

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ  
**FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BESANÇON**  
PLACE SAINT-JACQUES - 25030 BESANÇON CEDEX - TÉLÉCOPIE : 03.81.66.55.29

ANNÉE 2005 – N° 25-05-17

**SUIVI DE LANCEMENT D'UN NOUVEL ANTALGIQUE DE PALIER II :  
ASSOCIATION FIXE DE PARACÉTAMOL-TRAMADOL**

## **THÈSE**

présentée et soutenue publiquement

le : 10 juin 2005

pour obtenir le diplôme d'État de

## **DOCTEUR EN PHARMACIE**

### **PAR**

Thomas ANTOINE

Né le 25 décembre 1978 à Besançon (Doubs)

Directeur de Thèse :	Madame Joëlle MILLET	Professeur
Président :	Madame Joëlle MILLET	Professeur
Juges :	Madame Céline DEMOUGEOT	Maître de Conférences
	Monsieur Jérôme GALMICHE	Docteur en Pharmacie



UNIVERSITE DE FRANCHE-COMTE  
UFR DES SCIENCES MEDICALES ET PHARMACEUTIQUES

---

**DOYEN**

**Professeur Hugues BITTARD**

**ASSESEURS MEDECINE**

Professeur Daniel **SECHTER**

Professeur Xavier **PIVOT**

Professeur Patrick **GARBUIO**

Professeur Emmanuel **SAMAIN**

Professeur Daniel **WENDLING**

Monsieur Hatem **BOULAHDOUR**

**ASSESEURS PHARMACIE**

Professeur Yves **GUILLAUME**

Professeur M-Christine **WORONOFF-LEMSI**

Professeur Estelle **SEILLES**

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

Mme Sandrine **BOQUESTAL**

---

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Paul **LAUGIER**

Recteur Pierre **MAGNIN**

Professeur Louis **COTTE**

Professeur Jacques **BERTHELAY**

Professeur Pierre **GRANDMOTTET**

Professeur Gabriel **CAMELOT**

Professeur Dominique **FELLMANN**

**DIRECTEURS HONORAIRES DE L'UERBEM**

Professeur Claude **BUGNON**

Professeur Jean-Pierre **MAURAT**

Professeur André **PETERS**

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Professeur Jean-Pierre **CARBILLET**

Professeur Paul **GILLE**

Professeur Michel **GILLET**

Professeur Christiane **GUINCHARD**

Professeur Michel **GUIDET**

Professeur Alain **NEIDHARDT**

Professeur Michel **LAB**

Professeur Michel **ONIMUS**

Professeur André **OPPERMANN**

Professeur Gérard **PAGEAUT**

Professeur Jacques **PANOUSE**

Professeur André **ROTH**

Professeur Raoul **STEIMLE**

Professeur Christiane **TEYSSIER-COTTE**

Professeur Francis **WEILL**

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Docteur Thérèse **BARALE**

Docteur Yvette **BECHTEL**

Madame Nicole **CARDOT**

Docteur Monique **NEIDHARDT**

Docteur Robert **LENYS**

# MEDECINE

## PROFESSEURS

M. Hubert	<b>ALLEMAND</b>	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
M. Didier	<b>AUBERT</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M. François	<b>AUBIN</b>	DERMATOLOGIE
M. Jean-Pierre	<b>BASSAND</b>	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES
Mme Yvette	<b>BERNARD</b>	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES
M. Hugues	<b>BITTARD</b>	UROLOGIE
M. Paul	<b>BIZOUARD</b>	PEDOPSYCHIATRIE
Mme Annie	<b>BOILLOT</b>	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
M. Jean-François	<b>BONNEVILLE</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
M. Jean-François	<b>BOSSET</b>	RADIOTHERAPIE
M. Jean-Luc	<b>BRESSON</b>	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M. Gabriel	<b>CAMELOT</b>	CHIRURGIE VASCULAIRE
M. Gilles	<b>CAPELLIER</b>	REANIMATION MEDICALE
M. Franck	<b>CARBONNEL</b>	GASTROENTEROLOGIE
M. Jean-Claude	<b>CARDOT</b>	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
M. Jean-Marc	<b>CHALOPIN</b>	NEPHROLOGIE
M. Jean-Claude	<b>CHOBAUT</b>	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M. Sidney	<b>CHOCRON</b>	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M. Jean-Luc	<b>CHOPARD</b>	MÉDECINE LÉGALE
M. Joël	<b>COMBE</b>	CHIRURGIE VASCULAIRE
M. Alain	<b>CZORNY</b>	NEUROCHIRURGIE
M. Jean-Charles	<b>DALPHIN</b>	PNEUMOLOGIE
M. Benoît	<b>DE BILLY</b>	CHIRURGIE INFANTILE
M. Bernard	<b>DELBOSC</b>	OPHTALMOLOGIE
M. Alain	<b>DEPIERRE</b>	PNEUMOLOGIE
M. Gilles	<b>DUMOULIN</b>	PHYSIOLOGIE
M. Jean-Louis	<b>DUPOND</b>	MEDECINE INTERNE
M. Joseph	<b>ETIEVENT</b>	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M. Dominique	<b>FELLMANN</b>	HISTOLOGIE ET CYTOLOGIE
M. Patrick	<b>GARBUIO</b>	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M. Jean – Pierre	<b>GAUME</b>	MEDECINE GENERALE
Mme Solange	<b>HADNI-BRESSON</b>	HÉPATOLOGIE
M. Georges	<b>HERBEIN</b>	VIROLOGIE
M. Patrick	<b>HERVÉ</b>	HÉMATOLOGIE
M. Bruno	<b>HEYD</b>	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M. Bruno	<b>HOEN</b>	MALADIES INFECTIEUSES
M. Philippe	<b>HUMBERT</b>	DERMATO-VENERELOGIE
Mme Bernadette	<b>KANTELIP</b>	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
M. Jean-Pierre	<b>KANTELIP</b>	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
M. Bruno	<b>KASTLER</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
M. René	<b>LAURENT</b>	DERMATO-VENERELOGIE
M. Robert	<b>MAILLET</b>	GYNECOLOGIE ET OBSTETRIQUE
M. Georges	<b>MANTION</b>	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M. Jacques	<b>MASSOL</b>	THERAPEUTIQUE

M. Alain	<b>MENGET</b>	PEDIATRIE
M. Jean-Philippe	<b>MIGUET</b>	HEPATOLOGIE
M. Guy	<b>MONNIER</b>	ANATOMIE
M. Michel	<b>MONTARD</b>	OPHTALMOLOGIE
Mme Christiane	<b>MOUGIN</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M. Thierry	<b>MOULIN</b>	NEUROLOGIE
M. Georges	<b>NARBONI</b>	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
M. Bernard	<b>PARATTE</b>	MEDECINE PHYSIQUE
M. Renaud	<b>PIARROUX</b>	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
M. Xavier	<b>PIVOT</b>	ONCOLOGIE FONDAMENTALE
M. Patrick	<b>PLESIAT</b>	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
M. Jacques	<b>REGNARD</b>	PHYSIOLOGIE
M. Bernard	<b>RICBOURG</b>	STOMATOLOGIE ET CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
M. Christophe	<b>ROUX</b>	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M. Lucien	<b>RUMBACH</b>	NEUROLOGIE
M. Yves	<b>SAINT-HILLIER</b>	NEPHROLOGIE
M Emmanuel	<b>SAMAIN</b>	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
M. François	<b>SCHIELE</b>	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES
M. Daniel	<b>SECHTER</b>	PSYCHIATRIE D'ADULTES
M. Pierre	<b>TIBERGHEN</b>	IMMUNOLOGIE
M. Yves	<b>TROPET</b>	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTIVE ET ESTHETIQUE
M. Jean-François	<b>VIEL</b>	BIostatistiques et Informatique Médicale
M. Daniel	<b>WENDLING</b>	RHUMATOLOGIE

### PROFESSEURS ÉMERITES

M. François	<b>BARALE</b>	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
M Pierre	<b>BECHTEL</b>	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme Suzanne	<b>BERTHELAY</b>	PHYSIOLOGIE
M. Roland	<b>BIDET</b>	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
M. Michel	<b>BITTARD</b>	UROLOGIE
M. Claude	<b>BUGNON</b>	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, CYTOGENETIQUE
M. Pierre	<b>CARAYON</b>	GASTROENTEROLOGIE
M. Claude	<b>COLETTE</b>	GYNECOLOGIE ET OBSTETRIQUE
M Henry	<b>DUVERNOY</b>	ANATOMIE
M. Pierre	<b>GRANDMOTTET</b>	THERAPEUTIQUE
M. Jean-Charles	<b>HENRY</b>	BIOCHIMIE
M. Robert	<b>LECONTE DES FLORIS</b>	HEMATOLOGIE
M. Pierre	<b>MAGNIN</b>	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
M. Jean-Pierre	<b>MAURAT</b>	CARDIOLOGIE

M. Yvon	<b>MICHEL-BRIAND</b>	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
M. André	<b>RAFFI</b>	PEDIATRIE
M. Philippe	<b>VICHARD</b>	TRAUMATOLOGIE
Mme Dominique	<b>VUITTON</b>	IMMUNOLOGIE

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mme Martine	<b>BENEDINI</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
Mme Annie-Claude	<b>BIDET</b>	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
Mme Malika	<b>BOUHADDI</b>	PHYSIOLOGIE
M. Hatem	<b>BOULAHDOUR</b>	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
Mlle Marie-Claire	<b>CLAVEQUIN</b>	HISTOLOGIE ET CYTOLOGIE
M. Alain	<b>COAQUETTE</b>	VIROLOGIE
M. Benoît	<b>CYPRIANI</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. Siamak	<b>DAVANI</b>	PHARMACOLOGIE
M. Alain	<b>DEVEVEY</b>	PSYCHOLOGIE
M François	<b>DUMEL</b>	MÉDECINE GENERALE
Mme Françoise	<b>GAYET</b>	MEDECINE GENERALE
M. Roger	<b>GIBEY</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
Mme Andrée	<b>GOUGET</b>	HISTOLOGIE ET CYTOLOGIE
Mme Maryse	<b>HADJIYASSEMIS</b>	HISTOLOGIE ET CYTOLOGIE
M. Emmanuel	<b>HAFFEN</b>	PSYCHIATRIE D' ADULTE
M. Didier	<b>HOCQUET</b>	BACTERIOLOGIE
M Frédéric	<b>MAUNY</b>	BIostatistiques
Mme Laurence	<b>MILLON</b>	PARASITOLOGIE
Mme Elisabeth	<b>MONNET</b>	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
M. Christian	<b>MOUSSARD</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
M Patrice	<b>MURET</b>	PHARMACOLOGIE
M. Uyen	<b>NGUYEN NHU</b>	PHYSIOLOGIE
M. Alfred	<b>PENFORNIS</b>	THÉRAPEUTIQUE
M Jean-Luc	<b>PRETET</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
Mme Evelyne	<b>RACADOT</b>	HEMATOLOGIE
Mme Elisabeth	<b>RANFAING</b>	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
M. Daniel	<b>TALON</b>	BACTERIOLOGIE, HYGIENE
M. Laurent	<b>TATU</b>	ANATOMIE
M. Fabrice	<b>VUILLIER</b>	ANATOMIE
M. Jean-Pierre	<b>WOLF</b>	PHYSIOLOGIE

# PHARMACIE

## PROFESSEURS

M. Michel	<b>BAUD</b>	BIOPHYSIQUE ET INFORMATIQUE
M. Alain	<b>BERTHELOT</b>	PHYSIOLOGIE
Mme Françoise	<b>BEVALOT</b>	PHARMACOGNOSIE
M. Jean-Pierre	<b>CHAUMONT</b>	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
M. Yves	<b>GUILLAUME</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
M. Alain	<b>JACQUESON</b>	TOXICOLOGIE
M. Dominique	<b>MEILLET</b>	PARASITOLOGIE
Mme Mariette	<b>MERCIER</b>	BIOMATHEMATIQUES ET BIOSTATISTIQUES
Mme Joëlle	<b>MILLET</b>	PHARMACIE GALENIQUE
Mme Lysiane	<b>RICHERT</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M. Jean-François	<b>ROBERT</b>	CHIMIE ORGANIQUE, CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. Bernard	<b>REFOUVELET</b>	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
M. Philippe	<b>SAAS</b>	IMMUNOLOGIE
Mme Estelle	<b>SEILLES</b>	IMMUNOLOGIE (BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE)
Mme Marie-Christine	<b>WORONOFF-LEMSI</b>	PHARMACIE CLINIQUE
M. Alain	<b>XICLUNA</b>	CHIMIE ORGANIQUE, CHIMIE THERAPEUTIQUE

## MAITRES DE CONFERENCES

M. Laurent	<b>BERMONT</b>	BIOCHIMIE
M. Eric	<b>CAVALLI</b>	CHIMIE PHYSIQUE ET MINERALE
M. Jean-Patrick	<b>DASPET</b>	BIOPHYSIQUE ET INFORMATIQUE
Mme Céline	<b>DEMOUGEOT</b>	PHYSIOLOGIE
Mme Sylvie	<b>DEVAUX</b>	PHYSIOLOGIE
Mme Corinne	<b>GIRARD</b>	PHARMACOGNOSIE
M. Lhassanne	<b>ISMAILI</b>	CHIMIE ORGANIQUE
M. Safwat	<b>MAKKI</b>	PHARMACIE GALENIQUE
Mme Myriam	<b>MATOGA</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
M. Jean-Louis	<b>MOZER</b>	BIOCHIMIE
M. Frédéric	<b>MUYARD</b>	PHARMACOGNOSIE
Mme Laurence	<b>NICOD</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
M. Yann	<b>PELLEQUER</b>	PHARMACIE GALENIQUE
Mme Nathalie	<b>RETEL</b>	BIOMATHEMATIQUES ET BIOSTATISTIQUES
Mme Marianne	<b>SANDOZ</b>	PHARMACODYNAMIE
M. Tong	<b>TRUONG THANH</b>	CHIMIE ANALYTIQUE

## PROFESSEUR AGREGE DU SECOND DEGRE, PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL

Mme Sandra	<b>CHAVIN</b>	ANGLAIS
Mme Nicole	<b>AVIS</b>	PHARMACIE
Mme Frédérique	<b>ROUSSEY</b>	ANGLAIS



UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ  
**FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BESANÇON**  
PLACE SAINT-JACQUES - 25030 BESANÇON CEDEX - TÉLÉCOPIE : 03.81.66.55.29

ANNÉE 2005 – N° 25-05-17

**SUIVI DE LANCEMENT D'UN NOUVEL ANTALGIQUE DE PALIER II :  
ASSOCIATION FIXE DE PARACÉTAMOL-TRAMADOL**

## **THÈSE**

présentée et soutenue publiquement

le : 10 juin 2005

pour obtenir le diplôme d'État de

## **DOCTEUR EN PHARMACIE**

### **PAR**

Thomas ANTOINE

Né le 25 décembre 1978 à Besançon (Doubs)

Directeur de Thèse :	Madame Joëlle MILLET	Professeur
Président :	Madame Joëlle MILLET	Professeur
Juges :	Madame Céline DEMOUGEOT	Maître de Conférences
	Monsieur Jérôme GALMICHE	Docteur en Pharmacie



## **A MON PRÉSIDENT ET DIRECTEUR DE THÈSE**

**Madame J. MILLET**

**Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Pharmacie de Besançon**

Vous m'avez fait l'honneur de présider et diriger ma thèse.

J'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement au cours de mes études.

Veillez accepter mes remerciements les plus chaleureux et le témoignage de mon profond respect.



## **A MES JUGES**

**Madame C. DEMOUGEOT**

**Maître de conférence de Physiologie à la Faculté de Pharmacie de Besançon**

Je vous remercie vivement de l'intérêt porté à mon travail.

Vous me faites l'honneur et le privilège de juger cette thèse.

Veillez accepter mes plus vifs remerciements.

**Monsieur J. GALMICHE**

**Pharmacien Assurance Qualité**

Vous avez accepté avec beaucoup de gentillesse de juger mon travail.

Vous me faites l'honneur et le privilège de juger cette thèse.

Veillez accepter mes plus vifs remerciements.



**A MES PARENTS ,**

**A MA FAMILLE ,**

**A MES AMIS.**



# Sommaire

**Introduction**

**Partie I : Données Pharmacologiques**

**Partie II : Données Marketing**

**Conclusion**

Annexes

Bibliographie

Table des matières

Répertoire de tableaux

Répertoire des figures

Répertoire des annexes



## Introduction

L'association de deux Principes Actifs permet en générale, grâce à une action synergique, de diminuer le dosage de chacune des deux molécules au sein de cette association, limitant ainsi le risque d'apparition d'effets indésirables pour la même efficacité avec chacun des deux Principes Actifs pris séparément.

Ainsi, dans le domaine de l'Antalgie, en particulier dans le traitement des douleurs modérées à sévères, cette pratique est fréquente. En effet, les deux classes les plus vendues d'antalgiques dits de palier II, sont constituées pour l'une de l'association de paracétamol et de dextropropoxyphène, et pour l'autre de l'association de paracétamol et de codéïne.

Aussi, est apparue sur le marché, depuis le mois de mai 2003, une nouvelle association antalgique constituée de paracétamol, une fois n'est pas coutume, dosé à 325 mg et de tramadol dosé à 37,5 mg. Cette association est co-marketée par deux Laboratoires Pharmaceutiques ayant une grande expérience du marché des antalgiques de palier II : le laboratoire AVENTIS qui commercialise l'association sous le nom de Ixprim<sup>®</sup> et le laboratoire Grünenthal qui la commercialise sous le nom de Zaldiar<sup>®</sup>.

Un an après son lancement par l'Unité Opérationnelle Rhumatologie/Gastrologie/Antalgie d'AVENTIS Pharma, Ixprim<sup>®</sup> a rapidement su se faire un nom sur le marché des antalgiques de palier II, mais il apparaît néanmoins que la communication autour du produit a été mal perçue par certains médecins notamment en terme de positionnement et que les médecins, bien que satisfaits du produit, ne sont pas convaincus au point de le prescrire systématiquement.

Après avoir présenté les propriétés pharmacologiques de l'association paracétamol-tramadol, en particulier démontré son efficacité antalgique et sa bonne tolérance, décrit le marché des antalgiques de palier II, notamment analysé les résultats de Ixprim<sup>®</sup> au cours de l'année qui a suivi son lancement, nous nous intéresserons aux études qui ont permis de mettre au point la nouvelle campagne de communication du produit et enfin nous verrons comment les résultats de ces études ont été mis à profit en particulier sur l'élément central de communication d'un produit qui est l'aide de visite destiné aux Visiteurs Médicaux.



## **PARTIE I**

### **Etude Pharmacologique**



# 1 Structures chimiques et mécanismes d'action

## 1.1 Structure chimique

Ixprim<sup>®</sup> est la première association fixe de paracétamol et de chlorhydrate de tramadol.

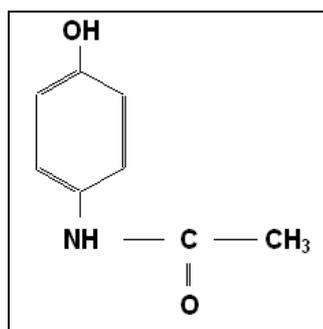


Figure 1 : Structure chimique du paracétamol <sup>(1)</sup>

Le chlorhydrate de tramadol se présente sous forme d'un mélange de deux énantiomères.

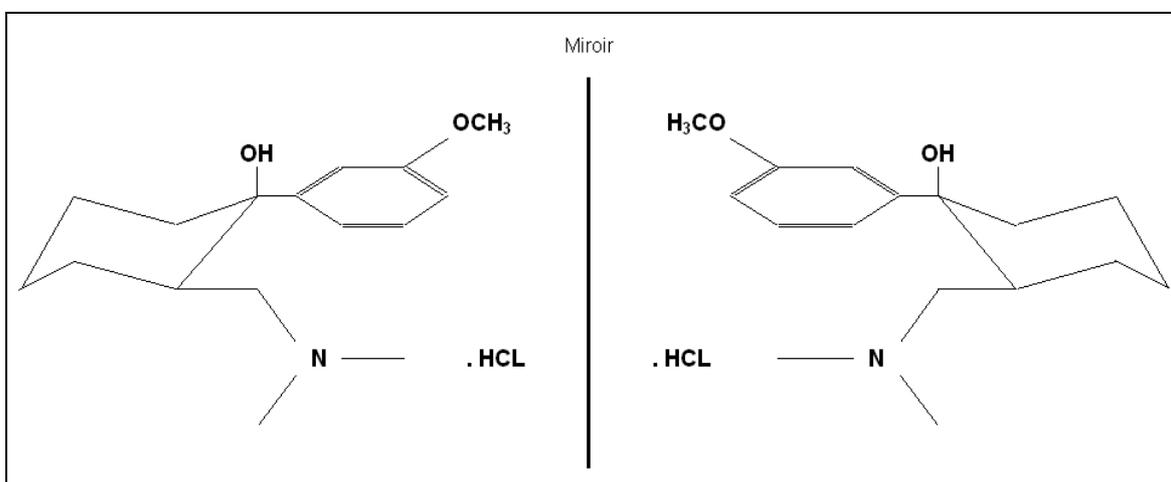


Figure 2 : Structure chimique des deux énantiomères du chlorhydrate de tramadol <sup>(2)</sup>

Le métabolite M1 du tramadol (O-déméthyl tramadol) possède des propriétés antalgiques plus puissantes que la molécule mère. Les concentrations en métabolite M1

sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et sa contribution à l'effet clinique n'est probablement pas modifiée lors d'administrations répétées <sup>(3-5)</sup>.

## **1.2 Mécanismes d'action**

### **1.2.1 Paracétamol : effet périphérique**

Le paracétamol est un antalgique de niveau I selon la classification de l'OMS. Le mécanisme précis de ses propriétés antalgiques reste encore à établir <sup>(5)</sup>. Son action antalgique périphérique est présumée liée à la modulation négative de l'intensité douloureuse (probablement par inhibition de la production des médiateurs périphériques de la douleur) <sup>(4)</sup>. Contrairement aux AINS, le paracétamol n'inhibe pas significativement les prostaglandines et, de ce fait, ne produit pas d'irritation gastro-intestinale et n'empêche pas l'agrégation plaquettaire <sup>(4)</sup>.

Les propriétés antalgiques du paracétamol pourraient également impliquer des actions centrales <sup>(5)</sup>.

### **1.2.2 Tramadol : effets morphiniques et mono-aminergique**

Le chlorhydrate de tramadol est un antalgique de niveau II selon la classification de l'OMS.

C'est un antalgique à double action centrale <sup>(4-5)</sup> :

une action opioïde centrale : c'est un agoniste opioïde faible (action sélective et prédominante sur les récepteurs  $\mu$ )

une action mono-aminergique, par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Les propriétés individuelles et conjointes de ses deux énantiomères expliquent le double mécanisme d'action du tramadol <sup>(6)</sup> :

- l'énantiomère  $\oplus$  a une forte affinité pour les récepteurs  $\mu$  et est un inhibiteur puissant de la recapture synaptique de la sérotonine ;

- l'énantiomère – a une affinité moindre pour les récepteurs  $\mu$  et est un inhibiteur puissant de la recapture synaptique de la noradrénaline (tableau 1).

Composants	Site de recapture des monoamines		Récepteurs opioïdes		
	Noradrénaline	Sérotonine	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Enantiomère +	2,51	0,53	1,3	62,4	54,0
Enantiomère -	0,43	2,35	24,8	213	53,5

*Tableau 1 : Affinité de chacun des énantiomères du tramadol pour les sites de recapture des monoamines et pour les récepteurs opioïdes (Ki en  $\mu$ moles) <sup>(6)</sup>*

Le mécanisme d'action binaire du tramadol peut expliquer sa meilleure tolérance par rapport aux opioïdes classiques avec une moindre incidence d'effets secondaires morphiniques (abus, dépression respiratoire notamment) <sup>(4)</sup>.

### 1.2.3 Ixprim<sup>®</sup> : trois sites d'action antalgique

Associer des antalgiques oraux présentent des avantages comme :

- faciliter la prescription et obtenir une meilleure observance,
- potentialiser les actions antalgiques
- réduire les doses de chaque principe actif et donc l'incidence de leurs effets indésirables, couvrir un large spectre de douleurs.

Dans cette perspective, l'association du paracétamol et du chlorhydrate de tramadol dans un comprimé d'Ixprim<sup>®</sup> se justifie par des mécanismes d'action différents <sup>(7)</sup> dont la combinaison permet d'agir sur plusieurs sites complémentaires, central et périphérique, des voies de la douleur <sup>(4)</sup> (figure 3).

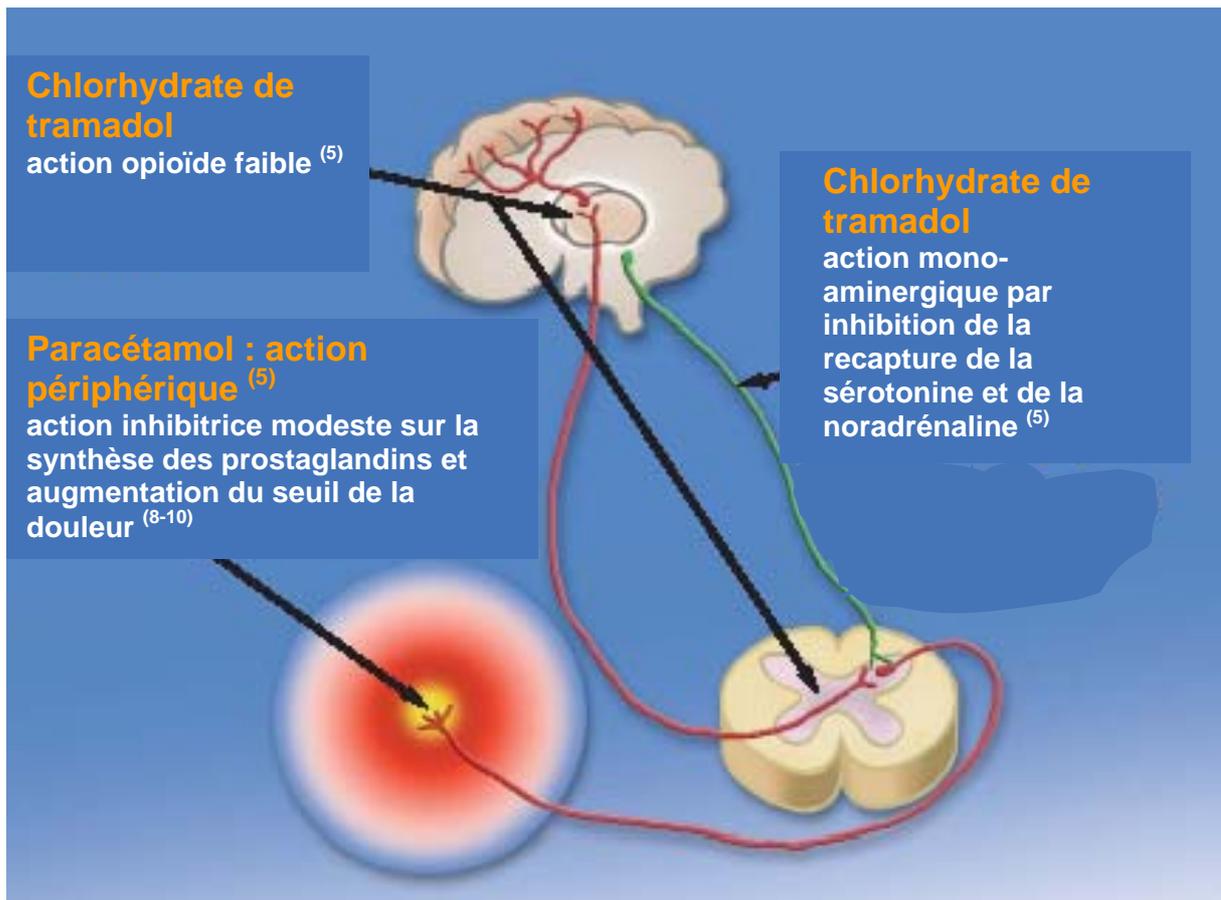


Figure 3 : Les trois sites d'action d'Ixprim<sup>®</sup> (5, 8-10)

## 2 Données pharmaceutiques

### 2.1 Principes actifs

#### 2.1.1 Paracétamol

Dénomination chimique : [N-acétyl-p-aminophénol]

Formule brute :  $C_8H_9NO_2$

Masse molaire :  $151,2 \text{ g.mol}^{-1}$

Propriétés physico-chimiques :

- Solubilité :
  - Eau ..... : assez soluble
  - Alcool ..... : facilement soluble
  - Chlorure de méthylène et d'éther ..... : très peu soluble.
  
- Point de fusion : 168°C à 172°C

Caractères organoleptiques :  
Poudre cristalline blanche.

