 Anti-inflammatoires non stéroïdiens à usage topique, kétoprofène. **02. Contexte** : Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 13/06/2007 (JO du 09/07/2008). **Historique réglementaire** : En décembre 2009, l'Afssaps a décidé de suspendre l'AMM des gels de kétoprofène, estimant que le risque de survenue d'effet indésirable cutané grave en particulier photo-allergique était supérieur au bénéfice attendu (leur efficacité ayant été jugée faible à modérée sur la base des études cliniques versus placebo disponibles)<sup>1</sup>. Une réévaluation du rapport bénéfice/risque de ces spécialités conduite entre 2001 et 2009 avait montré que le risque de réactions de photo-allergie qui avait été identifié dès 1993, persistait malgré les nombreuses mesures prises : modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice à deux reprises, ajout d'un pictogramme sur les conditionnements, envoi d'une lettre aux professionnels de santé en 2003. De plus, un nouvel élément, était apparu lors de cette réévaluation, l'existence d'une allergie associée à l'octocrylène (photoprotecteur, filtre chimique anti-UVA). La décision de suspension avait pris effet le 12 janvier 2010, dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne sollicitée par l'Afssaps compte tenu de la commercialisation de ces spécialités dans de nombreux pays. Le laboratoire MENARINI, exploitant de la spécialité KETUM avait déposé une requête en référé-suspension auprès du conseil d'état à la fin du mois de décembre 2009 afin de contester cette décision. Le conseil d'état a suspendu cette décision autorisant la re-commercialisation des gels de kétoprofène le 26 janvier 2010. En juillet 2010, à l'issue de la procédure de réévaluation européenne<sup>2</sup>, l'EMA a conclu que les réactions de photosensibilité aux médicaments topiques contenant du kétoprofène constituaient des effets indésirables importants mais que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments restait favorable. Le 29 novembre 2010, la Commission Européenne a validé les conclusions de l'EMA concernant le maintien sur le marché des médicaments à usage topique contenant du kétoprofène. Ce maintien s'est accompagné d'une harmonisation européenne des RCP de ces spécialités, en particulier pour les rubriques : - 4.3 Contre-indications, - 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, - 4.8 Effets indésirables. Ainsi, les antécédents de réaction de photosensibilité ont été intégrés dans les contre-indications et la mention d'arrêt de traitement en cas de réaction cutanée après co-application de produits contenant de l'octocrylène a été ajoutée dans les mises en garde et précautions d'emploi (cf annexe modifications du RCP de KETUM). En décembre 2011, l'Afssaps a adressé une nouvelle lettre aux prescripteurs rappelant ses recommandations visant à réduire le risque de photosensibilité : « Les prescripteurs doivent strictement respecter les contre-indications suivantes lorsqu'ils prescrivent un médicament topique contenant du kétoprofène : - Antécédent de réactions de photosensibilité, - Réactions d'hypersensibilité connues telles que des symptômes d'asthme et de rhinite allergique au kétoprofène, au fénofibrate, à l'acide tiaprofénique, à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS, - Antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène, à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, aux écrans anti-UV ou aux parfums, - Antécédent d'allergie à l'un des excipients, - Peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie. Les prescripteurs et les pharmaciens doivent rappeler aux patients l'importance de suivre les mesures préventives contre le risque de photosensibilité au cours d'un traitement par un topique de kétoprofène<sup>3</sup> : - Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même en cas de soleil voilé, ou aux UVA en solarium pendant toute la durée du traitement et deux semaines après son arrêt. – Protéger les zones traitées du soleil par le port d'un vêtement. – Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel. – Ne pas appliquer les gels de kétoprofène sous pansement occlusif. – Arrêter immédiatement le traitement en cas d'apparition d'une réaction cutanée. » La prochaine réévaluation européenne de ces médicaments est prévue en 2013. **03. Indications Thérapeutiques** : « - traitement symptomatique des tendinites superficielles, - traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions, - traitement symptomatique des arthroses des petites articulations, - traitement symptomatique de la lombalgie aiguë. - traitement des veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense. » **04. Posologie** : « Réservé à l'adulte (plus de 15 ans). Voie locale. Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé, sur la région douloureuse ou inflammatoire. Se laver soigneusement et de façon prolongée les mains après utilisation. Tube : Entorses, contusions, veinites post-sclérothérapie en cas de réaction inflammatoire intense : 2 applications par jour de 2 g de gel (soit 5 cm de gel environ) par jour. Tendinites superficielles : 2 applications de 4 g de gel (soit 10 cm de gel environ) par jour. Arthrose des petites articulations : 3 applications de 4 g (soit 10 cm de gel environ) par jour. Lombalgie aiguë : 3 applications de 5 g (soit 12 cm de gel environ) les 3 premiers jours, puis 2 applications de 5 g de gel par jour les 4 jours suivants. Tube doseur : 1 dose = 1,2 g de gel soit 30 mg de kétoprofène. La posologie est de 3 à 12 doses en 2 à 3 applications par jour en fonction des indications : entorses, contusions, veinite post-sclérothérapie en cas de réaction inflammatoire intense : 3 doses par jour. Tendinites superficielles : 6 doses par jour. Arthrose des petites articulations : 9 doses par jour. Lombalgie aiguë : 12 doses par jour les premiers jours puis 8 doses par jour. » **05. Besoin thérapeutique** : Tendinites : la prise en charge des tendinites est locale et combine en premier lieu des séances de kinésithérapie et la prescription d'anti-inflammatoires pour calmer la douleur et réduire l'inflammation. Le repos et la pose d'une orthèse pour protéger l'articulation suffisent habituellement. L'injection intramusculaire d'un

<sup>1</sup> AFSSAPS. Suspension de l'AMM des gels de kétoprofène – lettre aux professionnels de santé. 18 Décembre 2009.

<sup>2</sup> EMA . Assessment report for ketoprofen containing medicinal products (topical formulations). 29/11/2010

<sup>3</sup> Ces recommandations figurent dans le RCP français de tous les gels de kétoprofène depuis 2001, sauf la mention des réactions cutanées apparaissant après co-application de produits contenant de l'octocrylène ajoutée dans les RCP suite à la validation par la Commission européenne de l'avis du Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) de l'EMA.

glucocorticoïde au niveau du traumatisme est parfois pratiquée. La prise en charge chirurgicale est indiquée en cas de rupture tendineuse (rupture du tendon d'Achille, rotulien ou de l'épaule). L'utilisation des AINS est surtout justifiée au stade aigu. Entorses et contusions : dans le traitement de l'entorse bénigne, les topiques à base d'AINS peuvent être actifs sur l'œdème et la douleur. Ils constituent une alternative aux traitements médicamenteux généraux et sont compatibles avec le port d'une attelle amovible. Le paracétamol est l'antalgique systémique de première intention. La supériorité des AINS par rapport aux antalgiques n'est pas prouvée. Leur utilisation doit donc être mesurée et tenir compte du risque d'effets indésirables en fonction du terrain physiopathologique du patient et des thérapeutiques en cours. Arthroses des petites articulations : le traitement de l'arthrose des petites articulations peut être pris en charge par kinésithérapie. Les antalgiques sont utilisés en première intention. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en cure courte, sont réservés aux poussées les plus douloureuses de la maladie. Veinites post-sclérothérapie : le principe de la sclérothérapie est de supprimer les reflux présents dans le réseau veineux superficiel des membres inférieurs. La finalité de la sclérothérapie est d'obtenir, au niveau de l'intima de la veine traitée, une rétraction fibreuse aboutissant en définitive à la suppression de la lumière veineuse. L'injection dans une varice d'un produit chimique, le plus souvent un agent tensioactif, va entraîner une réaction inflammatoire au niveau de la paroi endothéliale de la veine. Le recours aux AINS topiques peut être justifié. Lombalgie : dans les formes aiguës, le paracétamol est le traitement de première intention. Si le paracétamol n'est pas suffisant, un AINS peut être prescrit en 2<sup>ème</sup> intention, seul ou en association avec un antalgique. Dans les formes chroniques, les traitements non pharmacologiques ont un rôle majeur. Le recours aux AINS doit se limiter aux poussées douloureuses qui ne répondent pas au paracétamol et aux autres mesures à visée antalgique. Les AINS doivent être prescrit pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace. **06. Compareurs cliniquement pertinents** : - **06.1 Médicaments** : il s'agit des AINS administrés sous forme topique :