Contrôle :

Le paracétamol est conforme aux spécifications décrites dans la Pharmacopée Européenne (1).

### 2.1.2 Chlorhydrate de tramadol

Dénomination chimique :

Chlorhydrate de [2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)-cyclohexanol]

Formule brute :  $C_{16}H_{25}NO_2 \bullet HCL$

Masse molaire :  $299,84 \text{ g.mol}^{-1}$

Propriétés physico-chimiques :

- Solubilité :
  - Eau et méthanol ..... : facilement soluble
  - Acétone ..... : peu soluble.
  
- pH : 5,0 - 6,2
  
- Chiralité : le chlorhydrate de tramadol est un mélange racémique qui contient des quantités égales d'énantiomères  $\oplus$  et  $-$

- Point de fusion : 180 - 184°C

Caractères organoleptiques :

Poudre cristalline blanche, pratiquement inodore.

Contrôle :

- Identification : confirmée par spectrométrie IR et chromatographie liquide haute performance (CLHP).
- Solvants résiduels : dosés par chromatographie gazeuse (dioxane  $\leq 0,2$  ppm ; acétone  $\leq 0,2$  % ; toluène  $\leq 0,1$  %).
- Recherche de impuretés : quantification par méthode CLHP et CCM (somme de toutes les impuretés issues du procédé de fabrication ou produit de dégradation  $\leq 0,7$  %).
- Dosage : par CLHP  
Le produit doit contenir entre 98,5 – 101,5 % de principe actif, calculé par rapport à la substance desséchée.

## 2.2 Produit fini

- Composition

Pour un comprimé :

- Principes actifs : paracétamol : 325 mg  
chlorhydrate de tramadol : 37,5 mg
- Excipients :  
noyau : cellulose en poudre, amidon pré-gélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (Type A), amidon de maïs, stéarate de magnésium.

pelliculage : Opadry jaune YS-1-6382 G, (hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400 oxyde de fer jaune (E172), polysorbate 80), cire de carnauba.

Ixprim<sup>®</sup> ne comprend pas d'excipient à effet notoire (EEN).

- Contrôle

- Identification des principes actifs dans le produit fini : par CCM et CLHP.
- Recherche des impuretés : par méthode CLHP ; le produit fini doit contenir 95,0 à 105,0 % de paracétamol et de chlorhydrate de tramadol.
- Uniformité de masse : le produit doit répondre à la monographie « Uniformité de masse » de la Pharmacopée Européenne <sup>(1)</sup>.
- Test de dissolution : par méthode CLHP : plus de 80 % de la quantité des principes actifs doivent être dissous en 30 minutes.

- Présentation et conditionnement

Ixprim<sup>®</sup> se présente sous forme de comprimé pelliculé de couleur jaune pâle. Les comprimés sont conditionnés sous plaquette thermoformée prédécoupée pour dispensation unitaire (polypropylène / aluminium) en boîte de 20 comprimés pour l'officine et l'hôpital (chaque unité n'est pas individualisée).

### **2.3 Stabilité et conditions de conservation**

- Principes actifs

Le paracétamol et le chlorhydrate de tramadol sont stables 5 ans dans les conditions normales de stockage (entre 15°C et 25°C et à l'abri de la lumière).

- Produit fini

La durée de conservation du produit fini dans son conditionnement commercial est fixée à 36 mois dans des conditions normales de conservation.

### 3 Toxicologie

Le paracétamol et le tramadol ont été largement étudiés et leurs sécurités d'emploi aux doses habituelles recommandées sont connues. Cependant des études complémentaires sur la toxicologie de l'association paracétamol / tramadol ont été réalisées <sup>(7)</sup>.

#### 3.1 Toxicité aiguë, subaiguë et chronique <sup>(7)</sup>

Des études de toxicité orale aiguë ont été réalisées avec l'association paracétamol/tramadol chez le rat et le chien. Les données obtenues sont concordantes avec les DL<sub>50</sub> de chacun des composants pour ces mêmes espèces (tableau 2). Les résultats de ces études ont montré que la toxicité aiguë du paracétamol et du tramadol n'est pas modifiée lors de leur administration en association.

De même, les études de toxicité orale à doses répétées réalisées chez le rat et le chien, comparativement au tramadol et au paracétamol ont démontré que la toxicité des composants administrés en monothérapie n'était pas modifiée avec l'association (chez le chien, à fortes doses, apparaît une interaction spécifique d'espèce).

Espèce / DL <sub>50</sub> (mg/kg)	tramadol oral	paracétamol
Rat	248-279	1944
Chien	-*	> 600

\* Pas de décès observé pour des doses allant jusqu'à 60 mg/kg

Tableau 2 : DL<sub>50</sub> du tramadol et du paracétamol oraux chez le rat et le chien <sup>(7)</sup>

#### 3.2 Embryotoxicité - Tératogénèse <sup>(5,7)</sup>

Chez le rat, l'association paracétamol/tramadol s'est avérée embryotoxique et foetotoxique à dose maternotoxique (50 mg/kg de tramadol et 434 mg/kg de paracétamol), soit 8,3 fois la dose maximale thérapeutique chez l'homme.

La toxicité embryonnaire et fœtale s'est traduite par une diminution du poids des fœtus et par une augmentation des côtes surnuméraires, cette dernière anomalie n'étant probablement pas imputable à une action embryo-fœtotoxique directe. Des posologies plus faibles (10 à 25 mg/kg de tramadol et 87 à 217 mg/kg de paracétamol), entraînant une maternotoxicité moins sévère, n'ont pas provoqué de toxicité embryonnaire et fœtale.

Aucun effet tératogène imputable au médicament n'a été observé dans la descendance des rats traités par voie orale avec l'association paracétamol/tramadol, en particulier à la dose maternotoxique définie plus haut.

### **3.3 Mutagenèse - Carcinogénèse - Fertilité**

Aucune étude animale ou biologique spécifique n'a été réalisée sur cette association pour évaluer la carcinogénèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité.

## **4 Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique de l'association paracétamol/tramadol a été évaluée au cours de 4 études cliniques de phase I chez des volontaires sains <sup>(11)</sup>.

Ces études ont été menées conformément aux recommandations suivantes <sup>(11)</sup> :

- « Fixed – Combination Medicinal Products » (CPMP), afin de déterminer les effets de chacun des 2 composants sur la pharmacocinétique de l'autre.
- « Investigation of Chiral Active Substances », afin de déterminer chez chaque sujet les pharmacocinétiques des énantiomères ⊕ et - du tramadol et de son métabolite M1.

### **4.1 Absorption <sup>(5)</sup>**

Le tramadol racémique est absorbé rapidement et presque entièrement après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100 mg est d'environ 75 % (jusqu'à 90 % après administrations répétées).

Après administration d'Ixprim<sup>®</sup>, l'absorption orale du paracétamol est rapide et presque complète, et intervient principalement dans l'intestin grêle. Les pics de concentrations plasmatiques du paracétamol sont atteints en 1 heure et ne sont pas modifiés par l'administration concomitante de tramadol.

L'alimentation n'a pas d'effet significatif sur le pic des concentrations plasmatiques et le taux d'absorption du tramadol ou du paracétamol.

#### **4.2 Distribution <sup>(5)</sup>**

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ( $Vd.\beta = 203 \pm 40$  litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Le paracétamol semble être largement distribué aux tissus à l'exception des graisses. Son volume apparent de distribution est d'environ 0,9 l/kg. Une fraction relativement limitée (environ 20 %) de paracétamol se lie aux protéines plasmatiques.

#### **4.3 Métabolisme <sup>(5)</sup>**

Le tramadol est métabolisé de façon importante après administration par voie orale ; environ 30 % de la dose est excrétée sous forme inchangée alors que 60 % de la dose est éliminée sous forme de métabolites.

Il est métabolisé par O-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP2D6) en métabolite M1, et par N-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP3A) en métabolite M2. le métabolite M1 est ensuite métabolisé par N-déméthylation et conjugaison avec l'acide glucuronique. La demi-vie plasmatique d'élimination du métabolite M1 est de 7 heures.

Le métabolite M1 possède des propriétés antalgiques plus puissantes que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques en métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à

celles du tramadol et sa contribution à l'effet clinique n'est probablement pas modifiée lors d'administrations répétées.

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie selon deux voies hépatiques majeures : glycuronoconjugaison et sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut-être rapidement saturée à des posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est transformée par le cytochrome P450 en un métabolite actif (la N-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit puis éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Les métabolites hépatiques du tramadol et du paracétamol expliquent pourquoi Ixprim<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les insuffisants hépatiques sévères.

#### **4.4 Elimination<sup>(5)</sup>**

Le tramadol et ses métabolites sont principalement éliminés par voie rénale. Les demi-vies d'élimination moyennes  $t_{1/2}$  des deux principes actifs sont de 5,1/4,7 h {⊕ tramadol/ - tramadol} et de 2,5 h (paracétamol).

Le paracétamol est principalement éliminé par formation de dérivés glucuro et sulfo-conjugués de façon dose-dépendante. Moins de 9 % du paracétamol est excrété inchangé dans les urines.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances est augmentée.

#### **4.5 Populations particulières de patients<sup>(5, 11)</sup>**

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée à partir de 4 études pharmacocinétiques de phase I menées chez 84 volontaires sains<sup>(11)</sup> et d'une étude clinique de phase III menée chez 236 patients<sup>(11)</sup>.

Les variables suivantes : sexe, race ethnique, poids corporel, habitudes tabagiques, génotype métabolique CYP2D6, n'ont pas été associés à des modifications de la pharmacocinétique du paracétamol et du tramadol susceptibles de justifier un ajustement de la dose d'Ixprim<sup>®</sup>.

- **Sujets âgés** <sup>(5, 11)</sup>

L'analyse pharmacocinétique de population montre que, jusqu'à l'âge de 75 ans, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'Ixprim<sup>®</sup> (bien qu'une augmentation de 17 % de la demi-vie d'élimination du tramadol ait été observée). A partir de 75 ans, en raison de la présence de tramadol, il est recommandé de respecter un intervalle minimum de 6 heures entre chaque prise.

- **Sujets insuffisants rénaux** <sup>(5, 11)</sup>

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine n'avait pas d'effet significatif sur la clairance du paracétamol ou du tramadol, mais sur la clairance du métabolite M1. cependant, aucun des patients n'avait une insuffisance rénale sévère dans cette analyse.

Toutefois, en raison de la présence de tramadol, l'usage d'Ixprim<sup>®</sup> n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).

En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 10 et 30 ml/min), il est recommandé de doubler l'intervalle entre les prises (soit toutes les 12 heures).

- **Sujets insuffisants hépatiques** <sup>(5)</sup>

Ixprim<sup>®</sup> est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir chapitre métabolisme).

En cas d'insuffisance hépatique modérée, l'allongement de l'intervalle entre les prises doit être envisagé.

## 4.6 Complémentarité pharmacocinétique

La complémentarité des profils pharmacocinétiques du paracétamol et du tramadol constitue la base rationnelle de leur association antalgique. En effet, le paracétamol bénéficie d'une absorption rapide et donc d'un pic plasmatique précoce, observé dès la 1<sup>ère</sup> heure alors que le chlorhydrate de tramadol présente une demi-vie d'élimination plus longue que le paracétamol, donc leur association permet une couverture thérapeutique plus longue, sur 6 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus après administration orale unique d'un comprimé d'Ixprim<sup>®</sup> (325 mg de paracétamol et 37,5 mg de tramadol) sont présentés dans le tableau 3.

	<b>Tmax</b>	<b><sup>1</sup>/<sub>2</sub> vie d'élimination</b>	<b>Cmax</b>	<b>ASC <sup>(7)</sup></b>
Paracétamol 325 mg	0,9 h	2,5 h	4,2 µg/ml	15,6 h. µg/ml
Chlorhydrate de tramadol 37,5 mg	1,8 h	5,1/4,7 h*	64,3/5,5 ng/ml*	537/415,6 h. ng/ml*

\* ⊕ tramadol/ - tramadol

*Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques après administration orale unique d'un comprimé d'Ixprim<sup>®</sup> (325 mg de paracétamol et 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol) <sup>(5, 7)</sup>*

Lors des études chez des volontaires sains, après administration orale unique et répétée d'Ixprim<sup>®</sup>, aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques de chaque principe actif n'a été constaté par rapport aux paramètres observés après administration de ces principes actifs utilisés seuls <sup>(5)</sup>.

## 5 Efficacité clinique

### 5.1 Développement clinique et critères d'évaluation <sup>(11)</sup>

Le développement clinique d'Ixprim<sup>®</sup> a été mené conformément aux recommandations des autorités européennes sur les associations fixes et a utilisé les modèles recommandés pour l'évaluation clinique des antalgiques (douleur dentaire et post-opératoire).

A ce jour, 19 études cliniques portant sur près de 3 800 patients <sup>(11)</sup> ont évalué l'efficacité et la tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> en dose unique dans ces modèles de douleur aiguë et en doses multiples dans des douleurs chroniques modérées à sévères.

Les critères d'efficacité utilisés dans ces études sont présentés ci-dessous (tableau 4) : l'EVA, le TOTPAR et le SPID correspondent aux standards en vigueur pour évaluer les analgésiques. Le NNT n'est pas spécifique de cette classe de médicaments : il s'agit d'un critère d'efficacité relative de plus en plus répandu dans les méta-analyses.

<b>Critère</b>	<b>Définition</b>	<b>Mode de détermination</b>
<b>EVA</b> <sup>(a)</sup> <i>(Echelle Visuelle Analogique)</i>	Score d'intensité de la douleur	Déterminé par le patient
<b>TOTPAR</b> <sup>(b)</sup> <i>(TOTAl Pain Relief)</i>	Score de soulagement global	Somme des scores obtenus à partir de mesure répétées, sur une échelle à plusieurs points, du soulagement de la douleur
<b>SPID</b> <sup>(c)</sup> <i>(Sum of Pain Intensity Differences)</i>	Score de variation de l'intensité douloureuse par rapport au niveau initial	Somme des différences d'intensité calculées à partir des scores obtenus lors de mesures répétées de l'intensité de la douleur, sur une EVA ou une EVS (Echelle Verbale Simple) en plusieurs points
<b>NNT</b> <i>(Number Needed to Treat)</i>	Nombre de patients à traiter pour obtenir un soulagement d'au moins 50 % de la douleur chez un patient	

<b>Jugement global du patient</b> <sup>(d)</sup>	Evaluation efficacité/tolérance du traitement par le patient en fin d'étude	Evalué sur une EVS
--	---	--------------------

(a) Sur une échelle de 0 mm = aucune douleur à 100 mm = douleur maximale imaginable

(b) Sur une échelle verbale simple (EVS) en 6 points (de -1 = aggravation à 4 = soulagement complet) ou en 5 points (de 0 = aucun soulagement à 4 = soulagement complet) selon les études

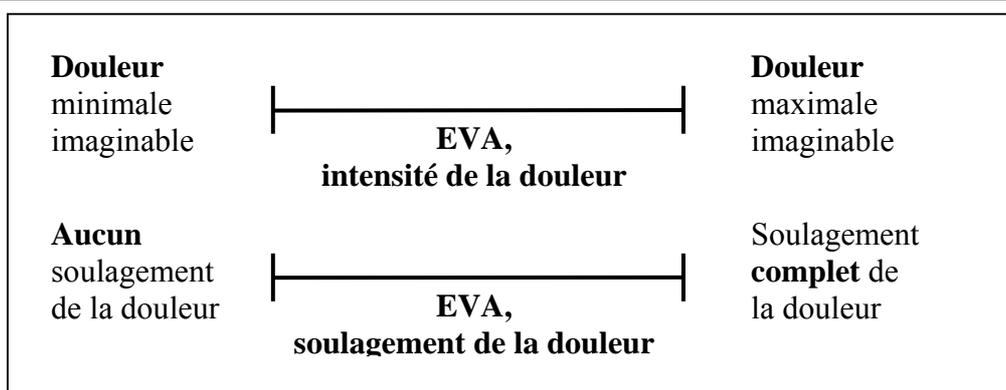
(c) Sur une EVS en 5 points (de 0 = douleur absente à 4 douleur intense)

(d) Sur une EVS en 5 points (de -2 = très faible à 2 = très bon ou de 1 = faible à 5 = excellent) selon les études

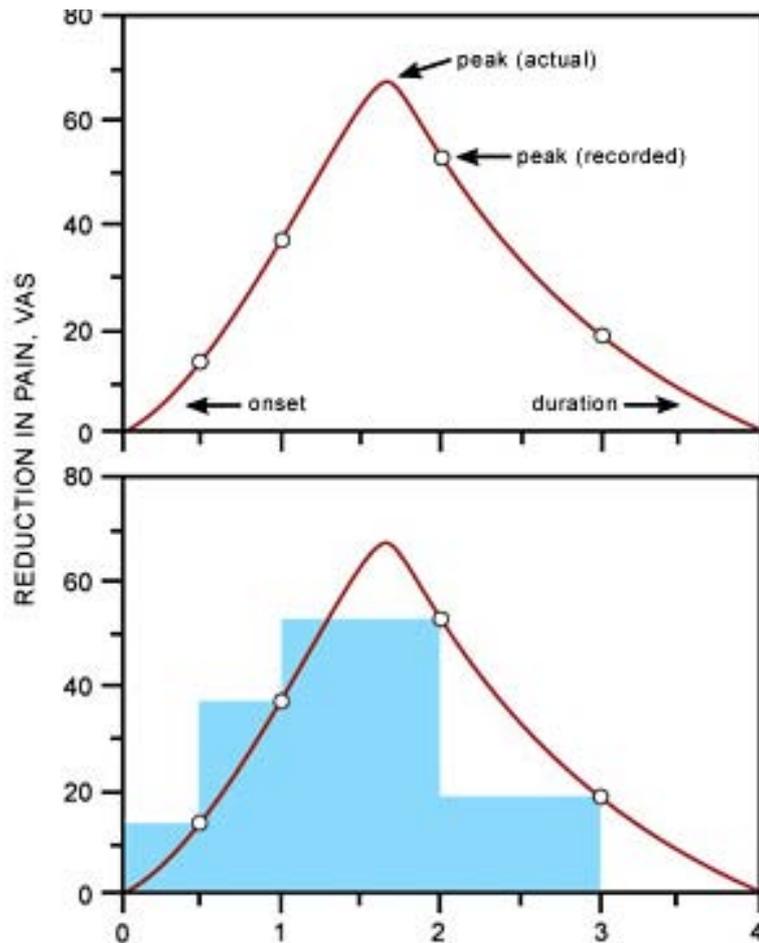
*Tableau 4 : Critères d'efficacité utilisés dans le dossier clinique Ixprim<sup>®</sup> (11)*

Les échelles d'évaluation de la douleur les plus couramment utilisées lors des essais cliniques d'antalgiques sur le court terme sont les échelles d'évaluation de l'intensité douloureuse et du soulagement de la douleur et les échelles visuelles analogiques (EVA).

<b>Echelle d'intensité de la douleur en 4 points</b>		<b>Echelle d'intensité de la douleur en 5 points</b>	
Sevère	3	Sevère	4
Modérée	2	Forte	3
Légère	1	Modérée	2
Nulle	0	Faible	1
		Nulle	0



*Echelles d'intensité douloureuses et échelles visuelles analogiques*



*Effet antalgique en fonction du temps*

L'antalgique est administré lorsque la douleur est jugée d'intensité modérée à sévère par les patients : c'est le temps 0. la figure montre l'évolution au cours du temps du soulagement de la douleur qu'un patient pourrait décrire pour un soulagement supposé continu.

Les mesures de soulagement effectuées après lecture sur une échelle visuelle analogique sont représenté par des cercles.

Dans la plupart des études, les mesures sont effectuées toutes les heures, exceptée la première heure, pendant laquelle des mesures plus fréquentes doivent être effectuées.

Pour tenir compte des différences de départ de l'intensité douloureuse parmi les patients lors de l'étude, les scores d'intensité douloureuse et les scores d'EVA sont transformés en score de différence d'intensité douloureuse (Pain Intensity Difference-PID) en les soustrayant par le score mesuré au départ. Les scores positifs indiquent une réduction de la douleur, rendant les scores de différence d'intensité douloureuse (PID) analogues aux

scores de soulagement de la douleur (pain relief). PID ou les scores de soulagement sont couramment additionnés sur la période d'observation (somme des mesures effectuées à intervalle de temps t réguliers), et les scores ainsi additionnés sont respectivement appelés SPID (summed pain intensity difference) ou TOTPAR (total pain relief). Ces variables correspondent à l'aire sous la courbe comme illustré par l'aire achurée sur la figure.

Le SPID reflète la douleur en valeur absolue, le TOTPAR reflète le soulagement.

Un autre score d'évaluation est le Number-to-treat (NNT) qui correspond au nombre de patient à traiter avec un antalgique pour obtenir au moins 50 % de soulagement de la douleur pour un des patients, comparé à un placebo pour une douleur modérée à sévère pendant 4-6 heures.

Le NNT fournit une description facilement interprétable de l'efficacité antalgique.

## 5.2 Efficacité dans les douleurs aiguës

### 5.2.1 Etudes en dose unique

- 7 études en dose unique, dont 5 sur le modèle de la douleur dentaire, de méthodologie identique (et 2 dans le modèle de la douleur post-opératoire) <sup>(11)</sup>.
- 2 méta-analyses ont été réalisées à partir de ces études :
  - Méta-analyse de Medve <sup>(12)</sup> portant sur 3 études du modèle dentaire et concernant 1 197 patients ;
  - Méta-analyse d'Edwards <sup>(13)</sup> portant sur les 7 études réalisées en dose unique dont 5 sur le modèle dentaire et totalisant 2 100 patients.

#### 5.2.1.1 Méthodologie des études

Etudes randomisées, en double aveugle, groupes parallèles, contrôlées.

<b>Etudes en double aveugle, randomisées, groupes parallèles</b>				
<b>Modèle</b>	<b>Nb Etudes</b>	<b>Effectif</b>	<b>Comparateurs</b>	<b>Dose Ixprim<sup>®</sup></b>
Douleur dentaire	5	1 700	paracétamol 650 mg tramadol 75 mg ibuprofène 400 mg	<b>650 mg paracétamol/ 75 mg tramadol</b>

			placebo	
Douleur post-opératoire (intervention gynécologique ou orthopédique)	2	400	paracétamol 975 mg tramadol 112,5 mg placebo	<b>975 mg paracétamol/ 112,5 mg tramadol</b>

### 5.2.1.2 Objectif des méta-analyses

Comparer Ixprim<sup>®</sup> à chacun de ses composants utilisés seuls en termes d'efficacité, de tolérance, de délai et durée de soulagement<sup>(12, 13)</sup>.

### 5.2.1.3 Critères d'évaluation<sup>(12, 13)</sup>

Efficacité

- **TOTPAR, SPID ou NNT**
- Délai de soulagement de la douleur et délai de rémedication (entre la prise initiale et une nouvelle prise d'antalgique).
- Evaluation globale par les patients à la fin de la période d'observation.

Tolérance

- Evénements indésirables rapportés par les patients (méta-analyse d'Edwards)<sup>(13)</sup>.
- Calcul du risque relatif de survenue de chaque événement indésirable *versus* placebo et NNH (Number Needed to Harm) (méta-analyse de Medve)<sup>(12)</sup>.

### 5.2.1.4 Résultats (modèle dentaire)

- **TOTPAR, SPID et NNT**<sup>(12, 13)</sup>

L'efficacité antalgique d'Ixprim<sup>®</sup> en dose unique a été démontrée sur l'ensemble des critères : elle est significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, et comparable à celle de l'ibuprofène 400 mg (traitement de référence dans le modèle de la douleur dentaire) (figures 4 et 5).

L'évaluation du soulagement moyen de la douleur sur une période de 0 à 8 heures a démontré l'efficacité à la fois rapide et durable d'une dose unique de 2 comprimés d'Ixprim<sup>®</sup> (figure 6). En outre, le nombre de patients soulagés était plus important avec Ixprim<sup>®</sup> qu'avec le paracétamol seul.

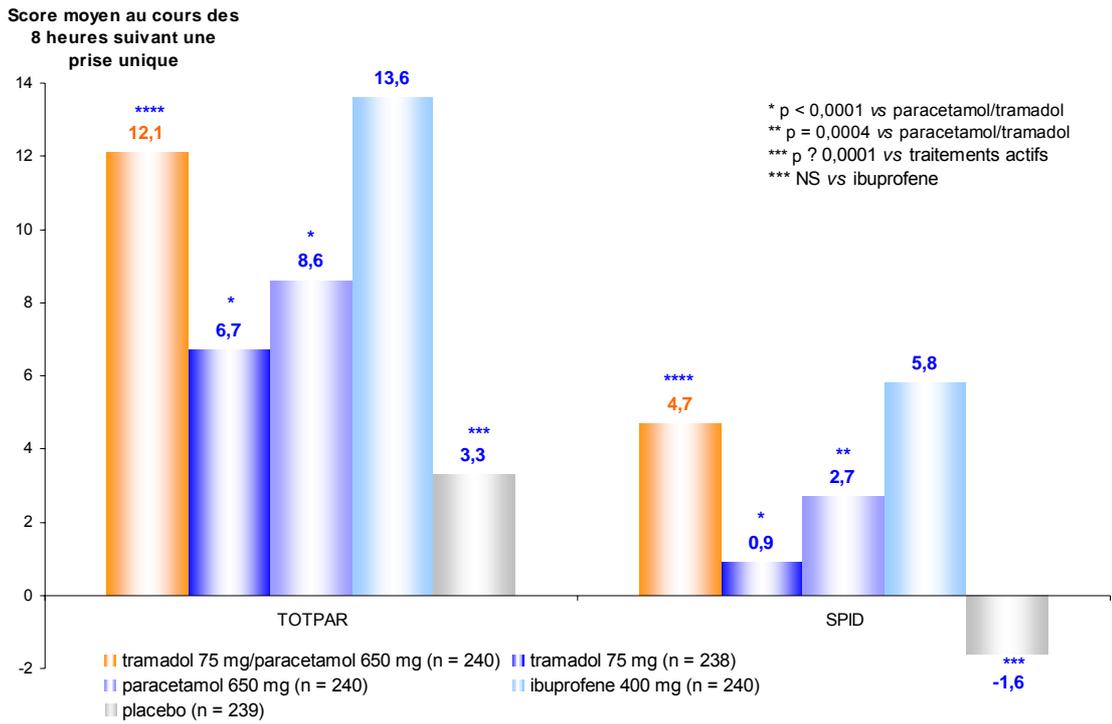


Figure 4 : Résultats de l'efficacité d'Ixprim® dans le modèle dentaire : TOTPARG et SPID (12)

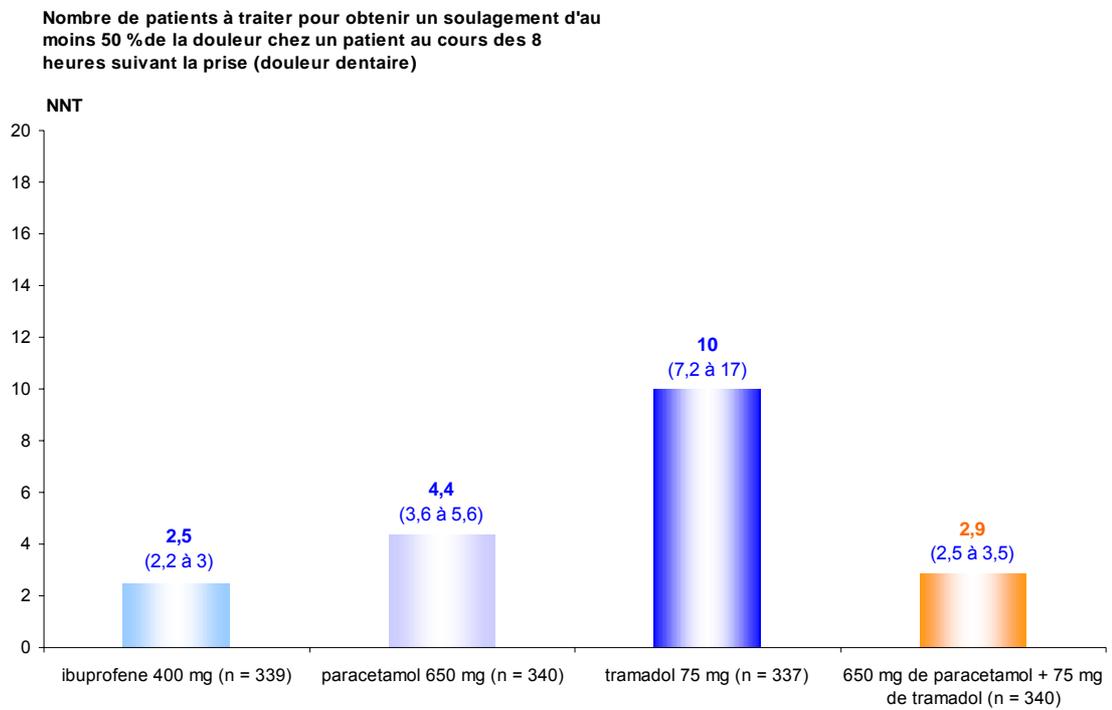


Figure 5 : Résultats de l'efficacité d'Ixprim® dans le modèle dentaire : NNT (13)

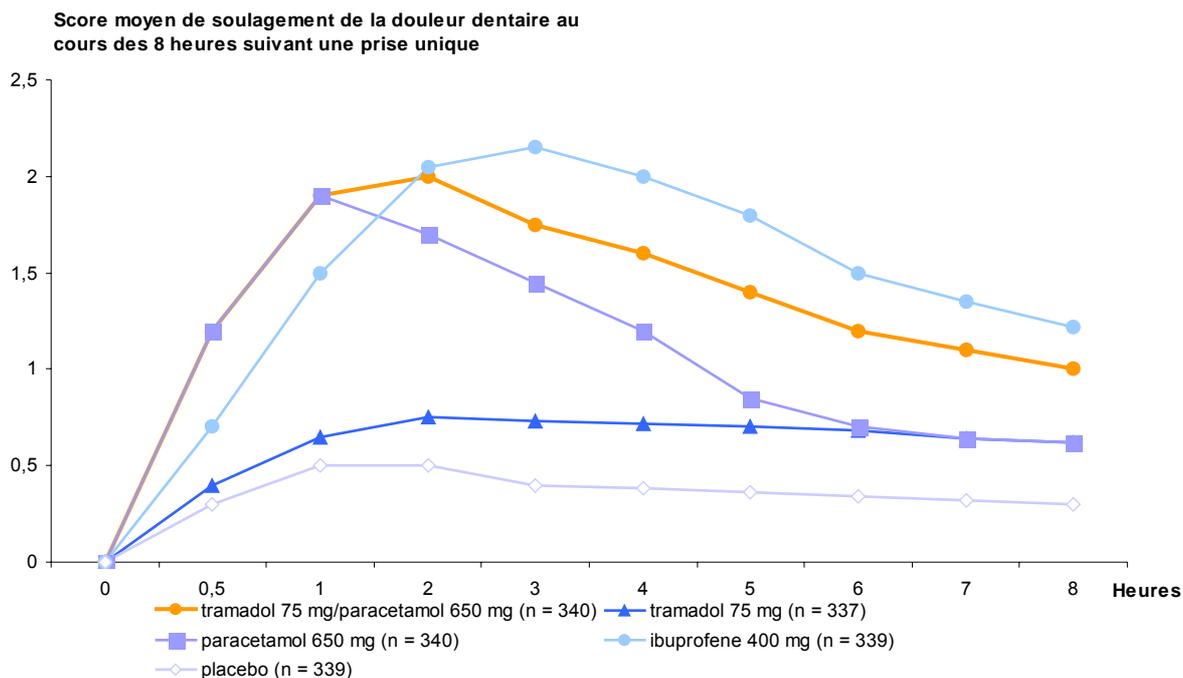


Figure 6 : Score moyen de soulagement de la douleur dentaire au cours du temps <sup>(13)</sup>

**- Résultats des critères secondaires <sup>(12)</sup>**

Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble des résultats des critères secondaires : délai moyen de soulagement, durée du soulagement et satisfaction globale évaluée par le patient. Le début de soulagement a été significativement plus court avec Ixprim<sup>®</sup> qu'avec le tramadol seul et l'ibuprofène. Il a été comparable à celui du paracétamol.