Spécialité	Indication	SMR
Advil 5%, gel Tubes de 60g et de 100g Antarene 5%, gel Tubes de 50g et 100g Dolgit 5%, crème Tube de 50g Ibuprofène	- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusions. - Traitement symptomatique des tendinites. - Traitement symptomatique des arthroses des petites articulations (uniquement pour DOLGIT)	Modéré : Tendinites des membres supérieurs et inférieurs.  Faible : Traumatologie bénigne : entorses, contusions Arthrose douloureuse des doigts et des genoux (uniquement pour DOLGIT)
Flector 1% gel Tubes de 60g Flacon pressurisé de 100g Xenid 1%, gel Tube de 60g Voltarene Emulgel 1%, gel Tube de 50g Flacon pressurisé de 100 ml Diclofénac	- Tendinites des membres supérieurs et inférieurs. - Œdèmes post-opératoires et post-traumatiques. - Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des doigts et des genoux (uniquement pour VOLTARENE EMULGEL)	Modéré : - Tendinites des membres supérieurs et inférieurs. - Œdèmes post-opératoires et post-traumatiques.  Faible : - Arthrose douloureuse des doigts et des genoux.
Geldène 0.5%, gel Tube de 50g Piroxicam	- Traitement symptomatique des tendinites superficielles. - Traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusions	Modéré : - Tendinites des membres supérieurs et inférieurs.  Faible : - Traumatologie bénigne : entorses, contusions
Niflugel 2,5% gel Tube de 60 g Acide niflumique	- Traitement symptomatique des tendinites superficielles. - Traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusions	Modéré : - Tendinites superficielles  Faible : - Traumatologie bénigne : entorses, contusions
Profenid 2.5%, gel Tube de 60g Kétoprofène (arrêt de commercialisation depuis le 31/03/2011)	- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne: entorses, contusions.	<b>Faible</b> : - Traumatologie bénigne : entorses, contusions <b>(fait l'objet d'une demande de réévaluation à l'initiative de la Commission de transparence)</b>

Pour rappel, le SMR des associations fixes topiques DEXTRARINE PHENYLBUTAZONE, CORTISAL et PERCUTALGINE est insuffisant dans l'ensemble de leurs indications. – **06.2 Autres technologies de santé** : sans objet. **Conclusion** : **KETUM 2,5% gel et ses génériques sont les seuls AINS topiques ayant l'ensemble des indications suivantes : traitement symptomatique des tendinites superficielles, des entorses et contusions, de l'arthrose des petites articulations, de la lombalgie aiguë et dans les veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense. La Commission considère que les autres AINS topiques dont les indications et les SMR ont été rappelés dans le tableau ci-dessus constituent les compareurs cliniquement pertinents de KETUM gel.** **07. Informations sur le médicament à l'international** : La spécialité KETUM 2,5% gel est actuellement commercialisée par le laboratoire MENARINI (avec des formulations en excipients et des dénominations qui diffèrent selon les pays) dans tous les pays européens sauf les Pays-Bas (où elle n'a jamais été commercialisée). **0.8 Rappel des précédentes évaluations** : Avis de renouvellement d'inscription : 04 juillet 2007. « Conformément aux avis précédents rendus pour les spécialités de la même classe, le service médical rendu par KETUM 2,5% gel est : - modéré dans le traitement symptomatique des tendinites superficielles – faible dans les arthroses des petites articulations, les entorses, les contusions et les veinites post-