La durée du soulagement, mesurée par le délai moyen avant une nouvelle prise d'antalgique, a été significativement plus longue dans le groupe Ixprim<sup>®</sup> ( $p < 0,05$ ) par rapport au tramadol et au paracétamol en monothérapie, et comparable à celle observée dans le groupe ibuprofène (tableau 5).

	<b>Ixprim<sup>®</sup></b>	<b>paracétamol</b>	<b>tramadol</b>	<b>ibuprofène</b>
Délai de soulagement moyen	<b>17 mn</b>	18 mn	51 mn	34 mn
Temps moyen avant une nouvelle prise d'antalgique	<b>5,03 h</b>	3,05 h	2,03 h	5,42 h
Evaluation globale par le patient*	<b>3,0</b>	2,7	2,0	3,0

\* sur une échelle verbale simple (EVS) en 5 points allant de 1 = mauvaise à 5 = excellente

Tableau 5 : Autres résultats de l'efficacité d'Ixprim® dans le modèle de la douleur dentaire<sup>(12)</sup>

#### 5.2.1.5 Tolérance

Taux d'événements indésirables de l'association comparable à ceux du groupe tramadol.

### 5.2.2 Etudes dans les douleurs post-opératoires

1 étude dans les douleurs post-opératoires d'intensité modérées à sévères<sup>(14)</sup>.

#### 5.2.2.1 Objectifs

Démontrer l'efficacité de l'association paracétamol/tramadol dans le traitement de la douleur post-opératoire.

#### 5.2.2.2 Méthodologie

Etude multicentrique, randomisée, groupes parallèles, en double aveugle.

<b>Effectif</b>	306
<b>Durée</b>	6 jours
<b>Comparateurs</b>	Association paracétamol 300 mg/codéine 30 mg Placebo
<b>Indications</b>	Chirurgie orthopédique ou abdominale, EVA > 40 mm à l'inclusion (moyenne = 62,9 mm)
<b>Posologie</b>	1 <sup>ère</sup> dose : 2 comprimés A partir de la 4 <sup>ème</sup> heure : 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures (max 8 cps/24 h)
<b>Critères d'évaluation</b>	Principal : score moyen de soulagement et d'intensité de la douleur TOTPAR, SPID au cours des 4 heures suivant la 1 <sup>ère</sup> prise Score d'intensité de la douleur à J6

### 5.2.2.3 Résultats

#### Efficacité (n = 305)

Le soulagement a été obtenu rapidement dès le 30<sup>ème</sup> minute suivant la prise (figure 7). L'efficacité a été comparable dans les deux groupes recevant un traitement actif sur l'ensemble des critères principaux : score moyen de soulagement et d'intensité de la douleur, TOTPAR, SPID au cours des 4 heures suivant la 1<sup>ère</sup> prise.

Dans le groupe post-chirurgie orthopédique, la réduction de l'intensité de la douleur sur 6 jours a été significativement plus importante sous Ixprim<sup>®</sup> que sous l'association paracétamol/codéine (p = 0,044 ; critère secondaire).

**Posologie moyenne : 4,3 comprimés ou gélules/jour pour les deux traitements.**

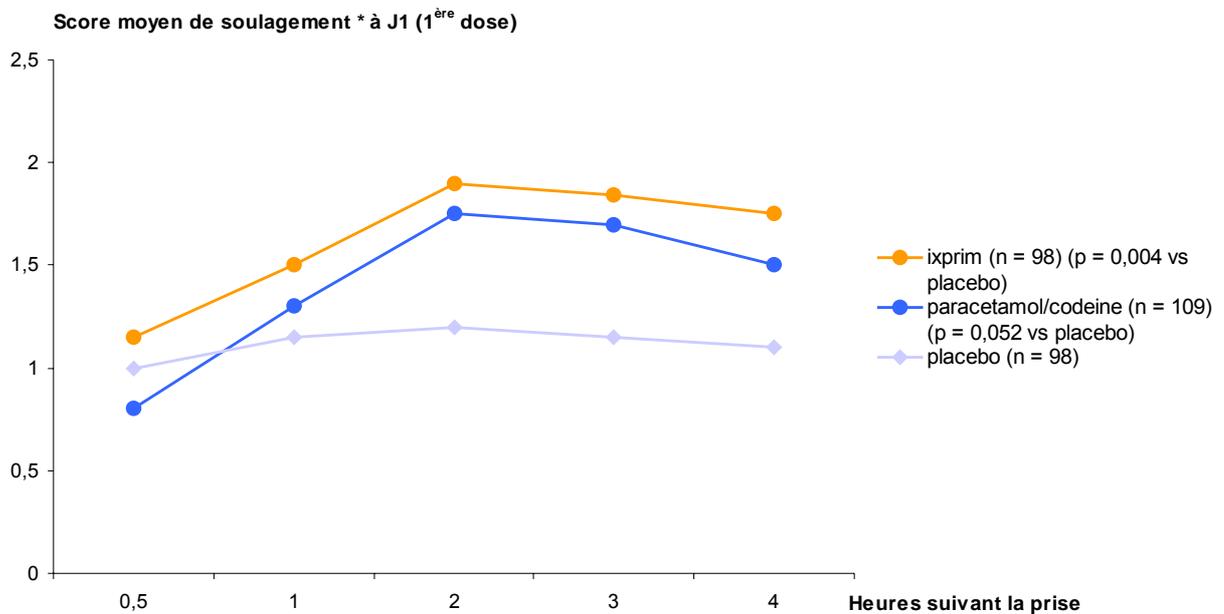


Figure 7 : Score moyen de soulagement à J1 (1<sup>ère</sup> dose) <sup>(14)</sup>

#### Tolérance (n = 306)

- Le nombre moyen de patients ayant présenté au moins un événement indésirable est plus élevé dans le groupe paracétamol/codéine (51,4 %), comparable dans les groupes paracétamol/tramadol (39,8 %) et placebo (39,4 %).
- Nombre d'arrêts de traitement pour événements indésirables
  - 8 dans le groupe paracétamol/tramadol

- 11 dans le groupe paracétamol/codéine
- 3 dans le groupe placebo

### 5.3 Efficacité dans les douleurs chroniques

#### 5.3.1 Détermination du schéma posologique optimal

4 études de filtration, de méthodologie identique, dans les douleurs rhumatologiques chroniques (arthrose, lombalgies, fibromyalgie) ayant débuté depuis au moins 3 mois (n = 1 265) <sup>(11)</sup>.

##### 5.3.1.1 Objectifs

- Comparer l'efficacité et la tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> par rapport au placebo ;
- Définir le schéma posologique le plus adapté aux douleurs rhumatologiques chroniques et la dose quotidienne moyenne utilisée.

##### 5.3.1.2 Méthodologie

- Etudes multicentriques, randomisées, contrôlées *versus* placebo, en groupes parallèles
- Ixprim<sup>®</sup> administré selon le schéma de titration suivant :

<b>J1 à J3</b>	1 cp
<b>J4 à J6</b>	1 cp x 2/j
<b>J7 à J9</b>	1 cp x 3/j
<b>A partir de J10</b>	Adaptation individuelle de la posologie jusqu'à l'obtention de la dose efficace (posologie maximale : 1 à 2 cp x 4/j)

Après le 15<sup>ème</sup> jour, il était demandé aux patients de prendre au moins 3 comprimés par jour.

- Traitement pendant 3 mois (91 jours).

##### 5.3.1.3 Critères d'efficacité

- EVA (critère principal)

- Dose moyenne quotidienne
- Evaluation globale du traitement (patients et investigateurs).

#### 5.3.1.4 Résultats

Ces études ont démontré de manière significative l'efficacité d'Ixprim<sup>®</sup> par rapport au placebo sur 3 mois de traitement dans les douleurs rhumatologiques chroniques, à une posologie médiane de 4 comprimés/jour en 4 prises, correspondant à des doses respectives de 1 300 mg de paracétamol et 150 mg de tramadol (tableau 6).

Etudes	Effectif	p : Ixprim <sup>®</sup> vs placebo	Posologie moyenne stabilisée
Dans l'arthrose du genou <sup>(15)</sup>	321	0,020	3,9 cps/j
Dans la lombalgie chronique <sup>(16)</sup>	322	< 0,001	4,2 cps/j
Dans la fibromyalgie <sup>(17)</sup>	315	≤ 0,003	4,0 cps/j
Dans l'arthrose du genou ou de la hanche <sup>(18)</sup>	307	0,002	4,1 cps/j

Tableau 6 : Etudes de titration et résultats <sup>(15-18)</sup>

### 5.3.2 Efficacité dans les douleurs rhumatologiques

En plus des 4 études de titration décrites plus haut , 5 études ont été réalisées dans les douleurs rhumatologiques <sup>(11)</sup>.

#### Méthodologie des études

Etudes multicentriques, randomisées, groupes parallèles, en double aveugle.

Etudes	Comparateur	Durée	Effectif	Indications	Posologie	Critères d'évaluation
TRP-CAN 1 <sup>(19)</sup>	Placebo	3 mois	336	Lombalgie chronique EVA > 40 mm	Progressive puis adaptée	- EVA visite finale - TOTPAR <sup>(a)</sup> au cours des 6 heures suivant la 1ère prise

						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Score global de qualité de vie <sup>(b)</sup></li> <li>- Evaluation globale (patients et investigateurs) <sup>(a)</sup></li> <li>- Dose quotidienne moyenne</li> <li>Tolérance</li> </ul>
TRAMAP-ANAG 009 <sup>(20)</sup>	Ibuprofène 200 mg	8 sem.	302	Lombalgie chronique	Adaptée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TOTPAR <sup>(a)</sup>, SPID <sup>(a)</sup> au cours des 6 heures suivant la 1ère prise</li> <li>- Puissance relative calculée à la visite finale</li> <li>- Evaluation non globale (patients et investigateurs) <sup>(a)</sup></li> <li>- Dose quotidienne moyenne</li> <li>- Tolérance</li> </ul>
TRAMAP-ANAG 008 <sup>(21)</sup>	Ibuprofène 200 mg	8sem.	244	Gonarthrose Coxarthrose	Adaptée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TOTPAR <sup>(a)</sup>, SPID <sup>(a)</sup> au cours des 6 heures suivant la 1ère prise</li> <li>- Puissance relative calculée à la visite finale</li> <li>- Evaluation globale (patients et investigateurs) <sup>(a)</sup></li> <li>- Dose quotidienne moyenne</li> <li>Tolérance</li> </ul>
Mullican <sup>(22)</sup>	Association paracétamol 300 mg codéine 30 mg	Phase double aveugle : 4 sem.	462	Lombalgie chronique	Adaptée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TOTPAR <sup>(a)</sup>, SPID <sup>(a)</sup> au cours des 6 heures suivant la 1ère prise</li> <li>- Evaluation globale (patients et investigateurs) <sup>(a)</sup></li> <li>- Puissance relative calculée à la visite finale</li> <li>- Dose quotidienne moyenne</li> </ul>

						- Tolérance
Silverfield (23)	Placebo	1 j.	308	Arthrose des membres inf. (poussée infl. ≤ 2 à 5 jours) + AINS non sélectifs ou anti-Cox 2 à dose stable (> 30 j.)	Adaptée	- Scores moyens d'intensité de la douleur et du soulagement au cours des 4 heures suivant la prise - Score algo-fonctionnel (WOMAC) <sup>(c)</sup> - Tolérance

(a) Critères définis au chapitre A tableau 4

(b) D'après le questionnaire de Roland évaluant le retentissement fonctionnel à partir de 25 items comportant les critères suivant : fonction physique, état général du patient, difficultés à mener des activités quotidiennes ou gêne fonctionnelle (mesurée d'après une échelle de 0 = aucune gêne à 10 = gêne maximale)

(c) Western Ontario and Mac Master : questionnaire en 24 question évaluant la douleur, l'œdème, la capacité fonctionnelle et une évaluation globale des symptômes de l'arthrose. Chaque question est évaluée en 5 points.

### 5.3.2.1 Dans les lombalgies chroniques

➤ 1 étude *versus* placebo chez 336 patients atteints d'une lombalgie chronique nécessitant un traitement antalgique quotidien au cours des 3 mois précédents<sup>(19)</sup>.

#### Objectifs

Démontrer l'efficacité antalgique et évaluer la tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> dans le traitement de la lombalgie chronique.

Ixprim<sup>®</sup> était administré selon le schéma de titration suivant :

<b>J1 à J3</b>	1 cp
<b>J4 à J6</b>	1 cp x 2/j
<b>J7 à J9</b>	1 cp x 3/j
<b>A partir de J10</b>	Adaptation individuelle de la posologie jusqu'à l'obtention de la dose efficace (posologie maximale : 1 à 2 cp x 4/j)

## Résultats

- L'efficacité antalgique d'Ixprim<sup>®</sup> a été démontrée sur l'ensemble des critères dans les lombalgies chroniques (tableau 7).
- La posologie moyenne a été de 4,2 comprimés/jour.

Critères d'évaluation à 3 mois (analyse en ITT)	Ixprim <sup>®</sup> (n = 167)	Placebo (n = 169)	p
Intensité moyenne EVA (mm) (% de réduction par rapport à l'inclusion)	<b>47,4</b> <b>(- 30 %)*</b>	62,9 <b>(- 7 %)**</b>	< 0,001
Score moyen de soulagement	<b>1,8</b>	0,7	< 0,001
Score de qualité de vie (questionnaire de Roland) score total	<b>12,8</b>	13,7	0,043
composants les plus affectés par les lombalgies	<b>5,8</b>	6,8	< 0,001
Evaluation globale du traitement par le patient	<b>0,7</b>	- 0,4	< 0,001
par l'investigateur	<b>0,6</b>	- 0,3	< 0,001

\* Intensité moyenne à l'inclusion = 67,9 mm ; \*\* 67,6 mm

Tableau 7 : Efficacité antalgique d'Ixprim<sup>®</sup> dans les lombalgies chroniques

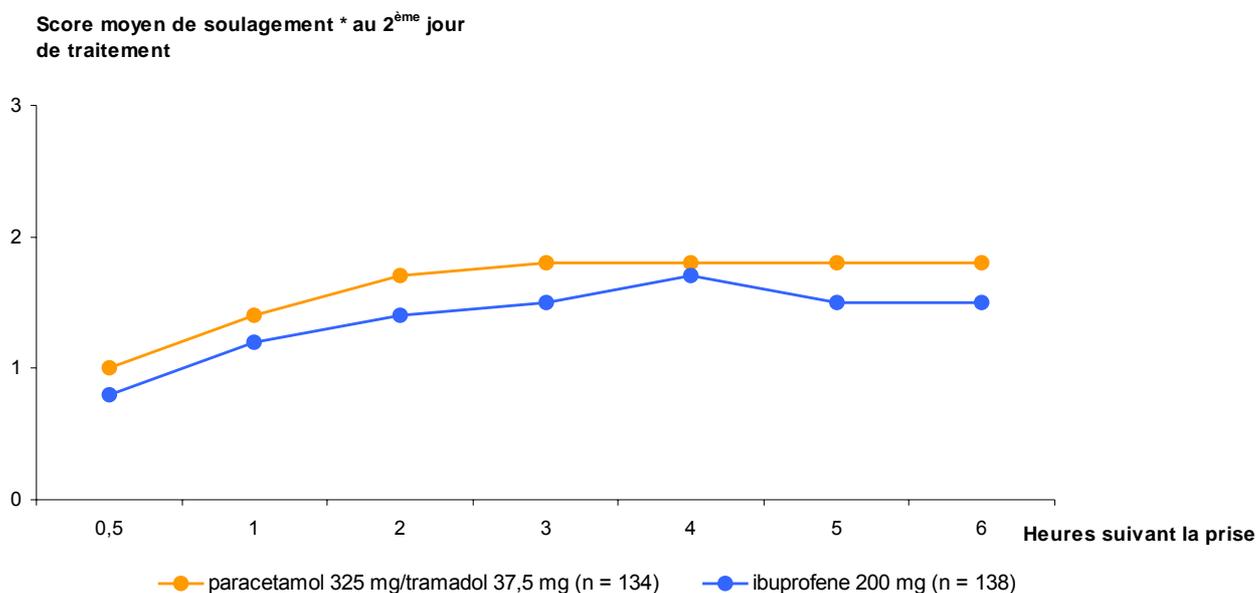
- 1 étude comparative *versus* ibuprofène 200 mg, contrôlée, chez 302 patients souffrant d'une lombalgie depuis au moins 6 mois, d'intensité modérée à intense<sup>(20)</sup>.

## Résultats

L'efficacité d'Ixprim<sup>®</sup> s'est montrée comparable à celle de l'ibuprofène sur tous les critères (score moyen, TOTPAR, SPID) tout au long du suivi. Le nombre moyen de prises journalières pour obtenir une efficacité antalgique comparable a été de 4,7 comprimés d'Ixprim<sup>®</sup> et de 5,4 gélules d'ibuprofène 200 mg (puissance relative :  $(4,7 \text{ cps d'Ixprim}^{\text{®}} / 5,4 \text{ gél. d'ibuprofène}) \times 100 = 87 \%$ ).

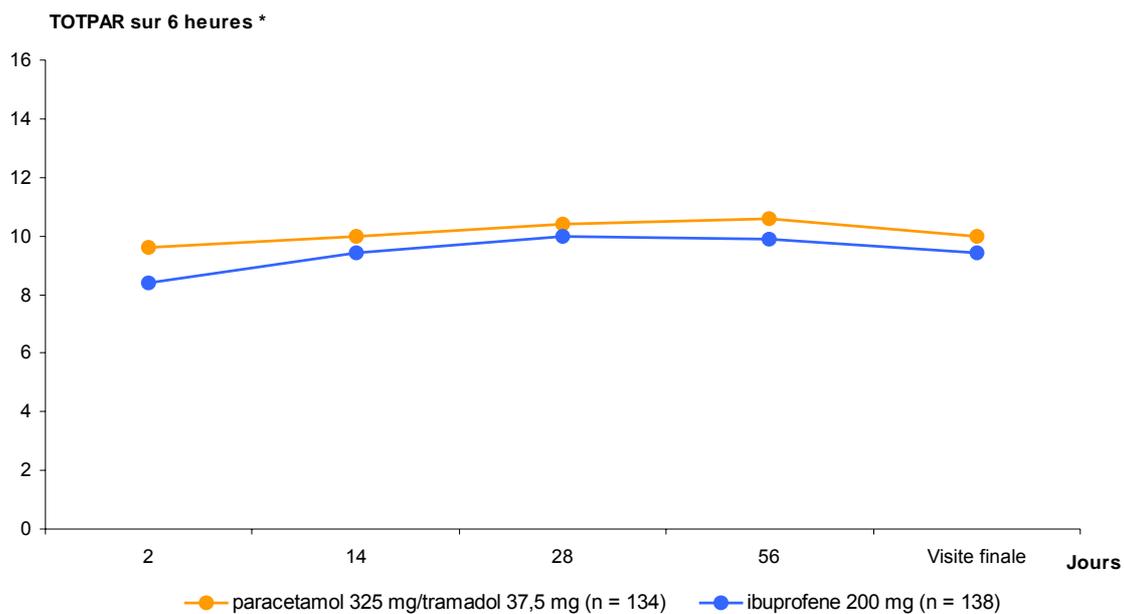
L'évaluation du score de soulagement montre :

- Une efficacité obtenue rapidement, un soulagement débutant dès la 30<sup>ème</sup> minute après la prise au 2<sup>ème</sup> jour de traitement (1<sup>ère</sup> évaluation) (figure 8).
- Un soulagement stable sur 6 semaines (figure 9)
- Près de 70 % des patients du groupe Ixprim<sup>®</sup> ont jugé le traitement « bon » à « excellent » à 2 mois (figure 10). Le niveau de satisfaction des patients et des investigateurs a été comparable dans les deux groupes de traitements.



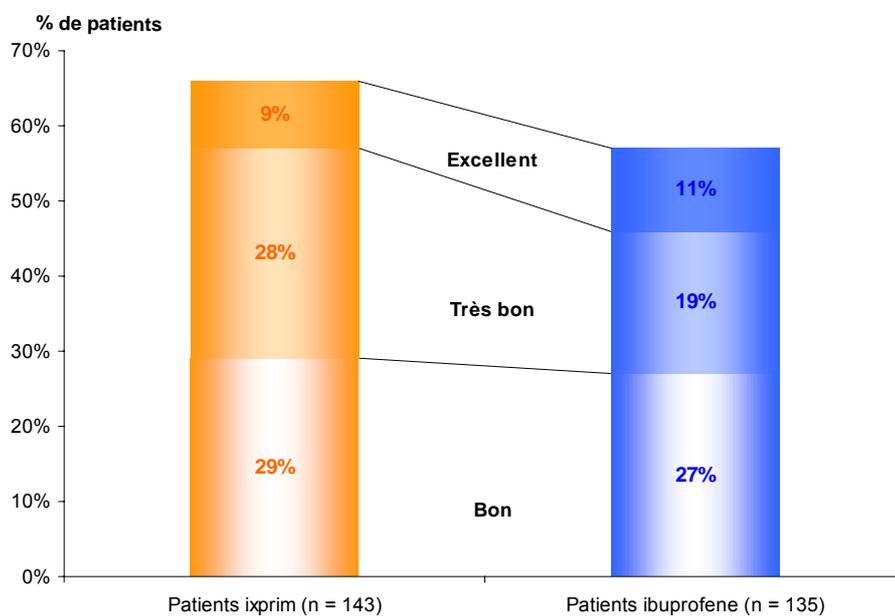
\* Sur une EVS en 5 points (de 0 = aucun soulagement à 4 = soulagement complet)

*Figure 8 : Délai de soulagement de la douleur au 2<sup>ème</sup> jour de traitement, dans les lombalgies chroniques <sup>(20)</sup>*



\* Sur une EVS en 5 points (de 0 = aucun soulagement à 4 = soulagement complet)

Figure 9 : TOTPAR sur 6 heures\*, calculé lors de chaque visite finale <sup>(20)</sup>



\* Sur une EVS en 5 points (de 1 = faible à 5 = excellent)

Figure 10 : Pourcentage de patients ayant jugé le traitement « bon » ou « excellent »\* <sup>(20)</sup>

## Tolérance

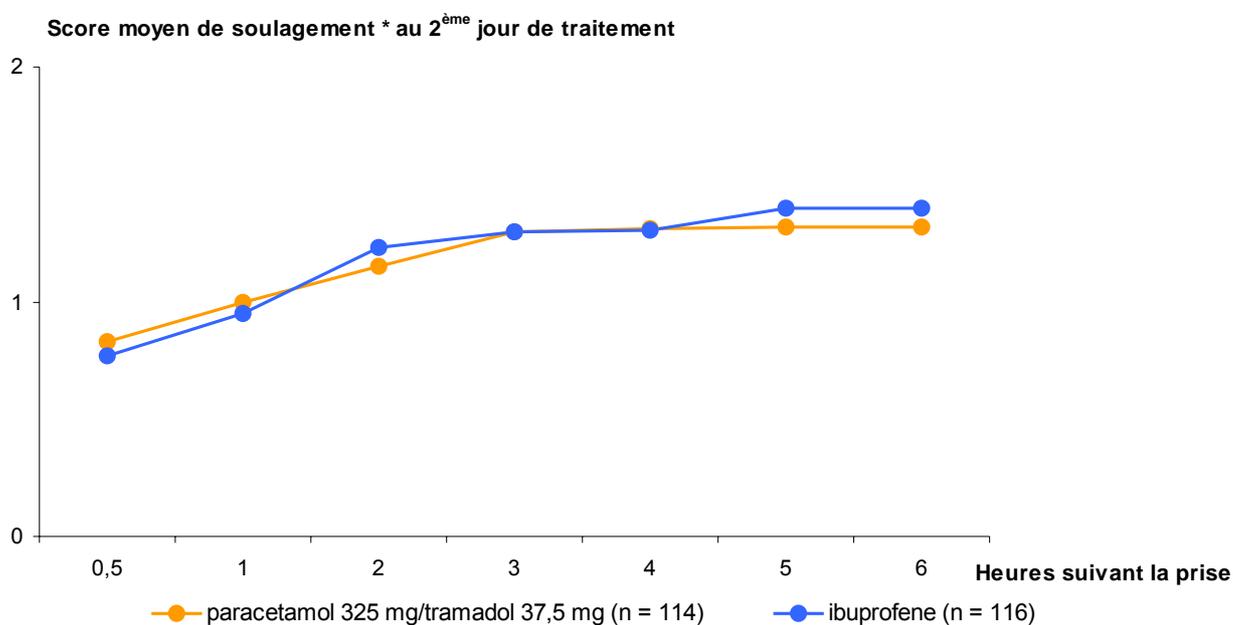
Comparable dans les deux groupes.

### 5.3.2.2 Dans les douleurs arthrosiques

➤ 1 étude comparative, contrôlée, *versus* ibuprofène 200 mg, chez 244 patients souffrant de coxarthrose ou gonarthrose d'intensité modérée à intense depuis au moins 1 an (21).

## Résultats

Dans les douleurs d'origine arthrosique, Ixprim<sup>®</sup> a montré une efficacité, comparable à celle de l'ibuprofène tout au long du suivi et sur tous les critères évalués (TOTPAR, SPID). Le nombre moyen de prises journalières pour obtenir une efficacité antalgique comparable a été de 4,7 comprimés d'Ixprim<sup>®</sup> et de 5,7 gélules d'ibuprofène 200 mg (puissance relative :  $(4,7 \text{ cps d'Ixprim}^{\text{®}}/5,7 \text{ gél. d'ibuprofène}) \times 100 = 82 \%$ ). Le soulagement a été obtenu rapidement, dès la 30<sup>ème</sup> minute après la prise au 2<sup>ème</sup> jour de traitement (figure 11).



\* Sur une EVS en 5 points (de 0 = aucun soulagement à 4 = soulagement complet)

Figure 11 : Délai de soulagement de la douleur au 2<sup>ème</sup> jour de traitement, dans les douleurs arthrosiques <sup>(21)</sup>

### Tolérance

Comparable dans les deux groupes.

- 1 étude, *versus* association paracétamol 300 mg/codéine 30 mg chez 462 patients souffrant de douleurs arthrosiques chroniques, périphériques et/ou lombaires, d'intensité légère à modérée, depuis au moins 6 mois <sup>(22)</sup>.

### Objectifs

Comparer l'efficacité et la tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> à l'association paracétamol 300 mg/codéine 30 mg, dans les douleurs mécaniques chroniques.

### Schéma posologique (figure 12)

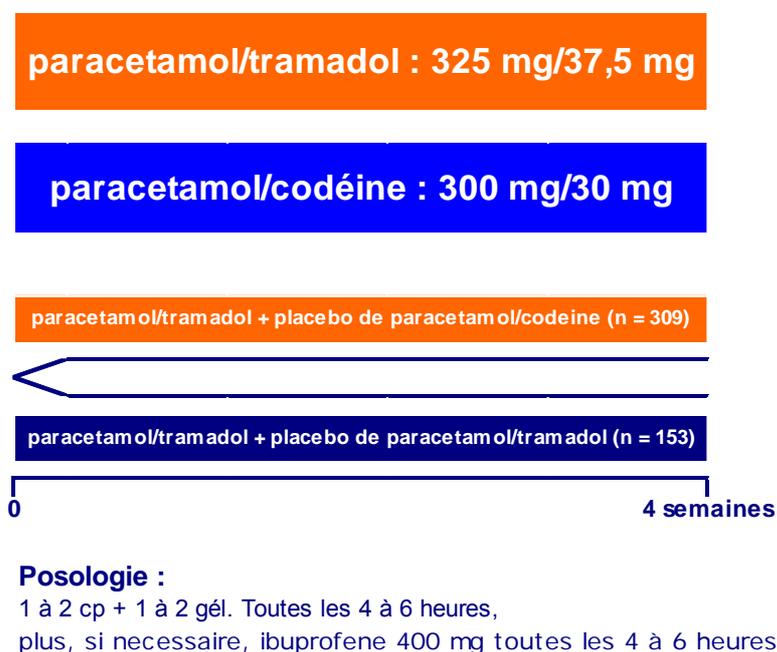
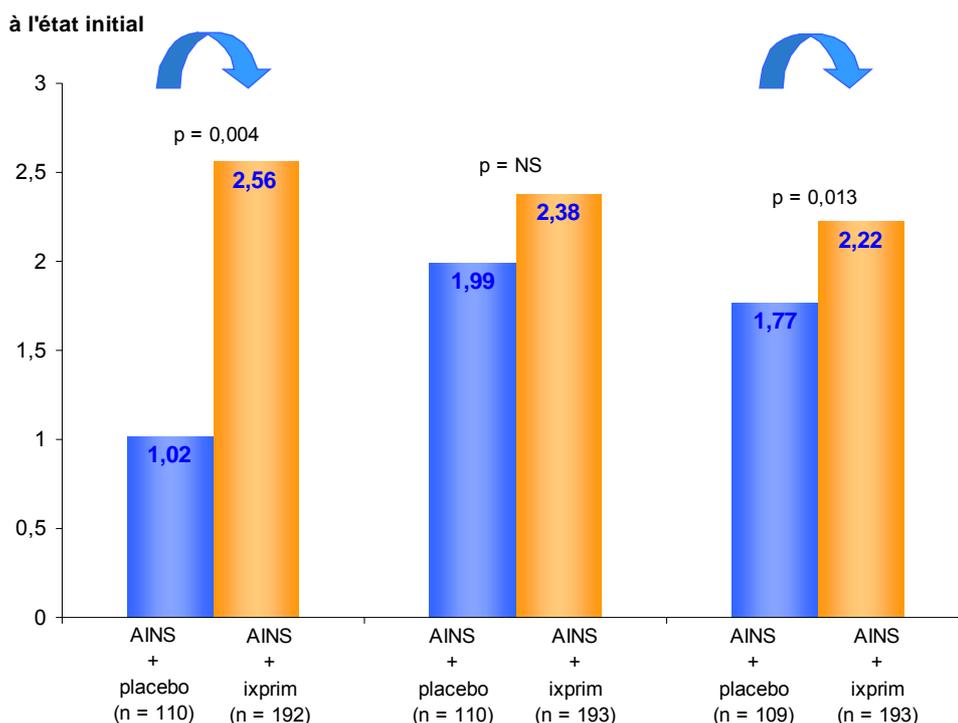


Figure 12 : Schéma posologique de l'étude Ixprim<sup>®</sup> vs association paracétamol/codéine dans les douleurs rhumatologiques chroniques <sup>(22)</sup>

## Résultats

L'efficacité analgésique d'Ixprim<sup>®</sup> a été comparable à celle de l'association paracétamol/codéine dans les douleurs rhumatologiques chroniques, sur l'ensemble des critères (TOTPAR, SPID) et à chaque évaluation (figure 13).

La posologie moyenne a été comparable dans les deux groupes soit 3,5 comprimés ou gélules/jour.



\* Score de soulagement moyen calculé sur une EVS en 5 points (de 0 = aucun soulagement à 4 = soulagement complet)

Figure 13 : Résultats de l'efficacité d'Ixprim<sup>®</sup> versus association paracétamol/codéine dans les douleurs arthrosiques chroniques\*<sup>(22)</sup>

## Tolérance

Incidence de tous les effets indésirables confondus comparable entre les deux associations.

➤ 1 étude *versus* placebo chez 308 patients présentant une poussée aiguë d'arthrose malgré un traitement par AINS ou anti-Cox 2 (n = 308)<sup>(23)</sup>.

## Objectifs

Comparer les effets en termes d'efficacité et de tolérance de l'adjonction d'Ixprim<sup>®</sup> ou d'un placebo à un traitement préexistant par un anti-inflammatoire.

### Schéma posologique

Ixprim<sup>®</sup> administré à la posologie de 1 à 2 comprimés x 4/jour (maximum 8 comprimés/jour), en poursuivant le traitement antérieur (AINS ou anti-Cox 2) à la même dose qu'avant l'inclusion.

### Résultats

L'association au traitement par AINS ou anti-Cox 2 de 1 ou 2 comprimés d'Ixprim<sup>®</sup> toutes les 4 à 6 heures s'est montrée plus efficace que le traitement anti-inflammatoire + placebo dans les poussées aiguës d'arthrose, avec notamment :

- une diminution significative de l'intensité de la douleur ( $p < 0,001$ ) (figure 14),
- une augmentation significative du soulagement de la douleur ( $p < 0,001$ ) (figure 15),
- une amélioration significative de la capacité fonctionnelle et du score de la douleur ( $p = 0,004$ ) (figure 16).

Ces résultats ont été obtenus avec une posologie moyenne de 4,8 comprimés/jour d'Ixprim<sup>®</sup>.

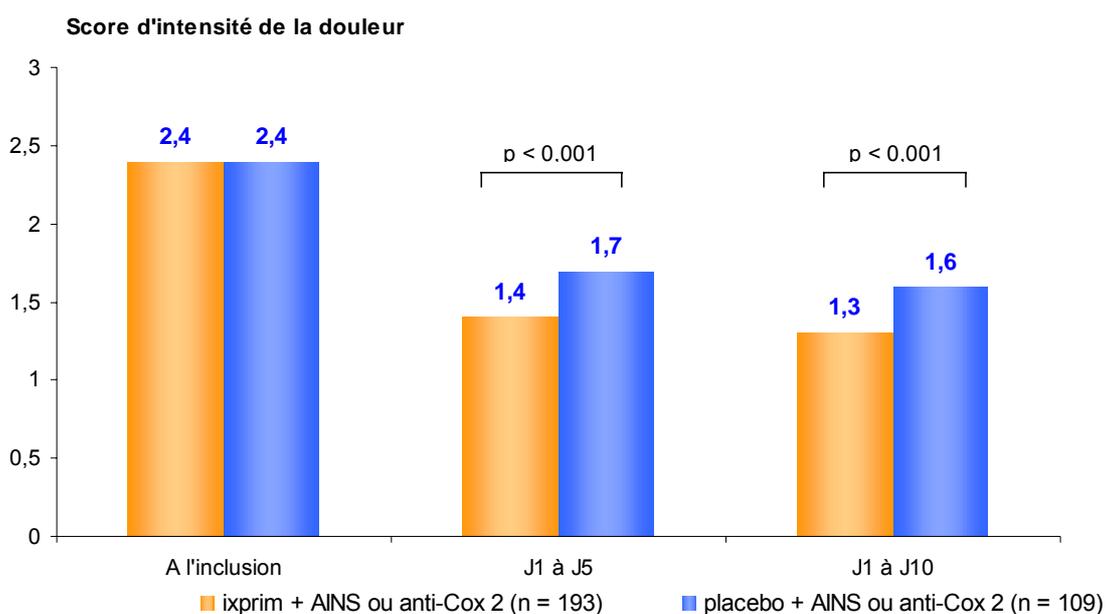


Figure 14 : Résultats de l'efficacité d'Ixprim® en association aux AINS ou anti-Cox2 : moyenne des scores quotidiens d'intensité douloureuse, de J1 à J5 (critère principal) et de J1 à J10 (critère secondaire)<sup>(23)</sup>

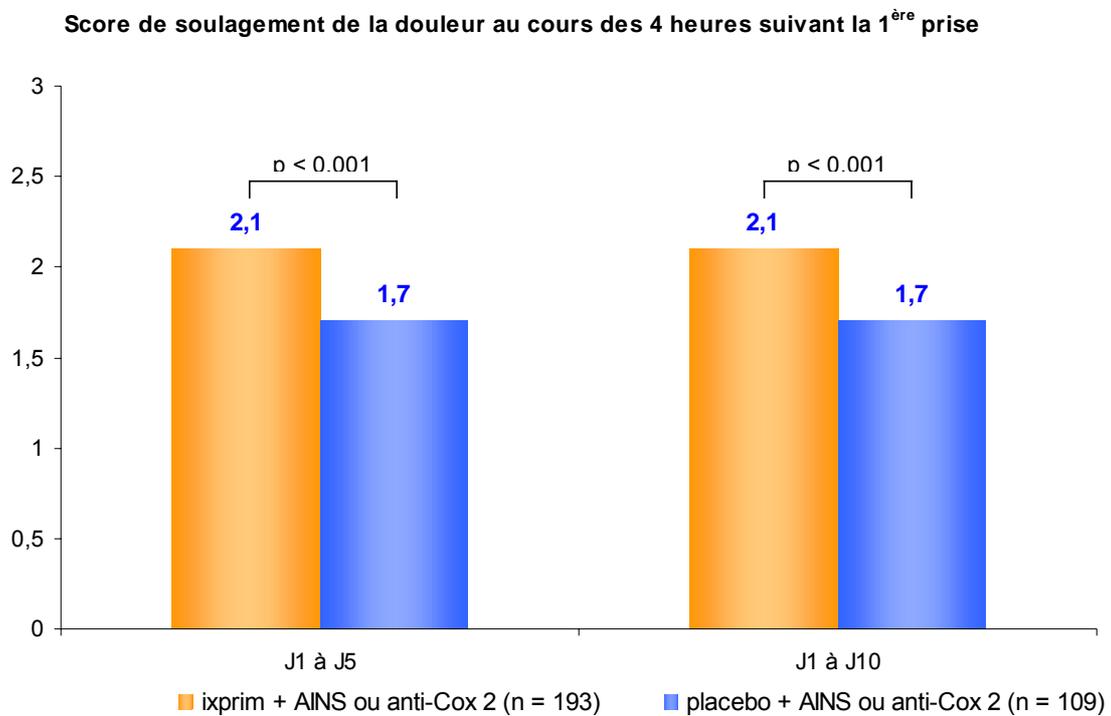
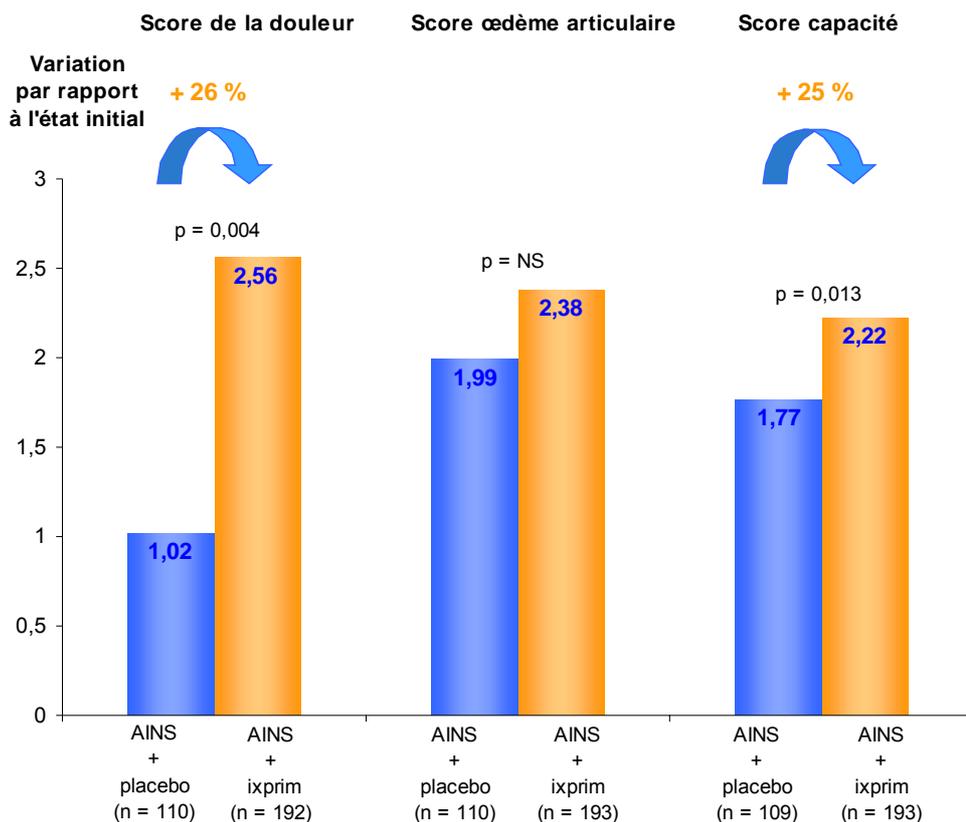


Figure 15 : Résultats de l'efficacité d'Ixprim® en association aux AINS ou anti-Cox2 : moyenne des scores quotidiens de soulagement de la douleur, de J1 à J5 (critère principal) et de J1 à J10 (critère secondaire)<sup>(23)</sup>



Evaluation globale Ixprim<sup>®</sup> (n = 193) : 3,72 et placebo (n = 110) : 4,19 ; p = 0,008

Figure 16 : Résultats de l'efficacité d'Ixprim<sup>®</sup> en association aux AINS ou anti-Cox2 : score algo-fonctionnel de WOMAC<sup>(23)</sup>

### 5.3.3 Efficacité au long cours

2 études ouvertes dans les douleurs lombaires ou arthrosiques chroniques<sup>(11)</sup> :

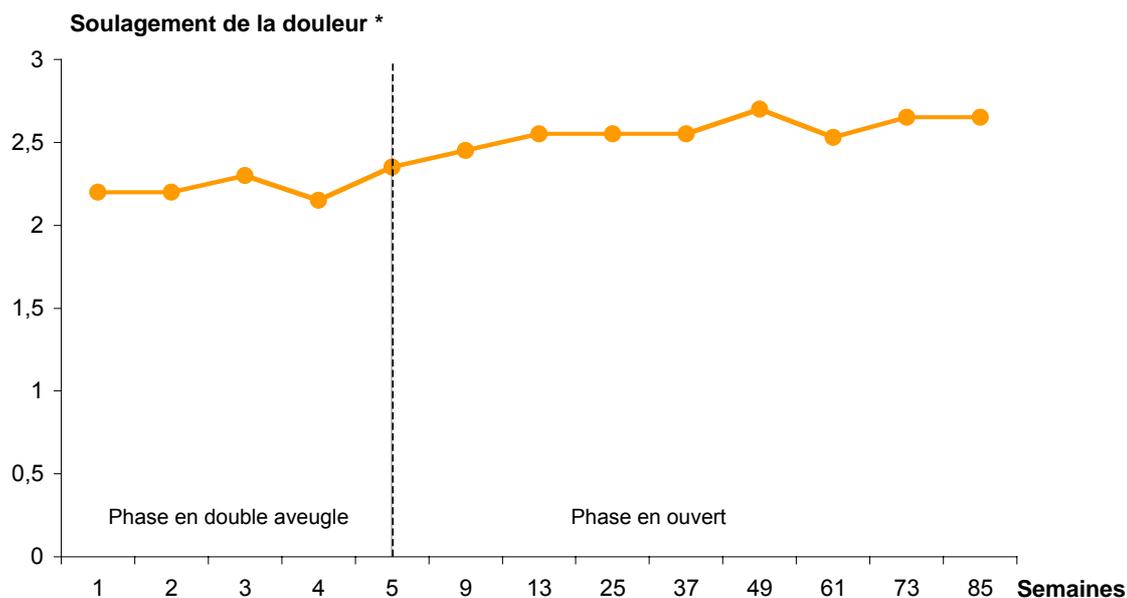
- Extension en ouvert de l'étude Mullican *versus* association paracétamol 300 mg/codéine 30 mg, chez des patients atteints de douleurs arthrosiques et/ou lombaires d'intensité légère à modérée et traités par Ixprim<sup>®</sup> pendant 23 mois<sup>(24)</sup> ;
- Etude ouverte chez des patients atteints de lombalgies d'intensité modérée et traités par Ixprim<sup>®</sup> pendant 6 mois<sup>(25)</sup>.

## Méthodologie

Etudes	Comparateur	Durée	Effectif	Indications	Posologie	Critères d'évaluation
TRAMAP-ANAG 006 (extension Mullican) <sup>(24)</sup>	Ouvert	23 mois	311	Arthrose et lombalgie	Adaptée 1 à 3 cps/4 à 6 heures	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TOTPAR et SPID sur 6 heures suivant la 1ère prise</li> <li>- Evaluation globale (patients et investigateurs)</li> <li>- Dose quotidienne moyenne</li> <li>- Pourcentage de patients nécessitant un traitement antalgique supplémentaire</li> <li>- Tolérance</li> </ul>
TRAMAP-ANAG 015 <sup>(25)</sup>	Ouvert	6 mois	369	Arthrose et lombalgie	Adaptée 1 à 3 cps/4 à 6 heures	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation globale (patients et investigateurs)</li> <li>- Posologie moyenne mensuelle</li> <li>- Tolérance</li> </ul>

## Résultats

Ces deux études en ouvert dans le traitement de douleurs rhumatologiques chroniques ont montré le maintien de l'efficacité d'Ixprim<sup>®</sup> à long terme sur 6 et 23 mois (figure 17).



\* Sur une EVS en 5 points (de 0 = aucun soulagement à 4 = soulagement complet)

Figure 17 : Soulagement de la douleur au cours des 6 heures suivant la 1<sup>ère</sup> prise <sup>(24)</sup>

Dans l'étude ayant duré jusqu'à 23 mois, dont les conditions sont les plus proches de la pratique quotidienne pour les traitements au long cours que les essais contrôlés, le nombre moyen de comprimés d'Ixprim<sup>®</sup> pris quotidiennement a été de 4,2 (soit une dose quotidienne moyenne de 1 363,4 mg de paracétamol et 157,3 mg de tramadol). Après une légère augmentation au début de la phase en ouvert, la dose quotidienne moyenne s'est stabilisée vers la 13<sup>ème</sup> semaine et est restée tout à fait constante pendant toute la durée du traitement sur près de 2 ans (figure 18) <sup>(24)</sup>.

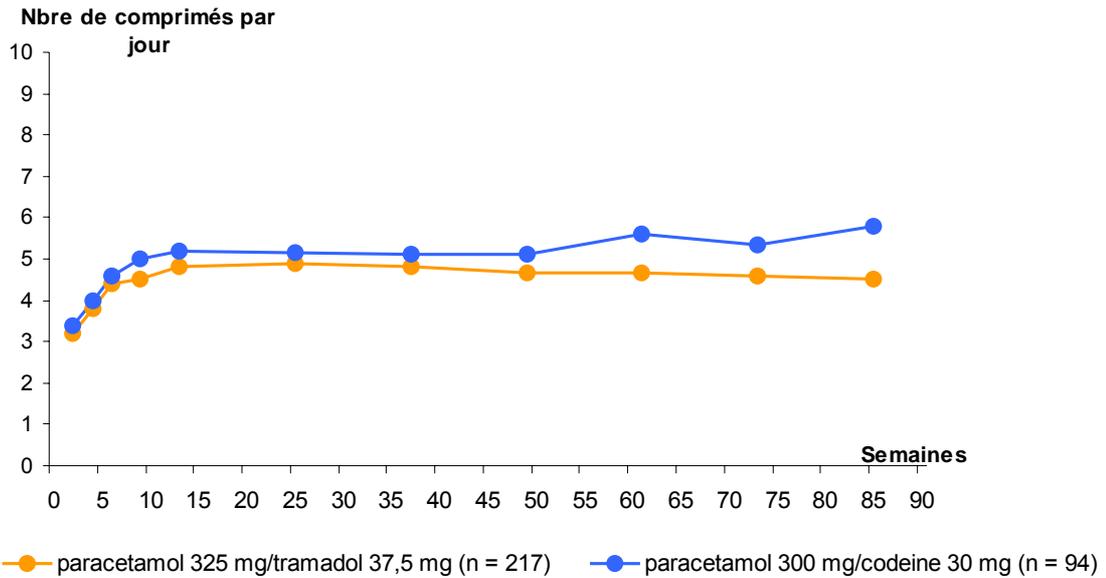


Figure 18 : Dose quotidienne d'Ixprim® dans le traitement à long terme de douleurs rhumatologiques chroniques<sup>(24)</sup>

#### 5.4 Efficacité dans les douleurs subaiguës

1 étude comparative *versus* tramadol 50 mg chez 119 patients souffrant de lombalgies subaiguës (phase IV post-AMM)<sup>(26)</sup>.

##### Objectifs

Comparer l'efficacité et la tolérance d'Ixprim® à celles du tramadol 50 mg seul.

##### Méthodologie

- Etude randomisée, multicentrique, en double aveugle
- Association paracétamol 325 mg/tramadol 37,5 mg (n = 59) *vs* tramadol 50 mg en monothérapie (n = 60)
- Traitement pendant 10 jours.

##### Critères d'évaluation

- Efficacité antalgique
- Satisfaction globale des patients

- Incidence des effets indésirables

## **Résultats**

L'efficacité antalgique et la satisfaction globale des patients ont été comparables pour les deux traitements avec une dose journalière moyenne de 1 436 mg paracétamol/165 mg tramadol (soit 4,4 cps) et 214 mg de tramadol en monothérapie (soit 4,3 cps).

## **Tolérance**

L'incidence des effets indésirables a été significativement réduite dans le groupe paracétamol/tramadol par rapport au groupe tramadol.

## **6 Tolérance**

Ixprim<sup>®</sup> associe de faibles doses de paracétamol (325 mg) et de tramadol (37,5 mg) ; l'un des objectifs de cette association est d'améliorer le profil de tolérance par rapport au tramadol pris isolément, grâce à la réduction des doses quotidiennes de principes actifs nécessaires à l'efficacité analgésique <sup>(11)</sup>.

La tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> a été évaluée chez 2 836 patients traités par cette association antalgique au cours des diverses études cliniques, en doses uniques ou multiples, dans des douleurs aiguës ou chroniques <sup>(11)</sup>.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés aux cours des essais cliniques sont des nausées, des sensations vertigineuses et une somnolence <sup>(5)</sup>.

### **6.1 Données de tolérance par rapport au tramadol seul**

#### **6.1.1 Profil de tolérance du tramadol : dose-dépendance des effets indésirables**

Les effets indésirables du tramadol oral sont dose-dépendants. Cette dose-dépendance a été rapportée par Cossmann dans une analyse des résultats des études internationales et des données de pharmacovigilance sur le tramadol <sup>(27)</sup>.

L'influence des doses sur les effets indésirables rapportés par plus de 5 % des patients est décrite dans le tableau ci-dessous (tableau 8) :

Incidence des effets indésirables	Dose de tramadol (dose unique)			Placebo
	400 mg	200 mg	100 mg	
Nausées	35,1 %	18,3 %	12,6 %	4,5 %
Vertiges	25,4 %	14,8 %	10 %	2,7 %
Vomissements	30,7 %	12,2 %	4,5 %	0,9 %

Tableau 8 : Dose-dépendance des effets indésirables du tramadol en monothérapie <sup>(27)</sup>

### 6.1.2 Analyse comparative des données de tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> versus tramadol en monothérapie

La tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> a été comparée à celle du tramadol 50 mg en monothérapie dans une méta-analyse de 7 études de méthodologie similaire (même types de douleurs, de protocoles et de population patients) <sup>(11)</sup> : 4 études avec Ixprim<sup>®</sup> dans les douleurs rhumatologiques chroniques et 3 études avec le tramadol en monothérapie <sup>(11)</sup> (tableau 9).