sclérothérapie. Concernant, l'indication traitement symptomatique de la lombalgie aiguë, compte tenu des données disponibles<sup>4</sup>, la commission de la transparence considère que le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est faible. Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M. » **Avis de renouvellement d'inscription** : 17 octobre 2001 « Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M. » **0.9 Analyse des données disponibles : 09.1 Efficacité** – Le laboratoire a fourni : - les résultats de trois méta-analyses (Moore et al 1998, Mason et al 2004 et août 2004) et d'une étude clinique (Patel et al. 1996) ayant été pris en compte lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'EMA en 2010 ; - une méta-analyse (Massey et al 2010) ; - une revue de la littérature (Altman et al. 2011) peu pertinente pour apprécier la quantité d'effet des AINS topiques dans l'arthrose, qui ne sera pas décrite. Moore et al 1998<sup>5</sup> : Cette méta-analyse a inclus 86 études cliniques contrôlées versus placebo ou traitement actif (autre AINS topique ou AINS voie orale), randomisées qui ont évalué l'efficacité et la tolérance des AINS topiques dans la douleur associée à des pathologies traumatiques aiguës (entorses, contusions, traumatismes du sport et des lésions du tissu mou) ou chroniques (rhumatismes chroniques, arthroses). L'efficacité dans les pathologies rhumatismales chroniques, dont l'arthrose a été évaluée à deux semaines de traitement. La supériorité des AINS topiques au placebo en termes de nombre de patients répondeurs défini comme le nombre de patients ayant une réduction de la douleur d'au moins 50% a été mis en évidence dans cette méta-analyse. Tableau 1. Efficacité des AINS topiques vs placebo dans les douleurs traumatiques aiguës et dans les douleurs chroniques – résultats de la méta-analyse MOORE

	Etudes (n)	Patients (n)	Réponse avec placebo (%)	Réponse avec traitement (%)	Bénéfice absolu (%)	Bénéfice Relatif (IC 95%)
Douleurs traumatiques aiguës	37	3 239	39	71	32	1.7 (1.5 à 1.9)
Douleurs rhumatismales chroniques	12	1097	30	65	35	2 (1.5 à 2.7)

Le pourcentage de répondeurs avec le kétoprofène gel a été de 74% versus 36% avec le placebo soit une différence absolue de 38% (bénéfice relatif de 2 [1,5 ; 2,6]) dans les douleurs aiguës. Les résultats du kétoprofène dans la douleur chronique n'ont pas été fournis. Mason et al mai 2004<sup>6</sup> et août 2004<sup>7</sup> : La méta-analyse de mai 2004 a inclus 26 études qui ont évalué l'efficacité et la tolérance des AINS topiques dans des pathologies traumatiques aiguës et celle d'août 2004, 15 études réalisées dans des pathologies chroniques rhumatismales, dont l'arthrose. L'efficacité a été évaluée comme dans la méta-analyse de Moore. Les résultats spécifiques du kétoprofène n'ont été fournis que dans la méta-analyse de mai 2004 ; le pourcentage de répondeurs avec le kétoprofène gel a été de 77,77% versus 39,45% avec le placebo soit une différence absolue de 38,32% (bénéfice relatif de 2,1 [1,7 ; 2,5]). Tableau 2. Efficacité des AINS topiques vs placebo dans les douleurs traumatiques aiguës et dans les douleurs chroniques – résultats des méta-analyses Mason

	Etudes (n)	Patients (n)	Réponse avec placebo (%)	Réponse avec traitement (%)	Bénéfice absolu (%)	Bénéfice Relatif (IC 95%)
Douleurs traumatiques aiguës (mai 2004)	26	2853	39	65	26	1.6 (1.4 à 1.7)
Douleurs rhumatismales chroniques (août 2004)	14	1051	26	48	22	1.9 (1.7 à 2)