	Effectif	Pathologie
<b>Etudes en doses multiples avec le tramadol seul <sup>a</sup></b>		
TKM	125	Douleur chronique d'origine maligne
TL2	339	Douleur chronique d'origine bénigne
TKB	330	Douleur chronique d'origine bénigne
Total	694	
<b>Etudes en doses multiples avec l'association paracétamol/tramadol <sup>b</sup></b>		
<b>006 <sup>c</sup></b>	<b>401</b>	<b>Lombalgie chronique</b>
<b>008 <sup>d</sup></b>	<b>313</b>	<b>Arthrose</b>
<b>009 <sup>d</sup></b>	<b>389</b>	<b>Lombalgie chronique</b>
<b>015 <sup>e</sup></b>	<b>334</b>	<b>Douleurs arthrosiques ou lombalgiques</b>
<b>Total</b>	<b>1 437</b>	

a : études de protocoles similaires, dans des populations de patients similaires ; patients traités par tramadol 50 mg (1 à 2 gélules toutes les 4 à 6 heures pendant 1 à 3 mois)

b : patients souffrant de douleurs arthrosiques et/ou lombaires, traités par Ixprim<sup>®</sup> durant les phases en double aveugle et ouvertes de ces études

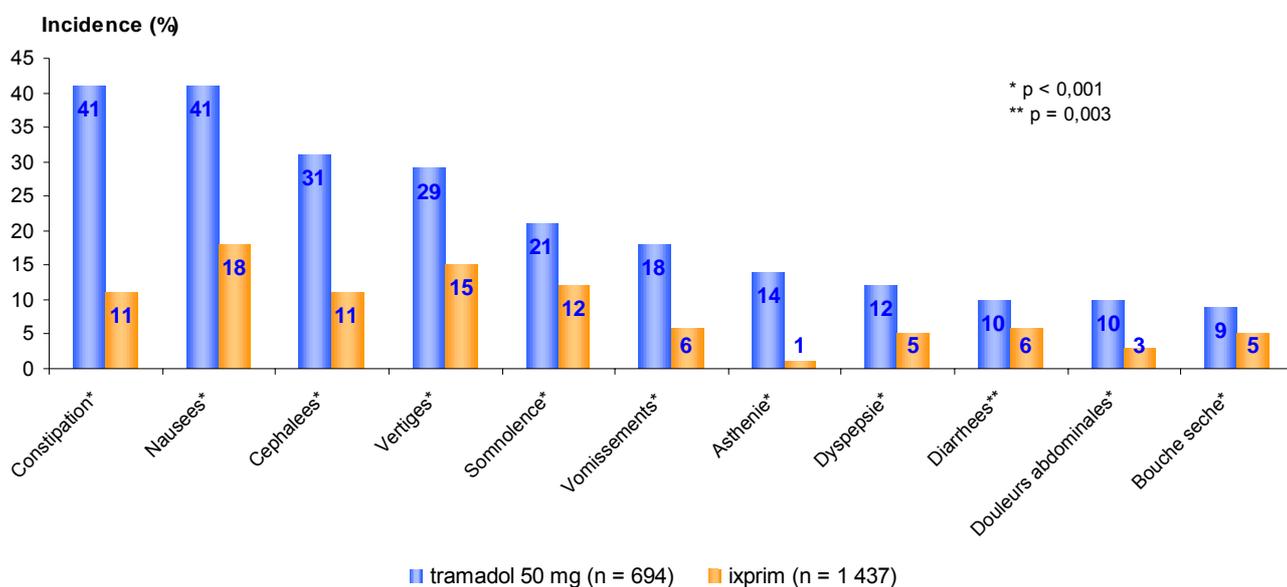
c : étude comparative *versus* association paracétamol/codéine<sup>(22)</sup> et son extension en ouvert sur 23 mois<sup>(24)</sup>

d : études comparatives *versus* ibuprofène<sup>(20, 21)</sup>

e : étude ouverte sur 6 mois<sup>(25)</sup>

*Tableau 9 : 4 études avec Ixprim<sup>®</sup> dans les douleurs rhumatologiques chroniques et 3 études avec le tramadol en monothérapie<sup>(11)</sup>*

Les événements indésirables rapportés par plus de 5 % des patients, dans la population générale d'une part et parmi les patients âgés de plus de 65 ans d'autre part, sont présentés ci-dessous (figures 19 et 20) :



*Figure 19 : Incidence des effets indésirables les plus courants dans les études Ixprim<sup>®</sup> par rapport aux études avec le tramadol en monothérapie – ensemble des patients (comparaison de données historiques)<sup>(11)</sup>*

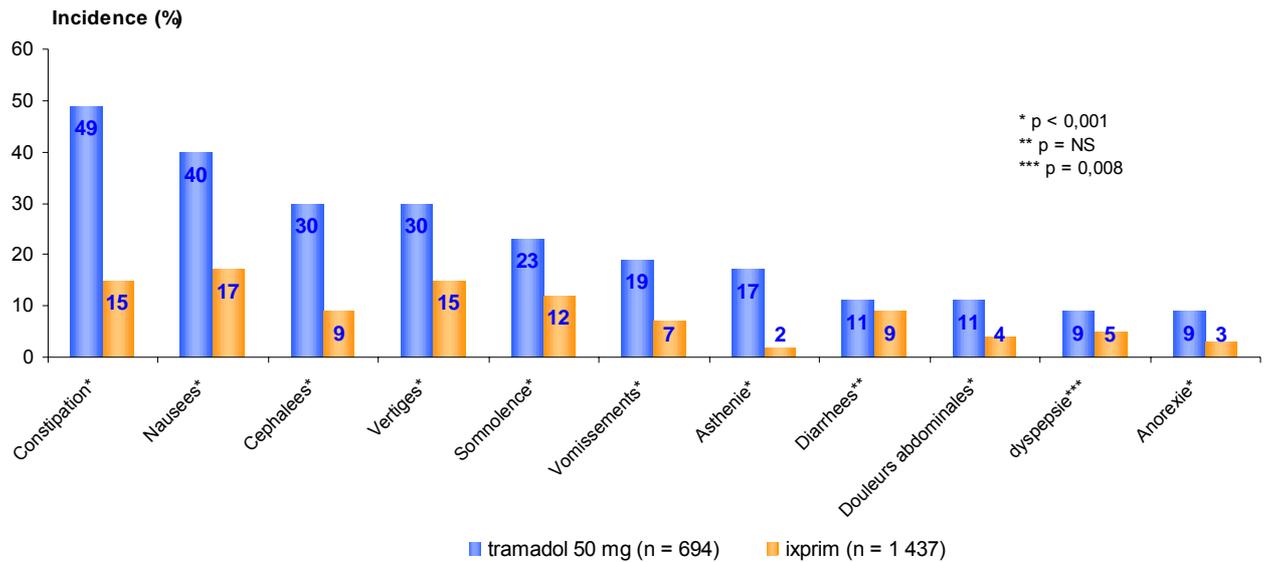


Figure 20 : Incidence des effets indésirables les plus courants dans les études Ixprim<sup>®</sup> par rapport aux études avec le tramadol en monothérapie – patients âgés de plus de 65 ans (comparaison de données historiques)<sup>(11)</sup>

D'autre part, la tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> a été directement comparée à celle du tramadol 50 mg au cours d'une étude randomisée en double aveugle, menée chez des patients atteints de lombalgies subaiguës et traités pendant 10 jours (cf. paragraphe V-D).

L'incidence des effets indésirables de type opioïde (constipation, nausées, vomissements, sécheresse buccale, perte d'appétit, vertiges) a été significativement réduite dans le groupe Ixprim<sup>®</sup> comparativement au groupe tramadol ( $0,05 < p < 0,01$ ).

Ixprim<sup>®</sup>, association de paracétamol 325 mg et de tramadol 37,5 mg, permet donc de réduire les événements indésirables du tramadol tout en maintenant son efficacité antalgique. Cette amélioration de la tolérance pourrait être consécutive à la réduction des posologies quotidiennes nécessaires (1 436/165 mg/j de paracétamol/tramadol dans le groupe Ixprim<sup>®</sup>, contre 214 mg/j de tramadol dans le groupe tramadol)<sup>(26)</sup>.

## 6.2 Autres données de tolérance

### 6.2.1 Versus placebo

- Etude *versus* placebo dans les lombalgies chroniques (présentée paragraphe V-C-2-a) <sup>(19)</sup>.

Incidence des effets indésirables : 40,7% dans le groupe Ixprim<sup>®</sup> et 8,9 % dans le groupe placebo.

Evénements indésirables les plus fréquemment rapportés :

- Dans le groupe Ixprim<sup>®</sup> : nausées (12,0 %), vertiges (10,8 %), constipation ((10,2 %), somnolence (9,0 %), bouche sèche (6,6 %), céphalées (6,6 %), vomissements (6,0 %),
- Dans le groupe placebo : céphalées (4,1 %), nausées (1,8 %), somnolence (1,8 %).

La majorité des effets indésirables ont été jugés peu sévères.

- Etude en association avec les AINS ou anti-Cox 2 (présentée paragraphe V-C-2-b) <sup>(23)</sup>.

Incidence des effets indésirables rapportés au traitement : 24,4 % dans le groupe paracétamol/tramadol et 8,1 % dans le groupe placebo.

Arrêts de traitement pour effet indésirable : 12,7 % dans le groupe paracétamol/tramadol et 5,4 % dans le groupe placebo.

Effets indésirables les plus fréquemment rapportés :

- Dans le groupe Ixprim<sup>®</sup> : nausées (17,3 %), vertiges (11,7 %), vomissements (9,1 %), somnolence (7,1 %), constipation (4,6 %),
- Dans le groupe placebo : céphalées (8,1 %), vertiges (4,5 %), diarrhées (4,5 %).

### 6.2.2 *Versus d'autres comparateurs*

Les études du dossier clinique ont permis de comparer la tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> aux autres comparateurs, notamment l'association paracétamol/codéine et l'ibuprofène 200 mg, au cours de 3 études contrôlées. La nature des évènements indésirables dont l'incidence était la plus élevée (> 4,5 % ou 5 %) est rapportée dans les tableaux ci-dessous :

	TRAMAP-ANAG-008 <sup>(21)</sup>		TRAMAP-ANAG-009 <sup>(20)</sup>	
	Ixprim <sup>®</sup>	ibuprofène	Ixprim <sup>®</sup>	ibuprofène

	(n = 119)	200 mg (n = 124)	(n = 149)	200 mg (n = 148)
Nausées	12 (10 %)	15 (12 %)	10 (7 %)	13 (9 %)
Diarrhées	12 (10 %)	10 (8 %)	5 (3 %)	7 (5 %)
Constipation	13 (11 %)	8 (6 %)	14 (9 %)	3 (2 %)
Dyspepsie	2 (2 %)	9 (7 %)	8 (5 %)	6 (4 %)
Douleurs abdominales	6 (5 %)	4 (3 %)	3 (2 %)	11 (7 %)
vomissements	6 (5 %)	1 (1 %)		
Syndrome grippal	6 (5 %)	2 (2 %)		
Maux de tête	7 (6 %)	9 (7 %)	9 (6 %)	10 (7 %)
Vertiges	6 (5 %)	6 (7 %)	5 (3 %)	12 (18 %)
Somnolence	13 (11 %)	5 (4 %)	13 (9 %)	5 (4 %)
Insomnie			7 (5 %)	5 (3 %)
Infections respiratoires hautes	4 (3 %)	6 (6 %)	7 (5 %)	10 (7 %)
Sinusite	2 (2 %)	6 (5 %)	5 (3 %)	7 (5 %)
Prurit	8 (7 %)	5 (4 %)		
Hypersudation	7 (6 %)	0		
Tout effet indésirable confondu	78 (66 %)	76 (61 %)	99 (66 %)	83 (56 %)
La tolérance a été comparable dans les deux groupes				

Tableau 10 : Profil de tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> par rapport à l'ibuprofène 200 mg au cours de 2 études (événements indésirables les plus fréquents : incidence  $\geq 4,5$  %) dans les douleurs arthrosiques ou lombaires chroniques sur un total de 540 patients <sup>(20, 21)</sup>

	Ixprim <sup>®</sup> (n = 309)	paracétamol 300 mg/ codéine 30 mg (n = 153)	p
Somnolence	54 (17 %)	37 (24 %)	0,05
Nausées	53 (17 %)	29 (19 %)	0,32 (NS)
Vertiges	47 (15 %)	21 (14 %)	0,33 (NS)
Constipation	35 (11 %)	32 (21 %)	< 0,01
Maux de tête	34 (11 %)	11 (7 %)	0,08 (NS)
vomissements	22 (7 %)	10 (7 %)	0,41 (NS)

Diarrhées	<b>19 (6 %)</b>	7 (5 %)	0,23 (NS)
Bouche sèche	<b>16 (5 %)</b>	10 (7 %)	0,28 (NS)
Fatigue	<b>15 (5 %)</b>	9 (6%)	0,33 (NS)
Dyspepsie	<b>14 (5 %)</b>	8 (5 %)	0,37 (NS)
Tout effet indésirable confondu	<b>220 (71 %)</b>	117 (76 %)	0,11 (NS)
L'incidence de tous les effets indésirables confondus a été comparable entre les 2 associations			

*Tableau 11 : Profil de tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> par rapport à l'association paracétamol/codéine (événements indésirables les plus fréquents : incidence  $\geq$  4,5 %) dans les douleurs chroniques <sup>(22)</sup>*

Dans ces 3 essais, le traitement par Ixprim<sup>®</sup> n'a pas modifié de façon cliniquement significative les paramètres biologiques et hématologiques, sériques ou urinaires, par rapport à l'état initial.

### **6.3 Profil de tolérance à long terme**

Le profil de tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> a pu être particulièrement étudié au cours de l'étude à long terme sur 23 mois (présentée dans le paragraphe V-C-3) <sup>(24)</sup>.

Les événements indésirables les plus courants en rapport avec le traitement par Ixprim<sup>®</sup> ont été : nausées (21 %), vertiges (16 %), somnolence (16 %), céphalées (15 %), constipation (14 %) .

Par ailleurs, l'analyse des données de tolérance recueillies au cours d'études ayant duré de 2 à 23 mois <sup>(20, 21, 24, 25)</sup> a montré que l'augmentation de la durée d'exposition à Ixprim<sup>®</sup> (durée totale du traitement ou temps déjà écoulé au moment où l'événement indésirable apparaît) n'a pas eu d'effet sur l'incidence ou le type des événements indésirables <sup>(11)</sup>.

## **7 Conclusion**

En définitive, nous retiendrons que l'efficacité d'Ixprim<sup>®</sup> repose sur **trois mécanismes d'action distincts** :

- action périphérique du paracétamol,
- action opioïde faible et action mono-aminergique du tramadol.

La complémentarité pharmacocinétique de ses deux Principes Actifs permet une **couverture thérapeutique sur 6 heures** avec une absorption rapide et un pic plasmatique précoce du paracétamol, et une demie-vie plus longue pour le tramadol.

Son efficacité a été démontrée dans les douleurs aiguës d'intensité modérées à sévères, avec **un soulagement plus rapide qu'avec le tramadol seul et plus durable qu'avec le paracétamol seul**.

De plus son efficacité a été une nouvelle fois démontrée dans les douleurs rhumatologiques chroniques à **une posologie médiane de 4 cps/jour**.

Quant à la tolérance, Ixprim<sup>®</sup> permet de réduire significativement l'incidence des effets indésirables habituellement observés avec le tramadol 50 mg (effets indésirables du tramadol sont dose-dépendants), avec un profil de tolérance comparable à celui de l'ibuprofène.

Ce sont sur ces différents points que s'appuie la communication produit auprès des professionnels de santé.

## **PARTIE II**

### **Etude Marketing**



## **1 Le Marché des Antalgiques de palier 2**

### **1.1 La Douleur**

#### **1.1.1 Définition**

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante, ou potentielle, ou décrite en de tels termes.

Son évolution peut se faire sur un mode aigu ou chronique.

#### **1.1.2 Classification**

Les douleurs sont en général classées en :

- Douleurs par excès de nociception :

Elles sont dues à une activation des voies de la douleur à partir des récepteurs périphériques par stimulation nociceptive (lésion tissulaire), le système nerveux restant intact (pas de déficit neurologique à l'examen clinique). Elles correspondent à un excès de stimulation des terminaisons libres ou des récepteurs. Il semble qu'il existe toujours un premier phénomène qui est une inflammation avec libération de substances algogènes. Ces douleurs répondent habituellement aux antalgiques.

- Douleurs neuropathiques :

Elles sont dues à une hyperactivité spontanée des voies de la douleur, sans stimulation nociceptive, consécutive à une lésion des voies de la sensibilité que ce soit au niveau du système nerveux périphérique ou central. Cette lésion entraîne des perturbations complexes de l'ensemble du système nociceptif : hypersensibilité, perte de spécificité, décharges spontanées, perte des contrôles inhibiteurs, hyperactivité du sympathique. Ces douleurs surviennent même en l'absence de stimulation nociceptive. Un exemple de ces douleurs est la douleur post-zostérienne.

- Douleurs mixtes :

Elles sont dues à la fois à une composante nociceptive et neuropathique.

Exemple : la lombo-sciatique.

- Douleurs psychogènes :

Elles sont en rapport avec une problématique psychologique caractérisée ( suite de deuil...) ou psychopathologique (angoisse...) qui s'exprime au travers du corps et dont le diagnostic repose avant tout sur les signes tels que : éléments du discours, personnalité pathologique entrant dans le cadre d'une névrose hystérique, d'une hypocondrie...

### **1.1.3 Prise en charge thérapeutique**

#### *1.1.3.1 Prise en charge globale*

- Relaxation : c'est une méthode qui vise à inhiber l'anxiété et favorise la détente musculaire, elle est indiquée presque dans toutes les situations douloureuses.
- Hypnose : elle peut être définie comme un état passager de conscience modifiée, son but permet au patient de prendre conscience qu'il peut agir sur sa douleur et réaménager sa vie en changeant la manière d'appréhender ou d'interpréter le stimulus nociceptif.
- Psychanalyse : cette thérapie a pour objectif de permettre l'émergence des facteurs inconscients par le biais de libres associations émises par le sujet.

Ces techniques peuvent être utilisées pour les différents types de douleurs.

#### *1.1.3.2 Prise en charge des douleurs par excès de nociception*

- Traitement médicamenteux : les antalgiques et anti-inflammatoires
- Techniques interventionnelles : infiltration, chirurgie
- Traitement rééducatif : massage, thérapie, orthèses d'immobilisation

#### *1.1.3.3 Prise en charge des douleurs neuropathiques*

- Traitements médicamenteux :
  - les antidépresseurs tricycliques : Laroxyl<sup>®</sup>, Anafranil<sup>®</sup>
  - les anti-convulsivants : Tégrétol<sup>®</sup>, Neurontin<sup>®</sup>
  - les antalgiques : Tramadol
- La neurochirurgie
- La neurostimulation transcutanée

#### 1.1.3.4 Prise en charge des douleurs psychogènes

- Relaxation
- Hypnose
- Psychanalyse
- Traitements médicamenteux : les antidépresseurs tricycliques : Laroxyl<sup>®</sup>, Anafranil<sup>®</sup>

#### 1.1.3.5 Les Antalgiques

Les antalgiques sont classés selon deux critères principaux :

- Leur mécanisme d'action : opioïde, non opioïde
- Leur puissance : classification par palier selon la classification de l'OMS

- Les trois paliers de l'OMS :

La puissance permet de classer les antalgiques en trois paliers (numérotés de 1 à 3), chaque palier étant indiqué dans une intensité de douleur différente :

<b>Douleurs légères à modérées</b>	<b>Palier I</b> : paracétamol, Aspirine, certains AINS
<b>Douleurs modérées à intenses</b>	<b>Palier II</b> : - opioïdes faibles seuls : tramadol et dihydrocodéine - ou en association avec un palier I : dextropropoxyphène + paracétamol ( ± caféine) codéine + paracétamol tramadol + paracétamol
<b>Douleurs sévères</b>	<b>Palier III</b> : opioïdes forts : morphine et dérivés

- Les principaux antalgiques commercialisés dans les différents paliers :

- **Palier I** : il est constitué des antalgiques non opioïdes, à savoir les spécialités contenant du paracétamol (dosées à 500 mg et 1 g), de l'aspirine et des AINS faiblement dosés.

paracétamol : Doliprane<sup>®</sup>, Efferalgan<sup>®</sup>, Dafalgan<sup>®</sup>, et les génériques.

Aspirine : Aspégic<sup>®</sup>, Aspirine du Rhône...

AINS faiblement dosés : Advil<sup>®</sup> 200 mg (ibuprofène)...

- **Palier II** : il est constitué principalement d'associations composées de paracétamol et d'un opioïde faible (dextropropoxyphène, codéine, tramadol). Certaines spécialités contiennent uniquement un opioïde faible (tramadol, codéine).

dextropropoxyphène + paracétamol : Di-Antalvic<sup>®</sup> (Aventis), Propofan<sup>®</sup> (+caféine, Aventis), et les génériques.

codéine + paracétamol : Efferalgan codéiné<sup>®</sup>, Codoliprane<sup>®</sup>, Dafalgan codéiné<sup>®</sup>.

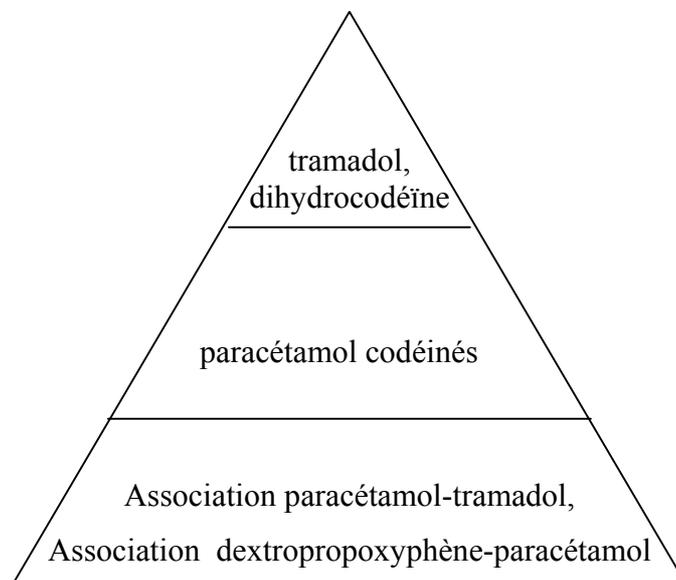
tramadol + paracétamol : Ixprim<sup>®</sup> (Aventis), Zaldiar<sup>®</sup> (Grünenthal).

paracétamol + opium + caféine : Lamaline<sup>®</sup>.

dihydrocodéine : Dicodin<sup>®</sup>.

tramadol seul : Topalgic<sup>®</sup> (Aventis), Contramal<sup>®</sup> (Grünenthal), Zamudol<sup>®</sup>, et les génériques.

Au sein de ce palier, la puissance des antalgiques varie. Classiquement, la hiérarchie est la suivante :



- **Palier III** : il est constitué de spécialités contenant des dérivés morphiniques (opioïdes forts).

Moscontin<sup>®</sup>, Skenan<sup>®</sup>, Actiskenan<sup>®</sup>, Temgesic<sup>®</sup>, Nubain<sup>®</sup>, Palfium<sup>®</sup>, Fortal<sup>®</sup>, Kapanol<sup>®</sup>.

## 1.2 Environnement

Les antalgiques représentent un marché colossal pour l'industrie pharmaceutique car la douleur n'épargne personne, bien qu'elle soit trop souvent tue et même mal prise en charge.

### 1.2.1 Le marché des antalgiques de palier II en quelques chiffres

En France, sur la période allant de juin 2003 à mai 2004 compris, s'est vendu plus de **132,6 millions de boîtes** d'antalgiques de palier II, correspondant à un chiffre d'affaire de plus de **291,8 millions d'euros**.

C'est un marché en croissance puisque les ventes en volumes ont augmenté de +6,4% et le CA a augmenté de +13,9%.

Ce marché a vu l'arrivée en mai 2003 d'une nouvelle classe constituée de l'association de tramadol et de paracétamol qui est venue bouleverser l'ordre établi.

### 1.2.2 Les principaux acteurs

Le marché de l'antalgie de palier II compte 4 grandes classes de médicaments, auxquelles il faut ajouter la Lamaline®.

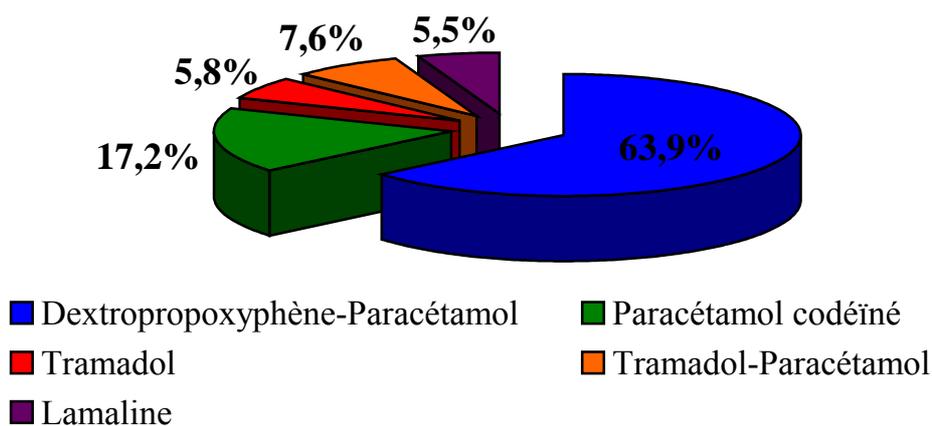


Figure 21 : Parts de Marché Unitaire au sein du marché des Antalgiques de palier II  
(Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.

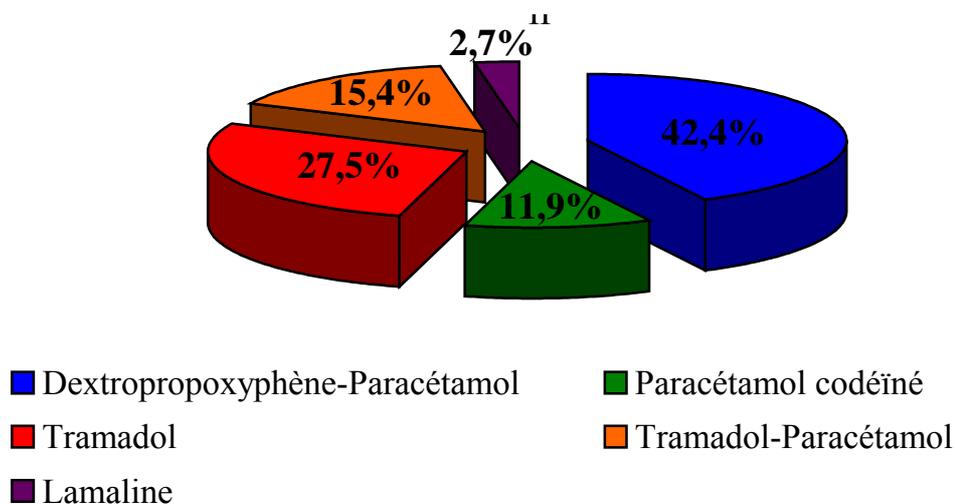


Figure 22 : Parts de Marché Chiffre d’Affaire au sein du marché des Antalgiques de palier II (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.

La classe des dextropropoxyphène+paracétamol domine le marché des antalgiques de palier II avec près de 64% des ventes en volumes. En seconde position vient la classe des paracétamol codéinés avec 17% de parts de marché unitaires, et en troisième position figure l'association paracétamol-tramadol avec près de 8% de parts de marché unitaires. En revanche, en valeur, au bénéfice d'un prix de vente élevé, les tramadol atteignent la seconde place du marché avec 27,5% de parts de marché, derrière l'association dextropropoxyphène-paracétamol qui ne possède "plus que" 42% de parts de marché, et devant l'association paracétamol-tramadol, qui voit sa part de marché CA double de sa part de marché unitaire (prix de vente élevé) avec plus de 15%.

#### 1.2.2.1 L'association dextropropoxyphène-paracétamol

Cette association est une spécificité française.

Elle compte parmi ses représentants le célèbre Di-Antalvic<sup>®</sup>, le Propofan<sup>®</sup> qui contient en plus de la caféïne.

En juin 2000, le droit de substitution accordé aux pharmaciens a bouleversé la donne, permettant ainsi la percée des génériques, phénomène qui s’est d’autant plus renforcé en 2002 avec la mise en application de la loi Mattei encourageant les médecins à prescrire en DCI (Dénomination Commune Internationale).

En mai 2004, la classe représente (Cumul Mobile) :

- 64% en Unités du marché des Antalgiques de palier II,

Avec une perte de 2,5% du volume des ventes par rapport à l'année précédente.

- 42% en CA du marché des antalgiques de palier II,

Avec une perte de 4,3% de CA par rapport à l'année précédente.

Cette classe est en involution sur un marché qui, lui, croit :

+ 6,4% en Volume,

+ 13,9% en Valeur.

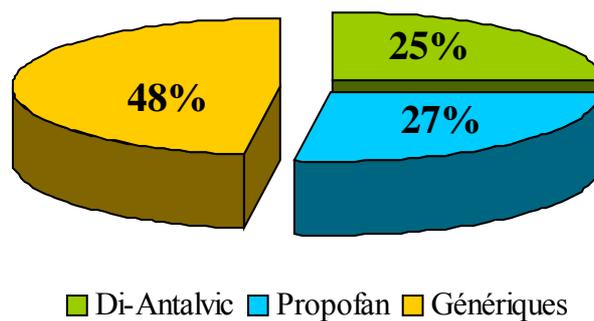
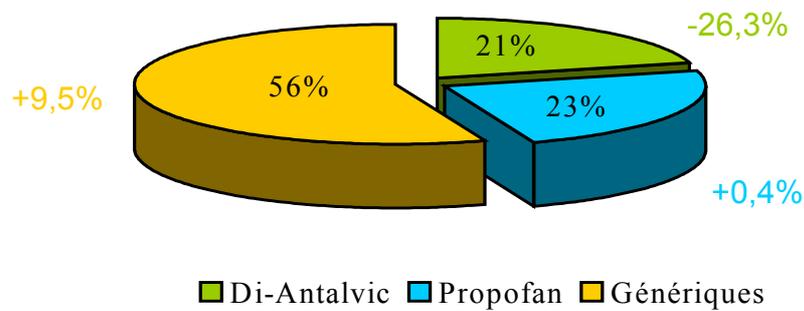


Figure 23 : Répartition des ventes en volume au sein de la classe des dextropropoxyphène-paracétamol (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.

*Figure 24 : Répartition des ventes en valeur au sein de la classe des dextropropoxyphène-paracétamol (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.*

La marque la plus touchée au sein de cette classe est **Di-Antalvic®** :

Avec 21% des unités de la classe, la marque ne représente plus que **13,4%** des ventes en volume du marché des antalgiques de palier II et 10,6% des ventes en valeur, due à une perte de plus de 26% du volume de ses ventes.

**Propofan®**, quant à lui, **reste stable**, à **15%** des ventes en volumes (+ 0,4% d'unités vendues) et **11,5%** des ventes en valeur du marché des antalgiques de palier II (+0,5% de CA).

La marque représente 23% des unités vendues de l'association dextropropoxyphène-paracétamol.

Dans cette classe, ce sont les génériques les plus dynamiques, puisqu'ils gagnent 9,5% d'unités vendues par rapport à l'année précédente avec 35,5% des unités vendues du marché, et 9,8% de CA avec plus de 20% du CA du marché des antalgiques de palier II.

Ce sont eux qui "drive" l'association avec près de 56% des unités de dextropropoxyphène+paracétamol vendues.