Les résultats de ces 3 méta-analyses ont montré la supériorité des AINS topiques dont le kétoprofène au placebo. Etude Patel et al. 1996<sup>8</sup> : Cette étude clinique ouverte, randomisée a évalué l'efficacité du kétoprofène gel (2,5%), du piroxicam gel (0,5%), et du diclofénac gel (1%) administrés trois fois par jour pendant 5 jours chez des patients ayant une pathologie traumatique aiguë. L'investigateur a jugé que la douleur était significativement améliorée dans : - 74% des cas avec le kétoprofène gel, - 71% des cas avec le diclofénac gel, - 65% des cas avec le piroxicam gel. Compte tenu de sa méthodologie et de ses critères de jugement, cette étude ne permet pas de tirer de conclusion sur l'efficacité relative des AINS topiques. Parmi les nouvelles données fournies par le laboratoire depuis la réévaluation par l'EMA : - une méta-analyse Cochrane (Massey et al 2010)<sup>9</sup> : cette méta-analyse a inclus 47 études randomisées, double-aveugle ayant évalué l'efficacité des AINS topiques versus placebo ou traitement actif dans les douleurs aiguës résultant notamment d'entorses. La proportion de patients répondeurs (soulagement de la douleur de 50%) a été de 65% [31-100] avec les AINS topiques vers 43% [8-83] avec le placebo, soit un bénéfice absolu de 22% et un bénéfice relatif de 1,5 [1,4 à 1,6]. La proportion de patients répondeurs avec le kétoprofène a été de 73% [57-89] versus 47% [17-73] avec le placebo, soit un bénéfice absolu de 26% et un bénéfice relatif de 1,6 [1,4 à 1,8]. **09.2 Tolérance/Effets indésirables** : Des enquêtes nationales de pharmacovigilance menée dès 1993 (année de commercialisation de Ketum gel) ont mis en évidence des cas de photoallergie graves survenus avec les formes topiques de kétoprofène. L'enquête couvrant la période du 01/03/1993 au 31/08/95 a mis en évidence un taux de notifications d'effets indésirables (EI) cutanés de 0,023/1000 soit 1 effet cutané pour 42 800 patients traités (cas recueillis par les CRPV). Sur la période du 31/08/1995 au 31/08/96, le taux de notifications a été de 0,020/1000 soit 1 effet cutané

<sup>4</sup> Ph. Brissaud, A. Grassiet. Lombalgies aiguës discales. Synoviales 1995

<sup>5</sup> Moore et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 1998;316:333-8

<sup>6</sup> Mason et al. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. BMC Fam Pract 2004; 5:10.

<sup>7</sup> Mason et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: review and meta-analysis. BMC Musculoskel Dis 2004;5: 28.

<sup>8</sup> Patel et al. Comparison of ketoprofen, piroxicam, and diclofenac gels in the treatment of acute soft-tissue injury in general practice. Clin Ther 1996; 18(3): 497-507.

<sup>9</sup> Massey et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. Cochrane Database Sys Rev 2010; 6: CD007402