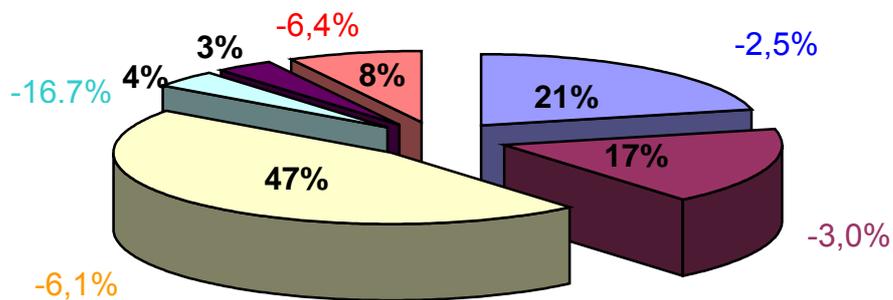
#### *1.2.2.2 Les paracétamol codéinés*

Cette classe compte trois grandes marques qui sont : **Codoliprane®**, **Dafalgan codéiné®**, **Efferalgan codéiné®**.

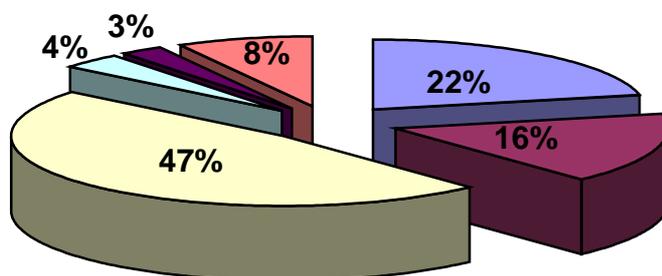
Cette classe participe à hauteur de **17,2%** des ventes en volume des antalgiques de palier II, avec une évolution de 6,7% d'unités vendues.

L'association croît ainsi plus vite que le marché en terme de volume.

En valeur, avec une évolution de 6,1% du CA, la classe représente **11,9%** des ventes en valeur d'antalgiques de palier II.



■ Codoliprane      ■ Dafalgan codéiné      ■ Efferalgan codéiné  
■ Lindilane      ■ Génériques      ■ Klipal



■ Codoliprane      ■ Dafalgan codéiné      ■ Efferalgan codéiné  
■ Lindilane      ■ Génériques      ■ Klipal

Figure 25 : Répartition des ventes en volume au sein de la classe des paracétamol codéinés (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.

Figure 26 : Répartition des ventes en valeur au sein de la classe des paracétamol codéinés (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.

**Efferalgan codéiné**<sup>®</sup> est le chef de file de cette classe avec **47%** de parts de marché en volume. La marque est néanmoins en involution sur le marché des antalgiques de palier II, -6,1%, comme toutes les autres marques de la classe, à l'exception des génériques.

La marque participe pour **8%** aux ventes en volume des antalgiques de palier II, et à hauteur de **5,7%** pour les ventes en valeur.

En deuxième position vient **Codoliprane**<sup>®</sup> avec **21%** de parts de marché unitaire. Son involution sur le marché est moins importante, -2,5%, et est sensiblement inférieure à celle de **Dafalgan codéiné**<sup>®</sup>, **16%** de parts de marché au sein de la classe, qui est de 3%. Les participations aux ventes en volume des antalgiques de palier II de ces deux marques sont respectivement de 2,6% et 2,0%.

Seuls les génériques évoluent au sein de cette classe bénéficiant du transfert des prescriptions de marque de l'association, mais leur part de marché au sein de la classe reste faible avec 3%.

En valeur, les parts de marché sont équivalentes à celles en volume (prix homogènes au sein de cette classe).

### *1.2.2.3 Les tramadol*

Cette classe se caractérise par sa diversité de formes et de dosages.

Les marques les plus connues sont **Topalgic**<sup>®</sup> et **Contramal**<sup>®</sup> qui existent sous 4 dosages : 50, 100, 150, 200 mg dont trois sont à libération prolongée afin d'avoir une action plus durable dans le temps (100, 150, 200 mg).

**Zamudol**<sup>®</sup>, comprend dans sa gamme les mêmes dosages sous les mêmes formes que les deux marques précédentes, avec en plus une forme à libération non modifiée dosée à 50 mg.

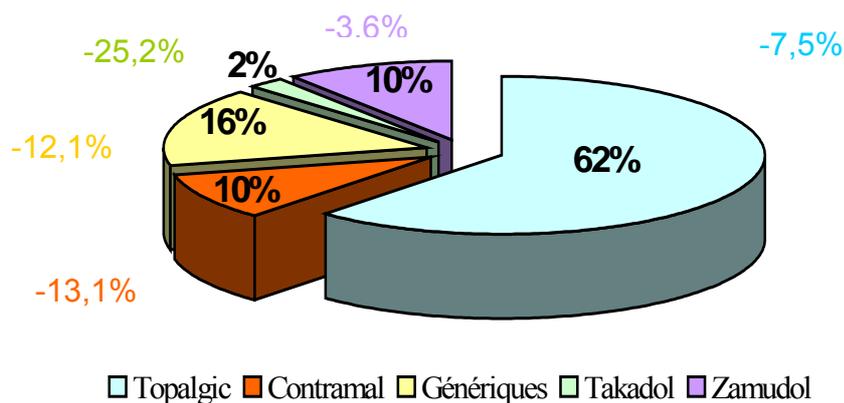
Enfin il existe un tramadol en comprimés effervescents, à la différence des autres cités précédemment et des génériques qui sont soit sous forme de comprimés, soit sous forme de gélules, dosés à 100 mg : **Takadol**<sup>®</sup>.

Les tramadol représentent seulement 5,82% des ventes en volume des antalgiques de palier II, avec une perte de près de 9% du volume de leurs ventes.

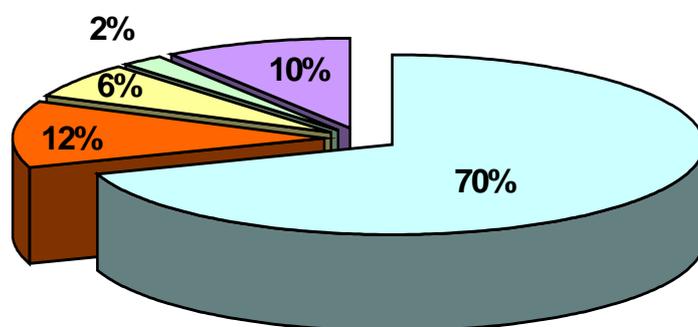
On constate donc une nette involution sur un marché qui, pourtant, croît.

En valeur, ils comptent pour un peu plus de 1/4 du Chiffre d'Affaire des antalgiques de palier II, avec 27,5% de parts de marché, malgré une perte de près de 5% de leur CA.

Au sein de cette classe : Cumul Mobile mai 2004



□ Topalgic □ Contramal □ Génériques □ Takadol □ Zamudol



□ Topalgic □ Contramal □ Génériques □ Takadol □ Zamudol

Figure 27 : Répartition des ventes en volume au sein de la classe des tramadol (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.

Figure 28 : Répartition des ventes en valeur au sein de la classe des tramadol (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.

**Topalgic®** contribue pour une grande part aux ventes de tramadol puisqu'il représente 62% des ventes en volume et 70% des ventes en valeur de la classe. Néanmoins, la marque est en recul avec une **perte de 7,5%** d'unités vendues par rapport à l'année précédente, un recul moins rapide que celui de la classe tout entière.

La marque ne réalise à elle seule que **3,6%** des ventes en volume d'antalgiques de palier II, mais participe pour **19,2%** aux ventes en valeur du marché (perte de 2,3% de CA).

Zamudol® vient en deuxième position, à égalité avec Contramal® en ce qui concerne les ventes en volume de tramadol de marque. Néanmoins, Zamudol® est la marque qui recule le moins avec "seulement" 3,6% d'unités vendues en moins.

En valeur, Contramal® est la deuxième marque de la classe avec 12% du CA généré par les ventes de tramadol (3,3% des ventes des antalgiques de palier II).

Les génériques tiennent une part mineure, puisque même s'ils représentent 16% des ventes en volume des tramadol, ils ne représentent que 6% des ventes en valeurs de cette même classe, et seulement 1,8% de celles des antalgiques de palier II.

#### *1.2.2.4 Lamaline®*

La **Lamaline®** pèse pour **5,5%** des unités vendues d'antalgiques de palier II, avec une perte de 1,4% du volume de ses ventes par rapport à l'année précédente.

En valeur, elle ne représente plus que **2,75%** du chiffre d'affaire total du marché des antalgiques de palier II.

#### *1.2.2.5 Association paracétamol-tramadol*

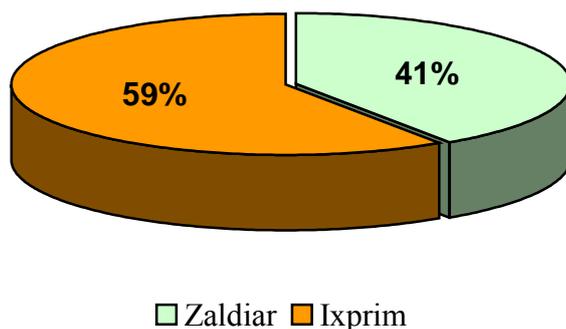
Cette association est nouvelle puisqu'elle a été lancée sur le marché français en mai 2003, en co-marketing avec le Laboratoire Grünenthal sous les marques Ixprim® et Zaldiar® avec un prix de vente identique.

On ne s'intéressera à ce stade qu'aux performances de l'association et de Zaldiar® car un bilan plus approfondi des performances de Ixprim® sera réalisé ultérieurement.

L'association, avec plus de 10 millions de boîtes vendues pèse, un an après son lancement, pour 7,55% des ventes d'antalgiques de palier II sur la période juin 2003-mai 2004.

En valeur, la performance est encore plus significative, puisque avec plus de 45 millions d'euros de CA réalisés, l'association représente près de 15,5% des ventes en valeur du marché.

On peut donc parler d'une entrée remarquée de l'association sur le marché français.



*Figure 29 : Répartition des ventes en volume et en valeur au sein de l'association paracétamol-tramadol depuis le lancement – Données GERS.*

En ce qui concerne **Zaldiar**<sup>®</sup>, avec un peu plus de 4 millions d'unités vendues, la marque représente 3,1% des ventes en volumes du marché des antalgiques de palier II, et 41% de ventes de l'association.

On note que **Ixprim**<sup>®</sup> s'impose déjà comme le leader de cette classe, avec 3 boîtes vendues sur 5 de l'association qui lui reviennent.

#### *1.2.2.6 Impact de l'arrivée de l'association*

## SUIVI PdM UN CUMUL MOBILE NIVEAU 2 - GERS

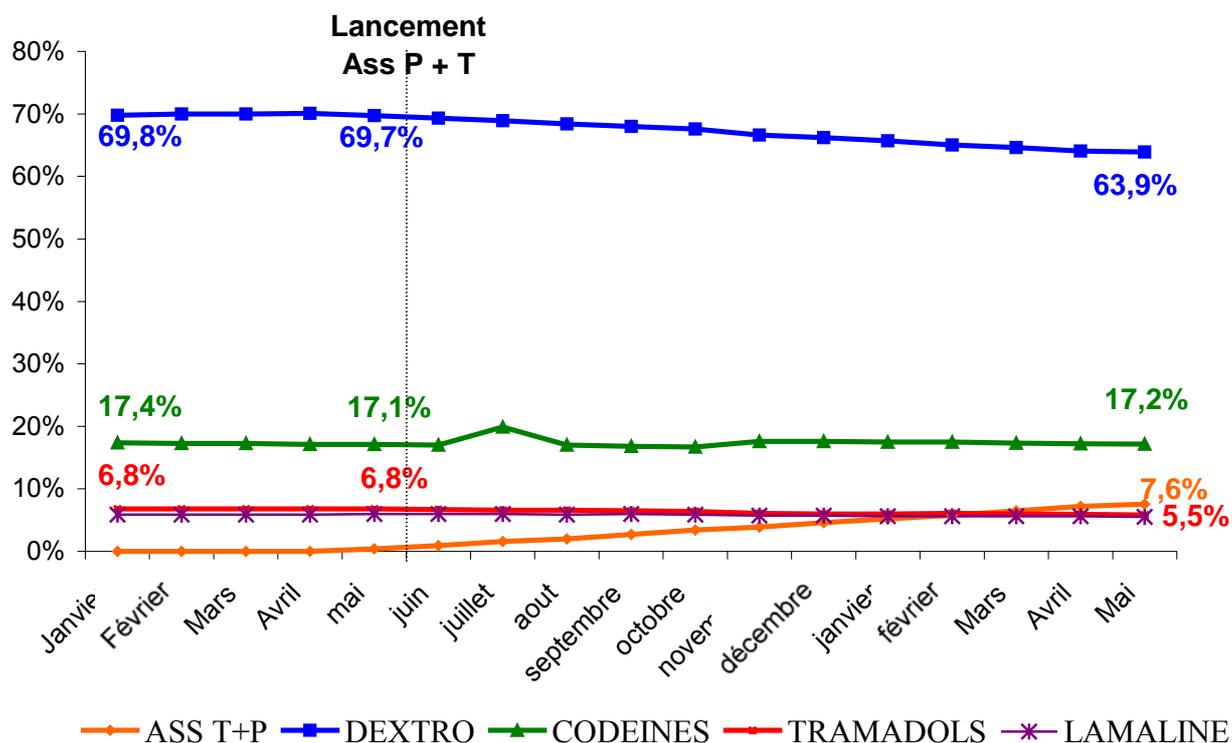


Figure 30 : Suivi Parts de Marché Unitaire en Cumul Mobile au sein du marché des antalgiques de palier II – Données GERS.

L'arrivée de l'association paracétamol-tramadol sur le marché des antalgiques de palier II a impacté les autres acteurs déjà présents sur ce marché, notamment les dextropropoxyphène-paracétamol mais également les tramadol.

En effet, après un an, l'association dextropropoxyphène-paracétamol a perdu près de 6 points de part de marché unitaire, et ce de façon régulière, mois après mois.

En ce qui concerne les tramadol, la perte de part de marché est moindre de celle des dextropropoxyphène-paracétamol, -1,3 points de part de marché, mais elle est présente.

Seuls les paracétamol codéinés et la Lamaline<sup>®</sup> semblent ne pas avoir été touchés par l'arrivée de cette nouvelle association. Les deux classes restent stables en terme de part de marché unitaire avec respectivement 17,2% et 5,5%.

Ainsi, l'association paracétamol-tramadol pointe déjà à la troisième place du marché des antalgiques de palier II en unité avec 7,6% de part de marché.

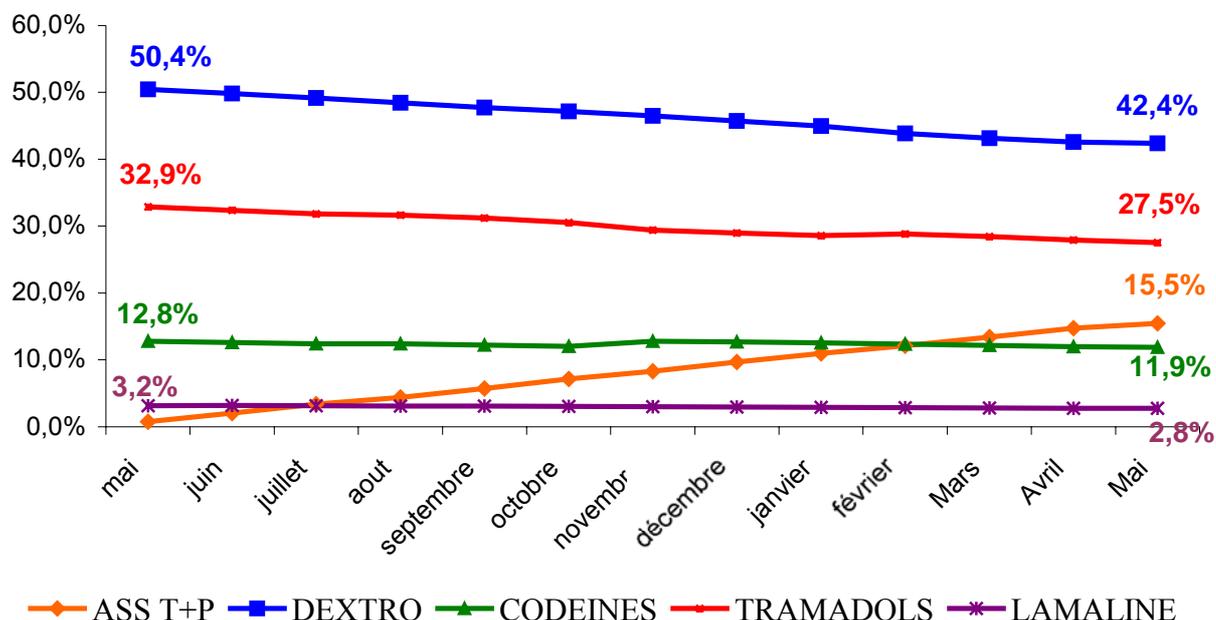


Figure 31 : Suivi Parts de Marché Chiffre d'Affaire en Cumul Mobile au sein du marché des antalgiques de palier II – Données GERS.

En revanche, en valeur, l'arrivée de l'association a impacté tous les acteurs en raison d'un prix de vente élevé des boîtes de paracétamol-tramadol.

Ainsi, l'association dextropropoxyphène-paracétamol recule de 8 points de part de marché Chiffre d'Affaire, mais reste toujours leader du marché Chiffre d'Affaire avec 42,4% de part de marché.

Les tramadol perdent plus de 5 points de part de marché en valeur et pointent à fin mai 2004 à 27,5% de part de marché.

Les paracétamol codéinés et la Lamaline® sont moins impactés mais perdent néanmoins respectivement 0,9 et 0,4 points de part de marché Chiffre d'Affaire.

Quant à l'association paracétamol-tramadol, avec déjà 15,5% de part de marché en valeur, la classe figure à la 3<sup>ème</sup> place du marché, en Chiffre d'Affaire, des antalgiques de palier II.

### 1.2.3 Prescriptions

### 1.2.3.1 Données générales

Le marché des antalgiques de palier II représente à lui seul plus de 22 millions de prescriptions par an : 22 407 171 Prescriptions Cumul Mobile Juin 2003-Mai 2004.

Ces prescriptions se répartissent entre les différentes classes du marché :

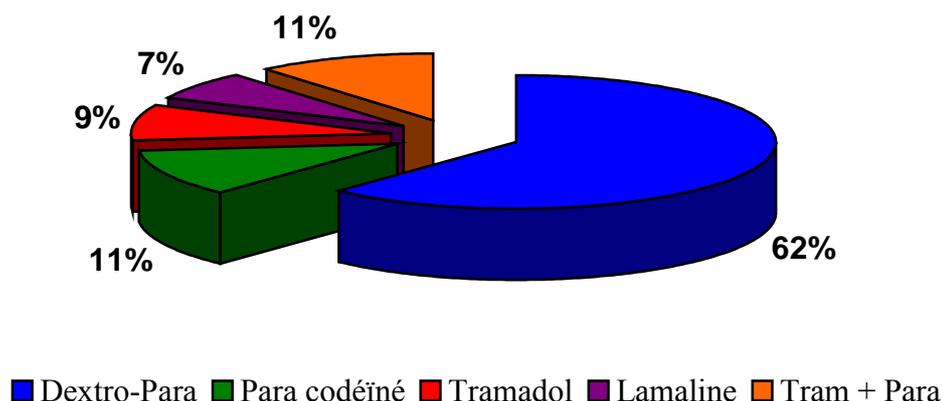


Figure 32 : Parts de Marché Prescriptions (Cumul Mobile mai 2004) – Données THALES.

La classe des dextropropoxyphène-paracétamol représente plus de 60% des prescriptions et domine ainsi largement le marché, reléguant la classe des paracétamol codéinés et l'association paracétamol-tramadol, déjà, à la deuxième place avec "seulement" 11 % de part de marché Prescription, ce qui correspond tout de même à plus de 2 millions de prescriptions par an.

La classe des tramadol seuls compte pour 9% des prescriptions d'antalgiques de palier II, et la Lamaline<sup>®</sup>, ferme la marche avec 7% des prescriptions du marché.

On note que l'association paracétamol-tramadol, avec 11% des prescriptions en un an, a rejoint la classe des paracétamol codéinés, mais reste encore loin de celle des dextropropoxyphène-paracétamol.

Cette entrée remarquable sur le marché des antalgiques de palier II a modifié la répartition des prescriptions au sein du marché.

La classe la plus impactée est celle des dextropropoxyphène-paracétamol qui a vu sa part de marché Prescription diminuer de près de 7 points en un an, néanmoins, plus de 6 prescriptions sur 10 d'antalgiques de palier II vont à cette classe à la fin du premier trimestre 2004.

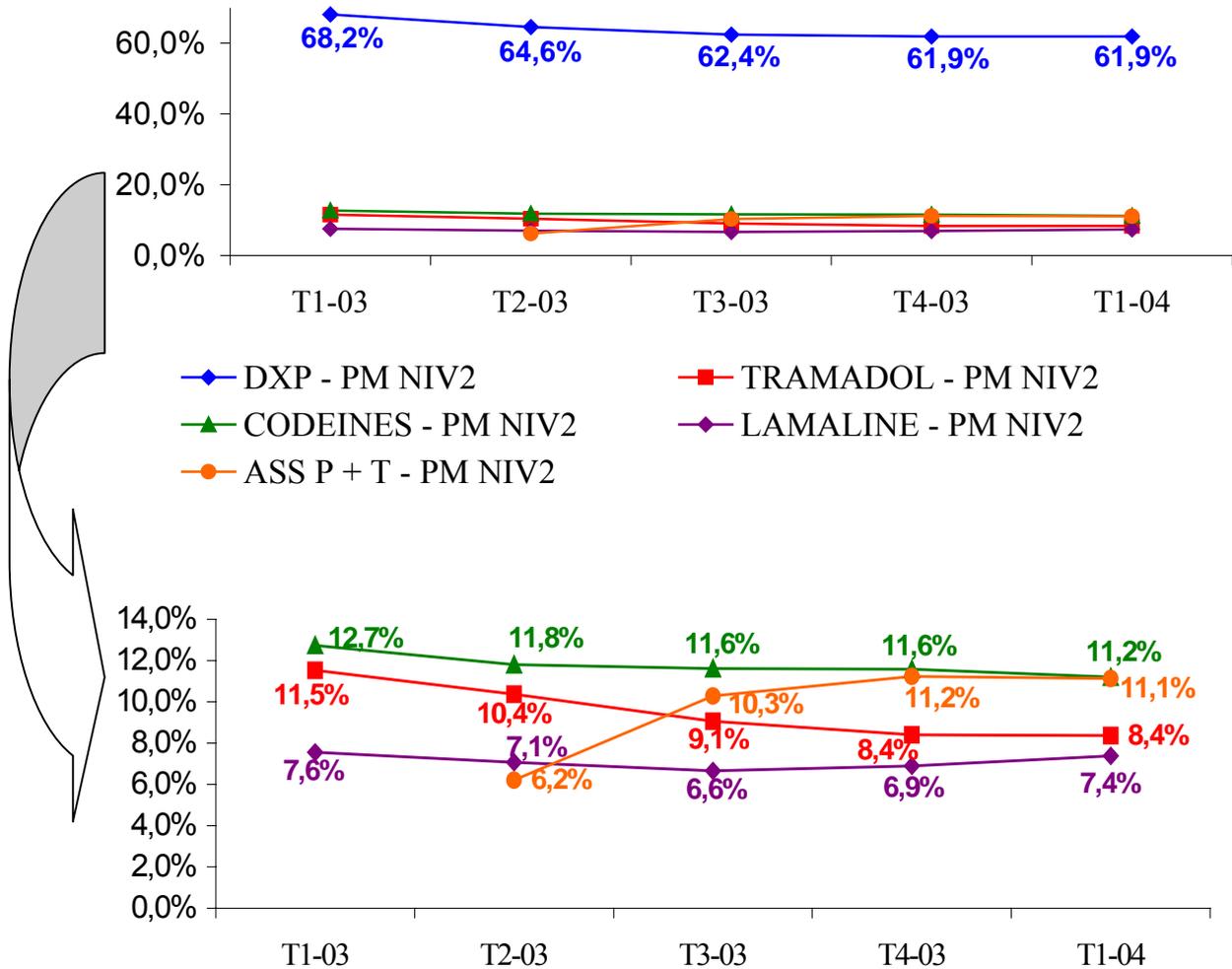


Figure 33 : Evolution des Prescriptions au sein du marché des antalgiques de palier II – Données THALES.

L'autre classe la plus impactée est celle des tramadol qui perdent un peu plus de 3 points de part de marché pour atteindre à la fin du premier trimestre 2004 moins de 9% de part de marché Prescription.

La classe des paracétamol codéinés, moins impactée, perd tout de même 1,5 points de part de marché en un an, tandis que la Lamaline<sup>®</sup>, après une légère baisse sur les deux premiers trimestres qui ont suivi l'arrivée de l'association paracétamol-tramadol, semble retrouver son niveau initial autour de 7,5% de part de marché sur le marché des prescriptions d'antalgiques de palier II.

Quant à l'association paracétamol-tramadol, elle semble stagner puisque après une arrivée remarquée avec une prise de part de marché de plus de 10% en seulement 6 mois, la classe se maintient à 11% des prescriptions du marché des antalgiques de niveau II.

### 1.2.3.2 Structure

On distingue, au sein des prescriptions d'antalgique de palier II, une classification des prescriptions suivant qu'elles sont :

- adressées à un **nouveau patient**,
- gagnées au dépens d'une autre classe d'antalgique de palier II auquel cas on parle de **transfert positif**,
- un **renouvellement** de prescription,
- ajoutées à une autre prescription d'antalgique préexistante, auquel cas on parle d'**ajout**.

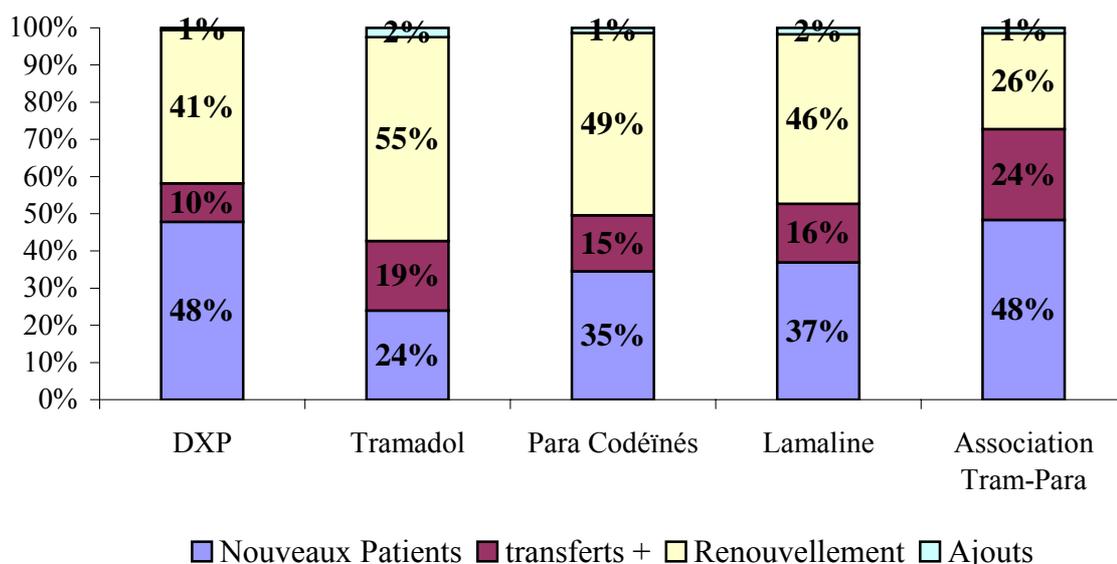


Figure 34 : Structure de Prescription des antalgiques de palier II (Cumul Mobile mai 2004)

– Données THALES.

Les ajouts tiennent une part très faible dans les prescriptions d'antalgique de palier II, part qui est semblable au sein des prescriptions de chacune des classes.

Les nouveaux patients ainsi que les renouvellements constituent la grande majorité des prescriptions (plus de 80%) de chacune des classes à l'exception de l'association paracétamol-tramadol pour laquelle les nouveaux patients représentent une prescription sur deux mais les renouvellements une prescription sur 4.

La classe des tramadol seuls, la classe des paracétamol codéinés et la Lamaline<sup>®</sup>, sont plus orientés vers les renouvellements que vers les nouveaux patients, à l'inverse de l'association dextropropoxyphène-paracétamol où les nouveaux patients représentent une prescription sur deux.

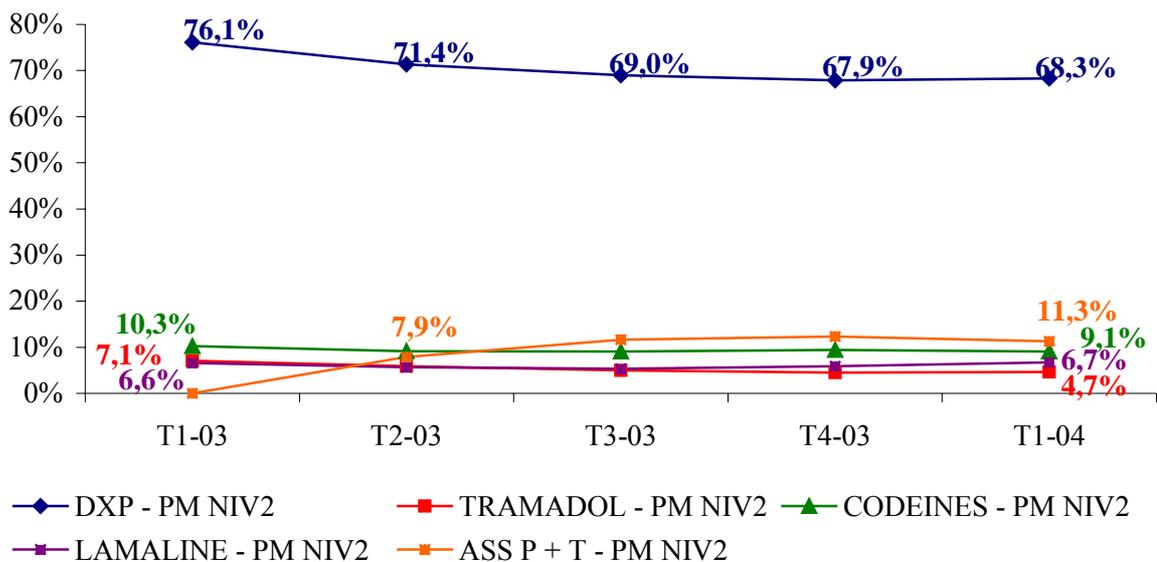


Figure 35 : Suivi Trimestriel Parts de Marché Nouveaux Patients palier II – Données THALES.

Sur le marché des nouveaux patients, l'arrivée de l'association paracétamol-tramadol a impactée une nouvelle fois la classe des dextropropoxyphène-paracétamol dont la part de marché est passée de 76,1% à 67,9% en 9 mois pour remonter au-dessus de la barre des 68% de part de marché à la fin du premier trimestre 2004.

L'autre classe qui a souffert est la classe des tramadol seuls qui a perdu 2,4 points de part de marché en un an, part de marché qui semble se stabiliser sur les deux derniers trimestres à moins de 5% de part de marché.

Seuls les paracétamol codéinés et la Lamaline<sup>®</sup> ont semble-t-il été peu touchés sur ce marché avec pour les premiers une perte d'un peu plus de 1 point de part de marché et pour le deuxième une part de marché identique à la fin du premier trimestre 2004 qu'à la fin du premier trimestre 2003 malgré un léger fléchissement.

L'association paracétamol-tramadol, qui a atteint en seulement six mois de lancement près de 12% de part de marché, se classant ainsi deuxième classe sur le marché des nouveaux patients, semble ralentir sur le dernier semestre, mais maintient toujours sa place de dauphin derrière l'association dextropropoxyphène-paracétamol.

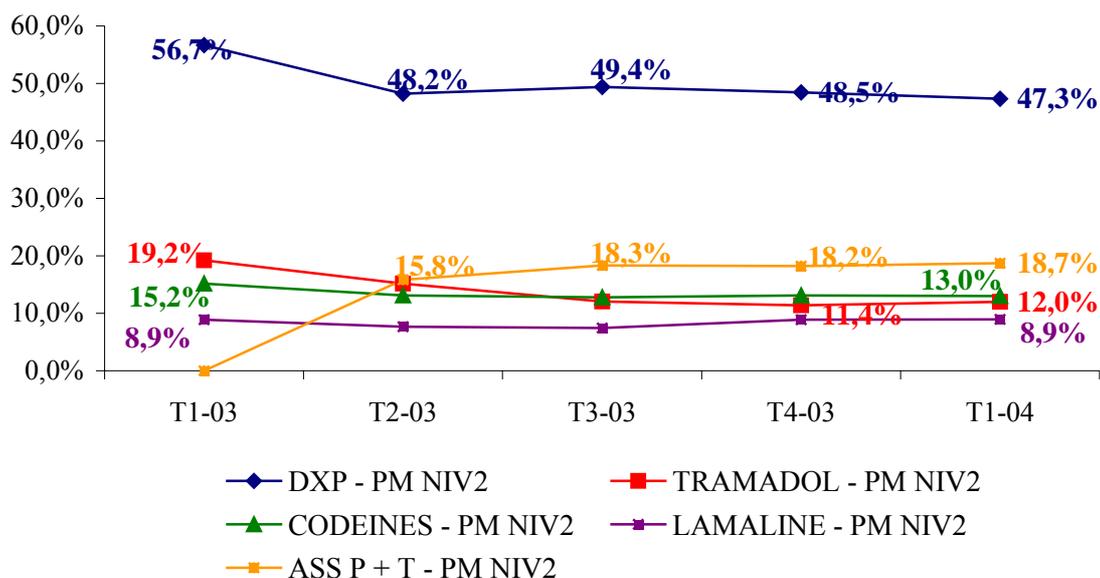


Figure 36 : Suivi Trimestriel Parts de Marché Transferts positifs palier II – Données THALES.

En ce qui concerne le marché des transferts positifs, une nouvelle fois l'arrivée de l'association paracétamol-tramadol a remis en question la hiérarchie préétablie puisqu'en seulement un an, près de un transfert positif sur cinq est en faveur de la classe, faisant

perdre à la classe des dextropropoxyphène-paracétamol plus de 9 points de part de marché et les faisant passer, par la même occasion, sous la barre des 50% de part de marché.

La classe des tramadol seuls perd également plus de 7 points de part de marché, malgré un sursaut au premier trimestre 2004 qui lui permet de regagner la barre des 12% de part de marché.

Cette baisse profite aux paracétamol codéinés qui passent ainsi devant les tramadol seuls avec 13% de part de marché, malgré une perte d'un peu plus de 2 points de part de marché en un an.

La Lamaline® retrouve le niveau qui était le sien avant l'arrivée de l'association paracétamol-tramadol, avec près de un transfert positif sur dix en sa faveur.

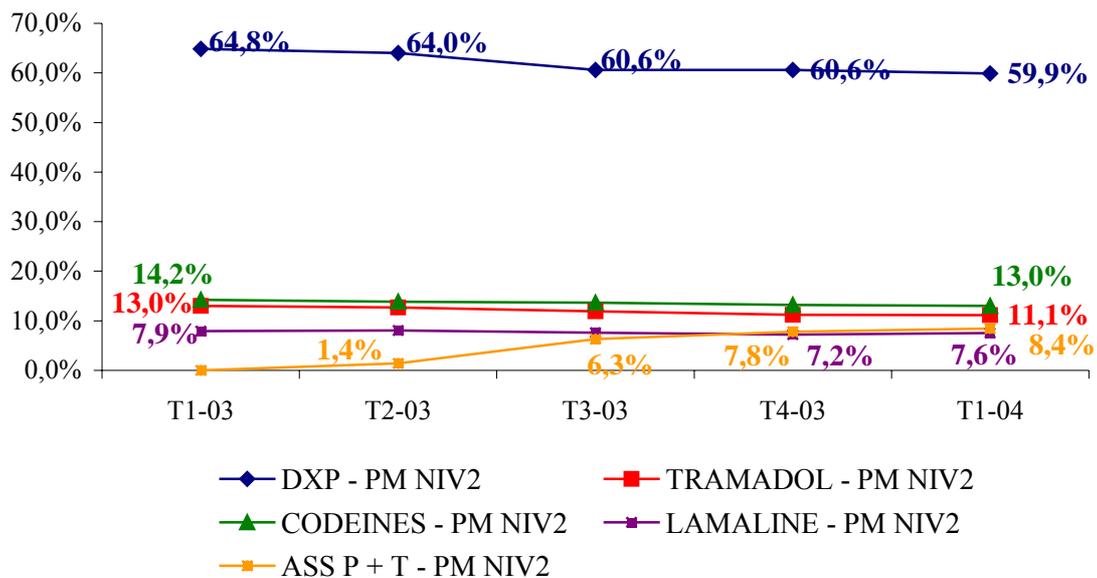


Figure 37 : Suivi Trimestriel Parts de Marché Renouvellements palier II – Données THALES.

L'arrivée de l'association sur le marché des renouvellements a essentiellement impactée la classe des dextropropoxyphène-paracétamol, la faisant passer de près de 65% à 60% de part de marché.

L'association n'a pas, comme sur les deux autres marchés, devancé la classe des tramadol et la classe des paracétamol codéinés, qui ont quand même, chacune, perdu respectivement 1,2 et 1,9 points de part de marché.

La Lamaline<sup>®</sup>, une nouvelle fois, semble retrouver son niveau de l'année précédente, et se voit dépasser par l'association paracétamol-tramadol qui atteint 8,4% de part de marché sur le marché des renouvellements en un an.

### 1.2.3.3 Indications

Les antalgiques de palier II, selon l'OMS, couvrent les douleurs modérées à sévères, quelles que soient leurs origines et leur localisation.

Néanmoins, certains types de douleurs ressortent plus que d'autres lorsqu'on identifie les différentes indications dans lesquelles ces antalgiques sont prescrits.

Ainsi, on distingue les douleurs rhumatologiques, les douleurs de traumatologie et un groupe appeler "divers" comprenant par exemple les douleurs type migraine.

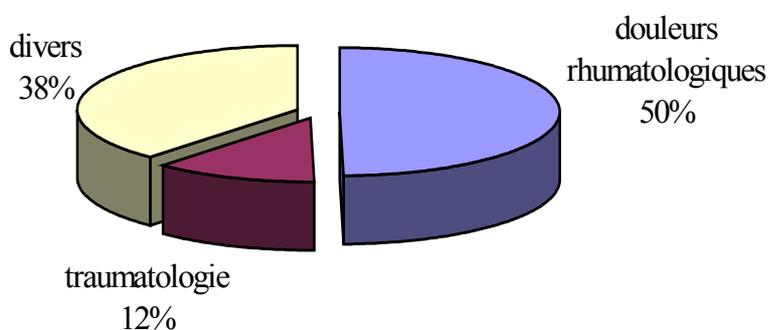
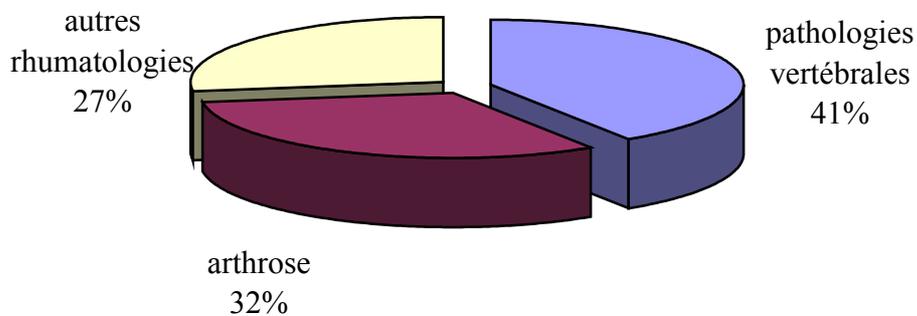


Figure 38 : Prescriptions d'antalgiques de palier II par indication – Données THALES.

Les douleurs rhumatologiques représentent une prescription sur deux, soit plus de 10 millions de prescriptions par an.

Au sein de ces douleurs, on distingue également diverses pathologies, dont :

- les pathologies vertébrales qui regroupent les douleurs type lombalgies, dorsalgies, cervicalgies, lumbago et sciatiques,
- l'arthrose,
- et les autres douleurs rhumatologiques comme les douleurs articulaires.



*Figure 39 : Répartition des Prescriptions d'antalgiques de palier II dans les douleurs rhumatologiques – Données THALES.*

Les pathologies vertébrales représentent près de 40% des douleurs rhumatologiques en terme de prescription, contre un peu plus de 30% pour l'arthrose qui est une pathologie chronique.

Il faut également noter que un patient sur deux souffrant de pathologie vertébrale est un nouveau patient.

#### **1.2.4 Prescripteurs**

Le marché des antalgiques de palier II compte 56 000 prescripteurs, qui ont une moyenne mensuelle de prescriptions avoisinant les 42 prescriptions :

- ratio moyen prescriptions par prescripteur = 41,9

##### *1.2.4.1 Typologie*

On distingue parmi ces prescripteurs 3 groupes qui diffèrent entre par leur potentiel de prescription d'antalgique de palier II.

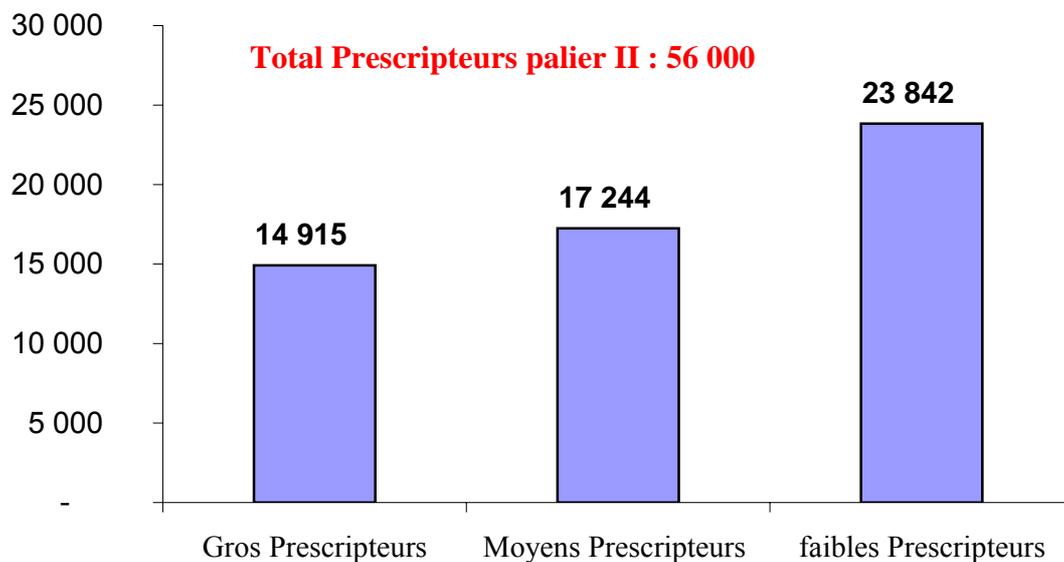


Figure 40 : Typologie des Prescripteurs d'antalgiques de palier II – Données THALES.

Ainsi, on compte parmi les 56 000 prescripteurs, 14 915 « Gros Prescripteurs » qui réalisent à eux seuls 50% des prescriptions totales du marché. Ces « Gros Prescripteurs » représentent 27% des prescripteurs d'antalgique de palier II.

Viens ensuite un groupe de 17 244 « Moyens Prescripteurs ». Ils comptent pour 31% des prescripteurs du marché et réalisent environ 30% des prescriptions totales d'antalgique de palier II.

Enfin existe un troisième et dernier groupe de prescripteurs dit « Faibles Prescripteurs » qui compte en son sein 23 842 médecins. Ce groupe, qui représente 42% des prescripteurs du marché des antalgiques de palier II, ne réalise que 20% des prescriptions totales de ce même marché.

Ces trois groupes se distinguent essentiellement par leur potentiel de prescriptions que l'on mesure par le ratio prescriptions par prescripteur.

#### 1.2.4.2 Ratio Prescriptions / Prescripteur

Les différents ratios présentés ci-dessous sont des ratios mensuels.

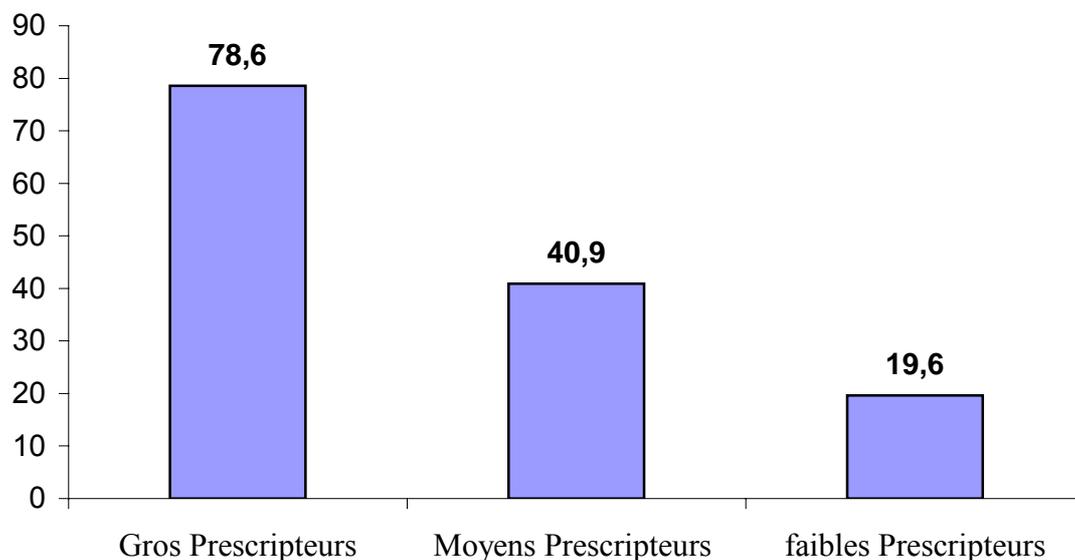


Figure 41 : Ratio Prescriptions par Prescripteur suivant la typologie – Données THALES.

Comme le nom de chacun des trois groupes l'indique, les « Gros Prescripteurs » ont un ratio mensuel supérieur à celui des « Moyens Prescripteurs », qui eux-même ont un potentiel de prescriptions supérieur à celui des « Faibles Prescripteurs ».

En effet, il existe un facteur multiplicatif égal à 2 entre le ratio des « Faibles Prescripteurs » et celui des « Moyens Prescripteurs », ainsi et entre ces derniers et les « Gros Prescripteurs ».

Ainsi, le ratio des « Faibles Prescripteurs » s'élève à 19,6 prescriptions par prescripteur par mois, ce qui fait moins d'une prescription d'antalgique de palier II par jour. Les « Moyens Prescripteurs », quant à eux, effectuent en moyenne moins de 2 prescriptions d'antalgique de palier II par jour, amenant leur ratio mensuel à 40,9 prescriptions par prescripteur. Enfin, les « Gros Prescripteurs », avec entre 3 et 4 prescriptions par jour, montent le ratio à 78,6 prescriptions par prescripteur par mois.

### 1.3 Aventis et Ixprim®

### 1.3.1 Aventis et l'antalgie

Aventis est un expert reconnu dans l'antalgie :

En effet, pionnier dans l'antalgie, Aventis a été le premier laboratoire à commercialiser le Tramadol, lancé en 1997. Son implication et son expertise dans l'antalgie sont fortement reconnues, notamment par la mise à disposition régulière, depuis 1965, de molécules de forte notoriété telles que Doliprane<sup>®</sup>, Di-Antalvic<sup>®</sup>, Propofan<sup>®</sup>, Topalgic<sup>®</sup>...

Avec le lancement de Ixprim<sup>®</sup>, Aventis complète sa gamme d'antalgiques de manière à proposer aux médecins la réponse la mieux adaptée au type de douleur de son patient.

### 1.3.2 Ixprim<sup>®</sup> : Bilan 1 an après le lancement

#### 1.3.2.1 Résumé des Caractéristiques du Produit

Voir annexes.

Ixprim<sup>®</sup> a été lancé le 12 mai 2003 en France, en co-marketing avec le laboratoire allemand Grünenthal.

C'est ce laboratoire allemand qui fabrique les comprimés de Principe Actif (tramadol + paracétamol), dont une partie est vendue au laboratoire Aventis et mise sur le marché sous le nom de Ixprim<sup>®</sup>, et dont l'autre partie est commercialisée par Grünenthal sous le nom de Zaldiar<sup>®</sup>.

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est le laboratoire Janssen-Cilag qui commercialise l'association aux Etats-Unis sous le nom de Ultracet<sup>™</sup> et au Royaume-Uni sous le nom de Tramacet<sup>™</sup>.

#### 1.3.2.2 Objectifs du lancement

➤ Qualitatif :

Reprendre une croissance en CA sur le marché de l'antalgie  
(= Supplanter l'impact des Génériques sur le Di-Antalvic<sup>®</sup>)

➤ Quantitatif :

- A court terme : 3,6 millions d'unités en 2003 soit 16 millions d'euros (lancement le 12 mai).

- A long terme : faire d'Ixprim<sup>®</sup> le leader des antalgiques de palier II en Parts de Marché Chiffre d'Affaire.

#### 1.3.2.3 Cible

Les médecins ciblés par la visite médicale de ville sont les Médecins Généralistes ainsi que les Rhumatologues.

Il existe également un réseau de visiteurs hospitaliers qui s'occupe de promouvoir le produit dans les services pourvoyeurs d'antalgiques des hôpitaux.

#### 1.3.2.4 Positionnement

Le positionnement de Ixprim<sup>®</sup> lors de son lancement était le suivant :

*Ixprim<sup>®</sup> est le 1<sup>er</sup> antalgique composé de paracétamol (325 mg) et de tramadol (37,5 mg) qui soulage rapidement et durablement tous les types de douleurs, il est indiqué en 1<sup>re</sup> intention dans les douleurs rachidiennes modérées avec une tolérance optimisée à la posologie de 1 comprimé par prise, 3 à 4 fois par jour.*

Ce positionnement repose sur 4 points :

- Ixprim<sup>®</sup> soulage tous les types de douleur grâce à son triple mécanisme d'action,
- Ixprim<sup>®</sup> a des composantes à pharmacocinétiques complémentaires, permettant une action rapide et prolongée,
- Meilleure tolérance que le Tramadol 50 mg à la dose de 1 comprimé 4 fois par jour,
- Schéma posologique : 1 comprimé 4 fois par jour.

Néanmoins, la nécessité de passer par une communication différenciante versus dextropropoxyphène-paracétamol s'est vite imposée :

Ainsi est apparue à partir de janvier 2004 la notion de "Triple mode d'action", contrairement aux autres acteurs du marché dont l'association dextropropoxyphène-paracétamol qui n'en a que deux, qui sera reprise par "trois modes d'action complémentaires" en raison du mot "triple" qui faisait percevoir Ixprim<sup>®</sup> comme un

antalgique puissant aux yeux des médecins et donc à réserver après échec d'un dextropropoxyphène-paracétamol.

### 1.3.2.5 Résultats

➤ Ventes en volume et en valeur : (Données GERS, Cumul Mobile fin mai 2004)

- **5 942 474** unités vendues → PM UN CM : 4,5%
- **26 746 750** euros de CA généré → PM CA CM : 9,2%

Ixprim<sup>®</sup> depuis son lancement a réussi une belle performance puisque avec près de 6 millions d'unités vendues, la marque pèse pour 4,5% des ventes unitaires d'antalgiques de palier II (Part de Marché Unitaire en Cumul Mobile).

En ce qui concerne le Chiffre d'Affaire généré, la marque représente 9,2% des ventes en valeur d'antalgique de palier II, avec plus de 26,7 millions d'euros.

➤ A l'hôpital :

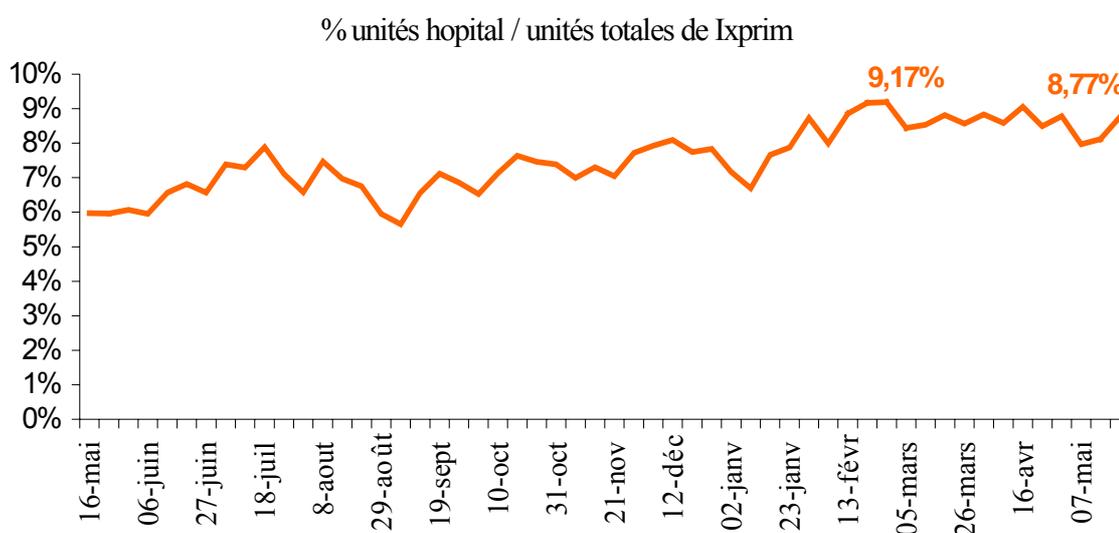


Figure 42 : % unités Hôpital / unités totales de Ixprim<sup>®</sup> – Données XPONENT.

Les ventes à l'hôpital, après avoir atteint dès son lancement, 6% des ventes totales en volume de la marque, semblent se stabiliser autour des 9%.

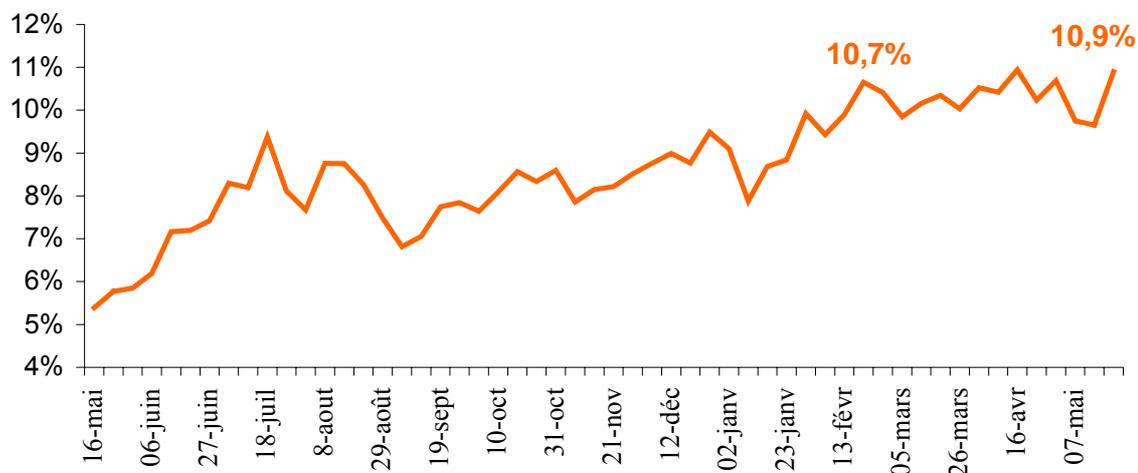
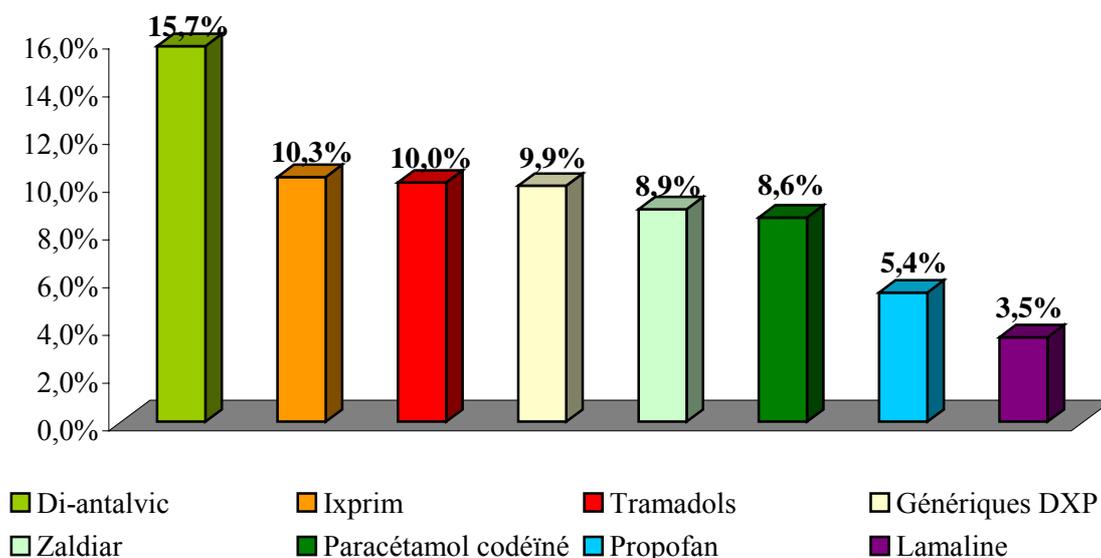


Figure 43 : % actes Hôpital / actes totaux de Ixprim® – Données XPONENT.