pour 49 235 patients traités (cas recueillis par les CRPV) et sur la période du 01/09/96 au 31/08/2000, le taux de notifications a été de 0,028/1000 soit 1 effet cutané pour 35 005 patients traités (cas recueillis par les CRPV et le laboratoire Menarini France). Au cours de la période 2001-2009 (période de l'évaluation française de rapport bénéfice/risque), 467 EI (55%) ont été rapportés avec le kétoprofène gel dont 386 EI cutanés (83%). Parmi ces EI cutanés, 257 ont été graves. Dans 5% des cas, l'utilisation d'un pansement occlusif a été rapportée en dépit de la précaution d'emploi « Ne pas appliquer les gels de kétoprofène sous pansement occlusif ». La majorité des patients a guéri sans séquelle. La photoallergie a représenté 44% (169) des EI cutanés et 66% (112) des EI cutanés graves. Cet EI bien que rare pouvait être grave conduisant à une hospitalisation ou un arrêt de travail. Une exposition solaire a été rapportée comme facteur favorisant dans la majorité des cas. Dans 153 cas (90%), la guérison a été obtenue sans séquelle après un traitement par corticoïdes par voie générale et/ou locale. Selon les données fournies par les titulaires d'AMM de kétoprofène gel dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'EMA, 2 248 EI dont 1731 cutanés ont été rapportés depuis la mise sur le marché des différentes spécialités. Les réactions de photosensibilité ont représenté 29% des EI cutanés soit 506 cas. Dans 53 à 70% des cas les EI cutanés ont été rapportés pendant la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement. L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1<sup>er</sup> août 2010 au 30 septembre 2011 a permis d'estimer le nombre de patients traités par KETUM gel en France à 1 501 481 patients. Au total, au cours de cette période, 62 observations correspondant à 112 EI ont été notifiés dont 48 observations considérées comme graves correspondant à 89 EI graves. Les EI cutanés ont été notifiés chez 38 patients (61 EI) soit 1 cas grave cutané pour 39 513 patients traités. L'incidence de la photo-allergie a été de  $1,8 \cdot 10^{-5}$  (27 cas pour 1 501 481 patients traités). Entre le 1<sup>er</sup> octobre 2011 et le 30 septembre 2012, 7 cas de photoallergie ont été observés pour 1 045 126 patients traités (incidence  $0,7 \cdot 10^{-5}$ ). **A ce jour, selon les données de l'ANSM, un tel signal de pharmacovigilance n'a pas été observé en France avec les autres AINS utilisés par voie topique.**

**09.3 Résumé et discussion :** Les données fournies dans le cadre de la demande de renouvellement de l'inscription de la spécialité KETUM 2,5% gel (kétoprofène) sur la liste des spécialités remboursables ont montré que son efficacité dans le traitement de la douleur associée à des pathologies traumatiques aiguës ou des pathologies chroniques était modérée voire faible versus placebo. Or, dans ce contexte, l'objectif thérapeutique est de traiter la douleur le plus efficacement possible et sur des courtes durées. Les données de pharmacovigilance ont fait apparaître des notifications d'EI cutanés persistantes malgré les mesures de minimisation du risque (renforcement des contre-indications et mises en garde, ajout d'un pictogramme, lettres aux prescripteurs) prises par l'ANSM à plusieurs reprises. Le risque de photosensibilisation identifié (bien que de fréquence rare) semble prépondérant avec le gel de kétoprofène (Rapport d'évaluation de l'ANSM, étude de cas<sup>10</sup>). Aucun signal de pharmacovigilance n'a été rapporté avec les autres AINS topiques disponibles (y compris le diclofénac sous forme topique qui constitue le principe actif le plus prescrit<sup>11</sup>, ibuprofène...) qui de ce fait constituent des alternatives avec un meilleur profil de tolérance cutané.

**09.4 Données d'utilisation/de prescription :** Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2012), KETUM gel (toutes présentations confondues) a fait l'objet de 786 000 prescriptions. Il s'agit du gel de kétoprofène le plus prescrit (KETUM représente 83% des prescriptions). La posologie moyenne a été de 3,7 applications par jour, et la durée moyenne de prescription de 21,4 jours. Les ventes de KETUM gel sont en décroissance :

	2009	2010	2011	2012 (janvier à septembre)
Nombre de tubes vendus en ville Source : GERS	3 092 559	2 259 515	1 741 408	1 100 551

**010 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique :** Compte tenu de - du besoin de thérapeutiques les plus efficaces sur de courtes durées pour la prise en charge de la douleur dans les pathologies concernées, - d'une efficacité faible à modérée démontrée principalement versus placebo, - du risque d'effet indésirable cutané grave (photo-allergie) qui persiste, - et de l'existence d'alternatives (autres AINS topiques) pour lesquelles un tel signal de pharmacovigilance n'a pas été rapporté, la Commission de la transparence considère que la spécialité KETUM gel n'a pas de place dans la prise en charge des tendinites superficielles, entorses et contusions, arthroses des petites articulations, veinites post-sclérothérapie et lombalgies.

**011 Conclusions de la Commission :** **Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent sont modifiées comme suit :**

**011.1 Service Médical Rendu : Les tendinites superficielles :** les tendinopathies sont responsables d'une douleur et d'une gêne fonctionnelle plus ou moins marquée. La spécialité KETUM gel entre selon son indication AMM dans le cadre d'un traitement local à visée symptomatique. Compte tenu de - du besoin de thérapeutiques les plus efficaces sur de courtes durées pour la prise en charge de la douleur dans cette pathologie, - d'une efficacité similaire à celle des autres AINS topiques et qui est au mieux modérée voire faible versus placebo, - d'un risque cutané en particulier de photo-allergie grave qui persiste malgré les mesures prises par l'ANSM, la Commission de la transparence considère que le rapport efficacité/effets indésirables de KETUM gel est inférieur à celui des autres AINS topiques disponibles avec lesquels aucun signal de photoallergie n'a été mis en évidence. Il existe des alternatives thérapeutiques notamment d'autres AINS topiques pour lesquels il n'y a pas de signal de pharmacovigilance en termes de réactions cutanées graves en particulier photoallergique (diclofénac, ibuprofène...). La spécialité KETUM gel n'a donc pas de place dans la prise en charge des tendinites. Cette spécialité n'a pas d'intérêt pour la santé publique. **En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KETUM 2,5% gel dans le traitement symptomatique des tendinites superficielles est, au regard des alternatives thérapeutiques, insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.**

**Traumatologie bénigne : entorses et contusions :** La plupart des entorses sont des lésions traumatiques bénignes, d'évolution rapidement favorable mais qui peuvent être très douloureuses. La spécialité KETUM gel entre selon son indication AMM dans le cadre d'un traitement local à visée symptomatique. Compte tenu de - du besoin de thérapeutiques les plus efficaces sur de courtes durées pour la prise en charge de la douleur dans cette pathologie, - d'une efficacité similaire à celle des autres AINS topiques et qui est au mieux modérée voire faible versus placebo, - d'un risque cutané en particulier de photo-allergie grave qui persiste malgré les mesures prises par l'ANSM, la Commission de la transparence considère que le rapport efficacité/effets indésirables de KETUM gel est inférieur à celui des autres AINS topiques disponibles avec lesquels aucun signal de photoallergie n'a été mis en évidence. Il existe des alternatives thérapeutiques notamment d'autres AINS topiques pour lesquels il n'y a pas de signal de pharmacovigilance en termes de réactions

<sup>10</sup> Ruth L DIAZ et al. Greater allergenicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use. Contact Dermatitis 2006; 54 : 239-243.

<sup>11</sup> Plus de 15 millions d'unités vendues en 2011 en ville pour les spécialités VOLTARENE EMULGEL (plus 9 millions pour cette spécialité) et FLECTOR versus environ 1 700 000 unités de KETUM gel.

cutanées graves en particulier photoallergique (diclofénac, ibuprofène...). La spécialité KETUM gel n'a donc pas de place dans la prise en charge des entorses et des contusions. Cette spécialité n'a pas d'intérêt pour la santé publique. **En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KETUM 2,5% gel dans le traitement symptomatique en traumatologie bénigne (entorses et contusions) est, au regard des alternatives thérapeutiques, insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.**

**Arthrose des petites articulations** : L'arthrose des petites articulations peut être handicapante et entraîner une dégradation de la qualité de vie. La spécialité KETUM gel entre selon son indication AMM dans le cadre d'un traitement local à visée symptomatique. Compte tenu : - du besoin de thérapeutiques les plus efficaces sur de courtes durées pour la prise en charge de la douleur dans cette pathologie, - d'une efficacité similaire à celle des autres AINS topiques et qui est au mieux modérée voire faible versus placebo, - d'un risque cutané en particulier de photo-allergie grave qui persiste malgré les mesures prises par l'ANSM, la Commission de la transparence considère que le rapport efficacité/effets indésirables de KETUM gel est inférieur à celui des autres AINS topiques disponibles avec lesquels aucun signal de photoallergie n'a été mis en évidence. Il existe des alternatives thérapeutiques notamment d'autres AINS topiques pour lesquels il n'y a pas de signal de pharmacovigilance en termes de réactions cutanées graves en particulier photoallergique (diclofénac, ibuprofène...). La spécialité KETUM gel n'a donc pas de place dans la prise en charge de l'arthrose des petites articulations. Cette spécialité n'a pas d'intérêt pour la santé publique. **En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KETUM 2,5% gel dans le traitement symptomatique de l'arthrose des petites articulations est, au regard des alternatives thérapeutiques, insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.**

**Veinites post-sclérodémie** : Les veinites post-sclérodémie peuvent être responsables d'une douleur et d'une gêne fonctionnelle plus ou moins marquée. La spécialité KETUM gel entre selon son indication AMM dans le cadre d'un traitement local à visée symptomatique. Compte tenu : - du besoin de thérapeutiques les plus efficaces sur de courtes durées pour la prise en charge de la douleur dans cette pathologie, - d'une efficacité similaire à celle des autres AINS topiques et qui est au mieux modérée voire faible versus placebo, - d'un risque cutané en particulier de photo-allergie grave qui persiste malgré les mesures prises par l'ANSM, la Commission de la transparence considère que le rapport efficacité/effets indésirables de KETUM gel est inférieur à celui des autres AINS topiques disponibles avec lesquels aucun signal de photoallergie n'a été mis en évidence. Il existe des alternatives thérapeutiques notamment d'autres AINS topiques pour lesquels il n'y a pas de signal de pharmacovigilance en termes de réactions cutanées graves en particulier photoallergique (diclofénac, ibuprofène...). La spécialité KETUM gel n'a donc pas de place dans la prise en charge des veinites post-sclérodémie. Cette spécialité n'a pas d'intérêt pour la santé publique. **En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KETUM 2,5% gel dans le traitement symptomatique des veinites post-sclérodémie est, au regard des alternatives thérapeutiques, insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.**

**Lombalgie aiguë**<sup>12</sup> : La lombalgie aiguë commune est une affection bénigne spontanément résolutive chez la plupart des patients. Elle évolue parfois vers une forme chronique, potentiellement invalidante. La spécialité KETUM gel entre selon son indication AMM dans le cadre d'un traitement local à visée symptomatique. Compte tenu : - du besoin de thérapeutiques les plus efficaces sur de courtes durées pour la prise en charge de la douleur dans cette pathologie, - d'une efficacité au mieux modérée voire faible versus placebo, - d'un risque cutané en particulier de photo-allergie grave qui persiste malgré les mesures prises par l'ANSM, la Commission de la transparence considère que le rapport efficacité/effets indésirables de KETUM gel est inférieur à celui des alternatives thérapeutiques disponibles (cf. paragraphe 5). Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses (cf. paragraphe 5). La spécialité KETUM gel n'a donc pas de place dans la prise en charge de la lombalgie aiguë. Cette spécialité n'a pas d'intérêt pour la santé publique. **En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KETUM 2,5% gel dans le traitement symptomatique de la lombalgie aiguë est, au regard des alternatives thérapeutiques, insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.**

– 011.2 Amélioration du service médical rendu : sans objet. – 011.3 Population cible : sans objet. **012 Recommandations de la Commission** : La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription de la spécialité KETUM gel sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'ensemble des indications de l'AMM. Cet avis s'applique aux génériques de KETUM gel inscrits sur la liste des spécialités remboursables. La Commission décide de réévaluer PROFENID gel, autre spécialité topique à base de kétoprofène.

---

<sup>12</sup> KETUM gel est le seul AINS topique ayant cette indication.