Quant aux actes hospitaliers, après une croissance régulière, leur part dans les actes totaux de la marque a atteint un peu plus de 10%.

Il faut souligner l'importance du référencement de Ixprim® dans les hôpitaux car ceux-ci sont d'importants pourvoyeurs d'antalgiques de palier II, et un grand nombre de prescriptions ville sont issues de l'hôpital : on parle d'**effet source**.

De plus, la pratique hospitalière en matière d'antalgie influence grandement la pratique en ville.



**Figure 44 : Effet source (Cumul Fixe mai 2004) – Données XPONENT.**

Si l'on s'intéresse aux différents effets sources des acteurs du marché, on constate que Ixprim<sup>®</sup> se situe en deuxième position derrière Di-Antalvic<sup>®</sup>, avec plus de une prescription sur dix qui est issue de l'hôpital, malgré l'absence de politique de prix pratiquée à l'hôpital à la différence de ses concurrents.

➤ Ixprim<sup>®</sup> versus Zaldiar<sup>®</sup>

Avec 1 481 375 prescriptions à son actif depuis le mois de mai 2003 jusqu'au mois de mai 2004, Ixprim<sup>®</sup> s'affirme comme le leader incontestable de la classe des paracétamol-tramadol.

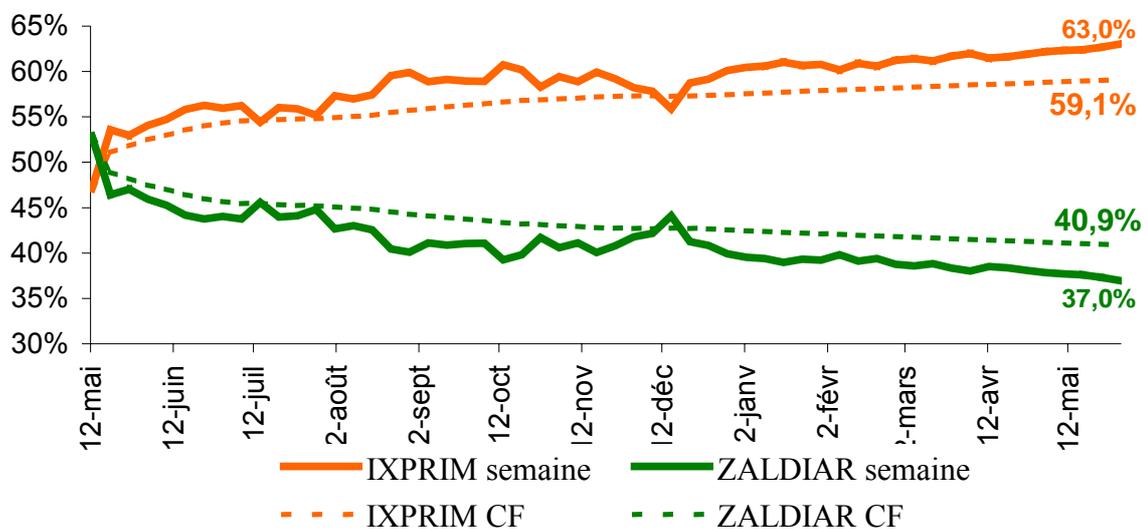


Figure 45 : Ratio Ixprim® / Zaldiar® au sein de la classe paracétamol-tramadol depuis le lancement – Données GERS.

En effet, après une première semaine de lancement à la faveur de Zaldiar®, Ixprim® a rapidement inversé la tendance, et un an après, sur dix boîtes vendues de l'association, six sont vendues sous le nom Ixprim®.

On notera que l'écart tend à s'accroître dans l'avenir, à la faveur d'un ratio hebdomadaire supérieur au ratio en cumul fixe.

➤ Prescriptions :

- Part de marché :

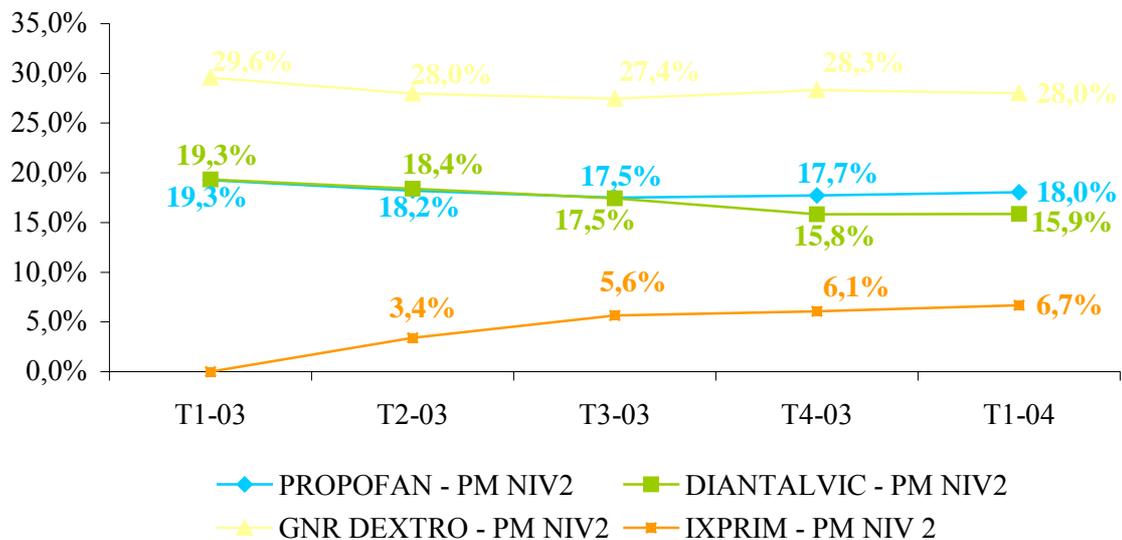


Figure 46 : Parts de Marché Prescriptions palier II (1) – Données THALES.

Ixprim<sup>®</sup>, en un an, représente près de 7% des prescriptions d'antalgique de palier II. Si l'on s'intéresse aux marques ainsi qu'aux génériques de l'association dextropropoxyphène-paracétamol qui constituent sa cible en terme de prise de part de marché, on constate que Ixprim<sup>®</sup> les a rapidement impactés mais il semble que la répartition des prescriptions se stabilise à partir du début de l'année 2004.

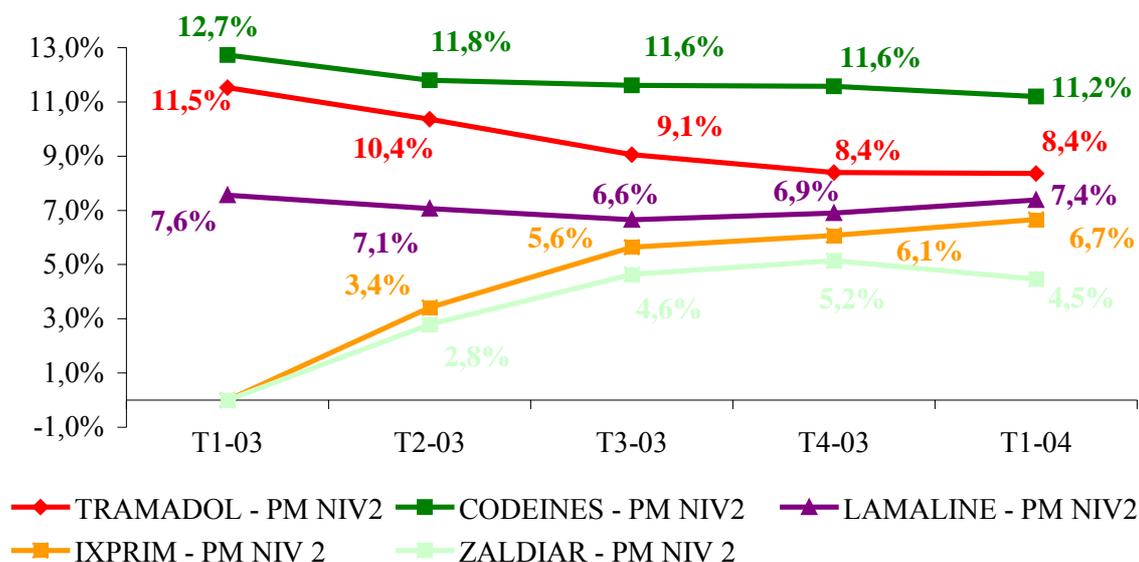


Figure 47 : Parts de Marché Prescriptions palier II (2) – Données THALES.

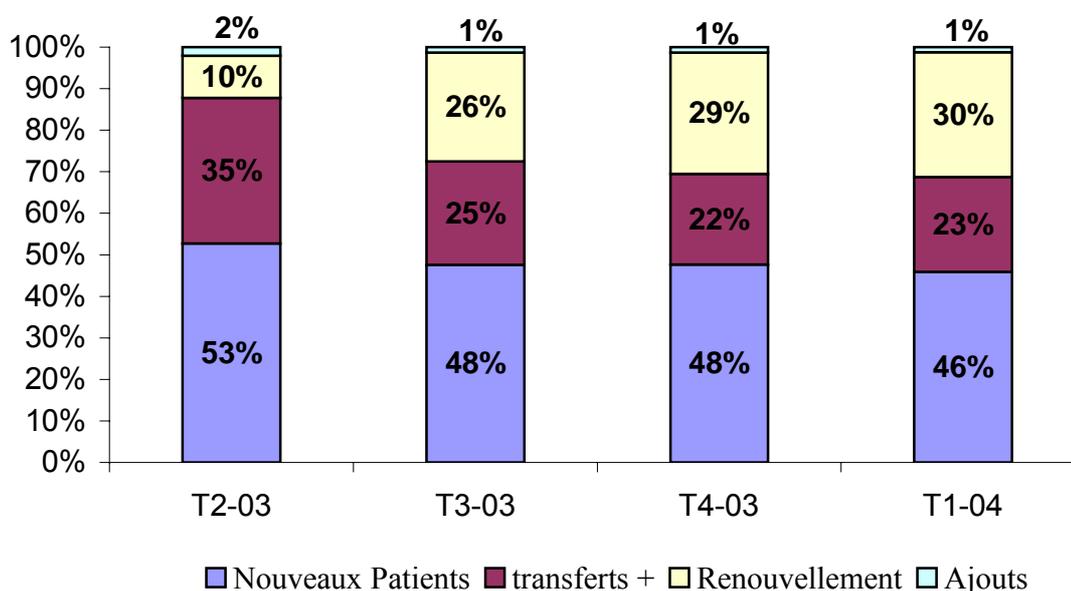
L'autre classe d'antalgique de palier II qui a souffert de l'arrivée de Ixprim<sup>®</sup> sur le marché, est la classe des Tramadols seuls, même si leur part de marché prescription semble se stabiliser au premier trimestre 2004.

La classe des paracétamol codéinés ainsi que la Lamaline<sup>®</sup> sont peu affectées par cette entrée.

Quant à Zaldiar<sup>®</sup>, le début de l'année 2004 est synonyme d'involution pour la marque, au bénéfice de Ixprim<sup>®</sup>.

- Structure de prescription :

A l'image de l'association dextropropoxyphène-paracétamol, Ixprim<sup>®</sup> réalise l'essentiel de ses prescriptions chez les nouveaux patients.



*Figure 48 : Evolution de la structure de Prescription de Ixprim<sup>®</sup> depuis le lancement –  
Données THALES.*

En effet, près de une prescription sur deux est à mettre à l'actif des nouveaux patients, tandis que les transferts positifs, pour la plupart effectués sur les dextropropoxyphène-paracétamol, tiennent une part de moins en moins importante, mais représente néanmoins près de une prescription sur quatre.

Si l'on s'intéresse au marché des nouveaux patients, on constate que les prescriptions prises par Ixprim<sup>®</sup> sur ce marché l'ont été au détriment de l'association dextropropoxyphène-paracétamol et des tramadol seuls.

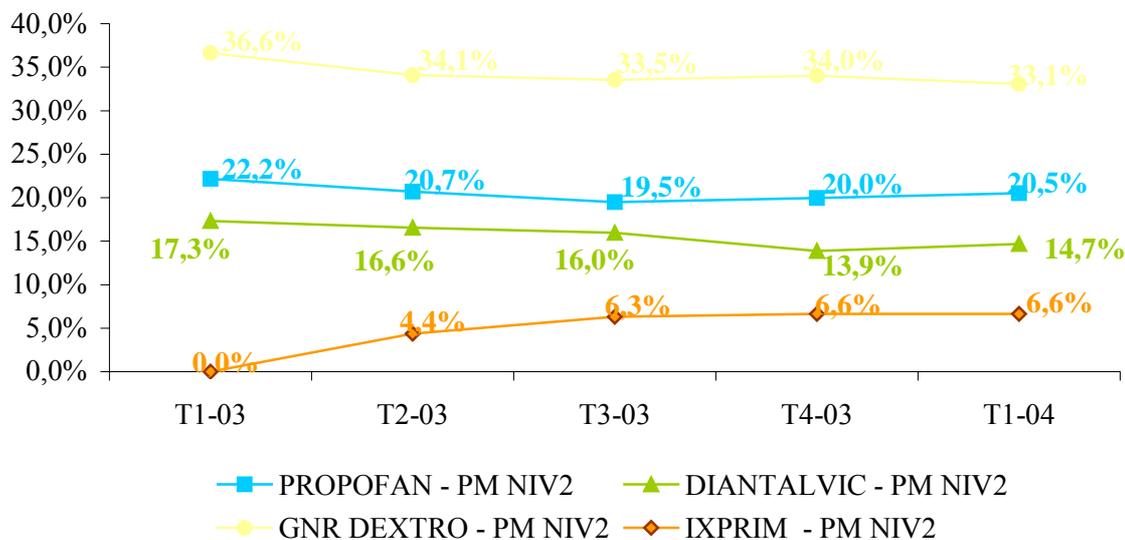


Figure 49 : Parts de Marché Prescriptions Nouveaux Patients palier II (1) – Données THALES.

Au sein des dextropropoxyphène-paracétamol, ce sont Di-Antalvic® et ses génériques qui semblent avoir été le plus impacté.

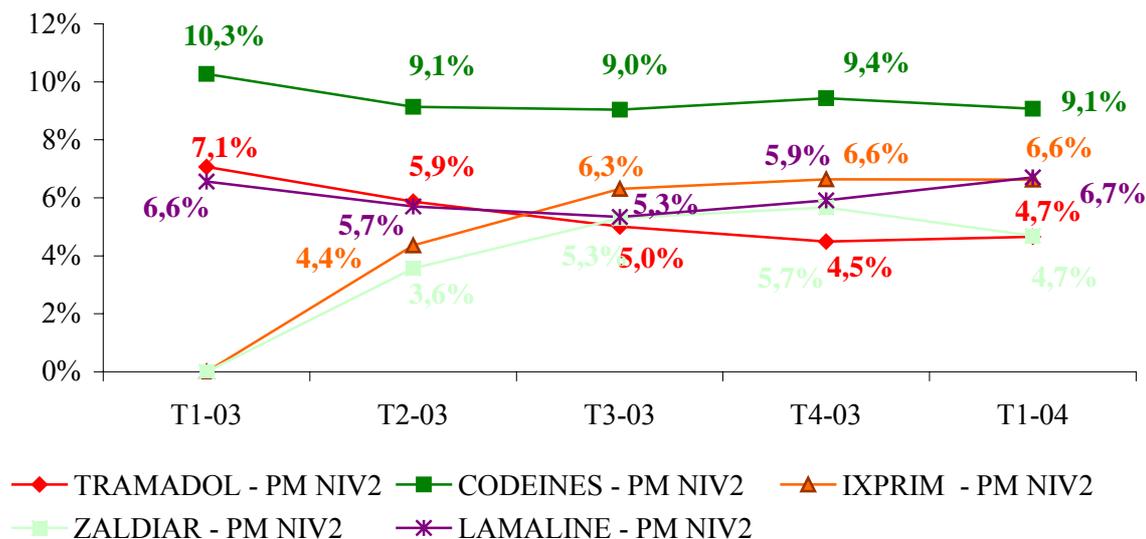


Figure 50 : Parts de Marché Prescriptions Nouveaux Patients palier II (2) – Données THALES.

Néanmoins, on peut voir que Ixprim<sup>®</sup> a également été prescrit à des nouveaux patients à la place d'un Tramadol seul voire même pour quelques-uns à la place d'un paracétamol codéiné.

En ce qui concerne les transferts positifs, le résultat d'Ixprim<sup>®</sup> dans ce domaine un an après son lancement serait satisfaisant si la marque ne perdait pas autant de transfert (transferts négatifs) qu'elle n'en gagne (transferts positifs).

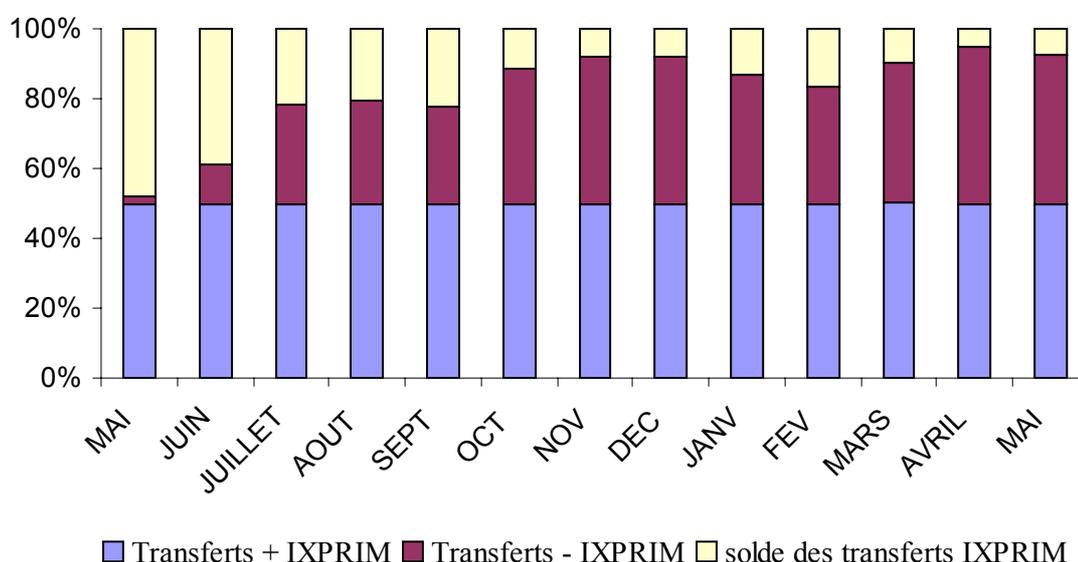


Figure 51 : Parts des Transferts dans les Prescriptions de Ixprim<sup>®</sup> – Données THALES.

En effet, tout au long de la première année de lancement, les transferts négatifs n'ont cessé de croître pour quasiment annihiler les prescriptions gagnées par transfert positif aux mois d'avril et mai 2004.

- Indications :

On remarque que la marque est bien positionnée en terme d'indication puisque 56% de ses prescriptions sont réalisées dans les douleurs rhumatologiques.

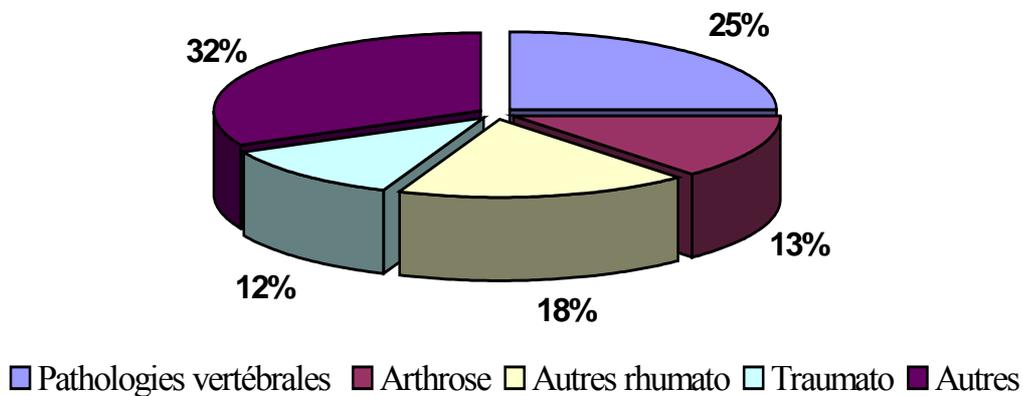


Figure 52 : Poids des indications dans les Prescriptions de Ixprim® – Données THALES.

En effet, on peut constater que une prescription sur quatre est réalisée dans des pathologies vertébrales, un peu plus d'une prescription sur 8 dans l'arthrose et que un peu moins d'une prescription sur cinq dans d'autres pathologies rhumatologiques comme les douleurs articulaires.

La traumatologie ne représente que 12% des prescriptions de la marque et on remarque également que, comme tout antalgique qui se respecte, Ixprim® est prescrit pour tous types de douleurs qui ne trouvent pas d'origine rhumatologique ni traumatologique : ces douleurs représentent près d'une prescription sur trois de la marque.

Si l'on s'intéresse à la part de marché de Ixprim® dans chacune des indications vues précédemment, on peut voir que les parts de marché de la marque ainsi que leur évolution au cours de l'année qui a suivi le lancement sont sensiblement les mêmes dans les pathologies dites aiguës.

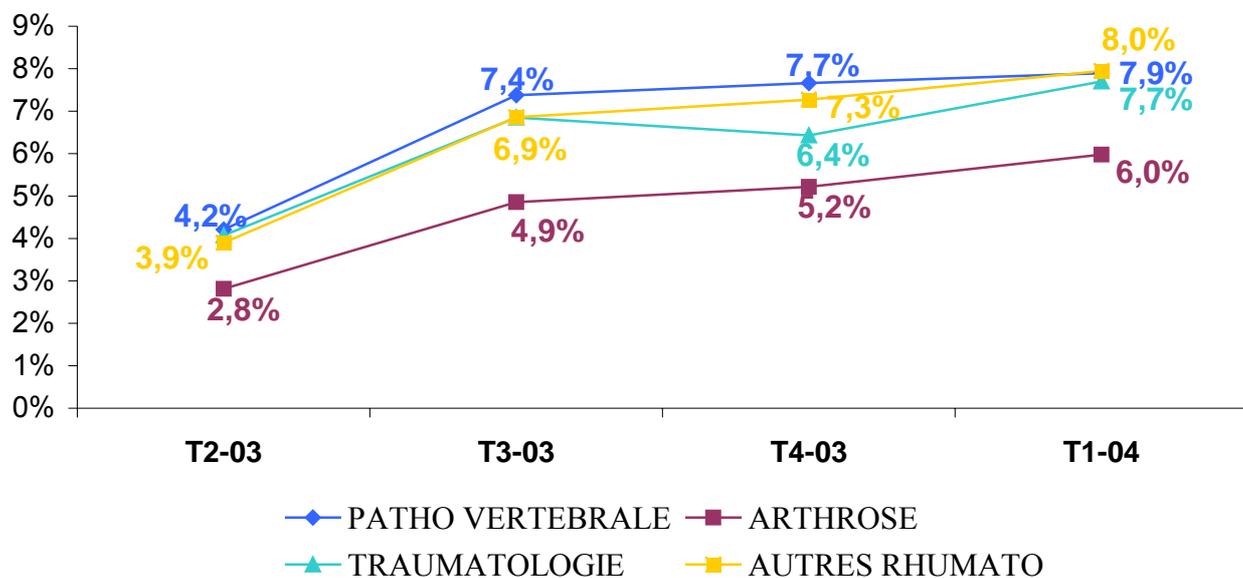


Figure 53 : Parts de Marché Prescriptions Ixprim<sup>®</sup> par indication – Données THALES.

En effet, dès sa mise sur le marché, Ixprim<sup>®</sup> a pris autour de 4% de part de marché dans ces pathologies que sont les pathologies vertébrales, la traumatologie et autres pathologies rhumatologiques hors arthrose, pour se situer autour de 8% à la fin du premier trimestre 2004.

En revanche, dans l'arthrose qui est une pathologie d'évolution chronique, les prescriptions de Ixprim<sup>®</sup> sont moins fréquentes avec seulement 6% de part de marché après un an de lancement.

➤ Prescripteurs :

Depuis son lancement Ixprim<sup>®</sup> comptabilise 46 480 prescripteurs.

Ainsi, 83% des prescripteurs d'antalgiques de palier II ont prescrit au moins une fois Ixprim<sup>®</sup>.

Parmi ces prescripteurs, on distingue différents comportements de prescription, entre ceux qui sont des nouveaux prescripteurs, ceux qui initient à nouveaux Ixprim<sup>®</sup>, ceux qui ne pratiquent uniquement que des renouvellements.

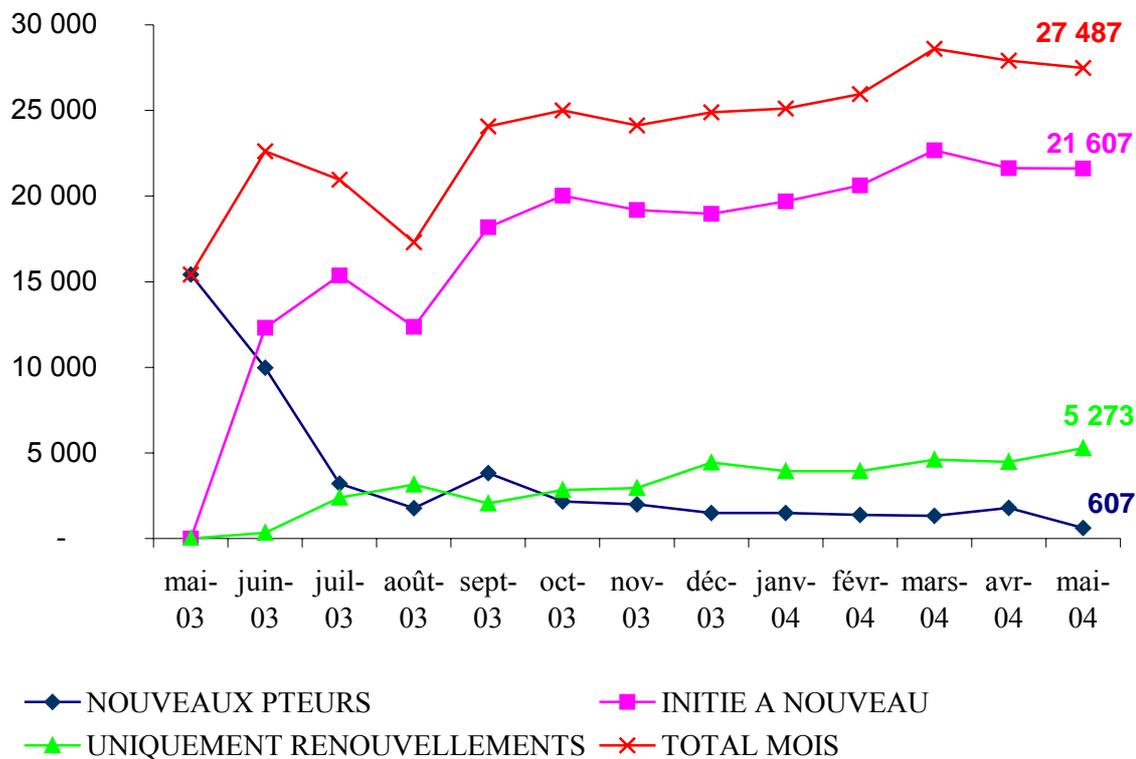


Figure 54 : Suivi mensuel des Prescripteurs de Ixprim® – Données THALES.

Le nombre de prescripteurs d'Ixprim® par mois se stabilise à partir de mars 2004 autour de 27 500 prescripteurs, soit près de 50% des prescripteurs d'antalgiques de palier II. Pour la plupart, ce sont des prescripteurs qui initient à nouveau Ixprim®, à hauteur de 80% du total des prescripteurs mensuels.

Seule une petite partie n'effectue que des renouvellements, environ 20%.

Quant aux nouveaux prescripteurs, ils se font de plus en plus rares chaque mois, ce qui est normal puisqu'on a vu que depuis le lancement, 83% des prescripteurs d'antalgiques de palier ont prescrit au moins une fois Ixprim®.

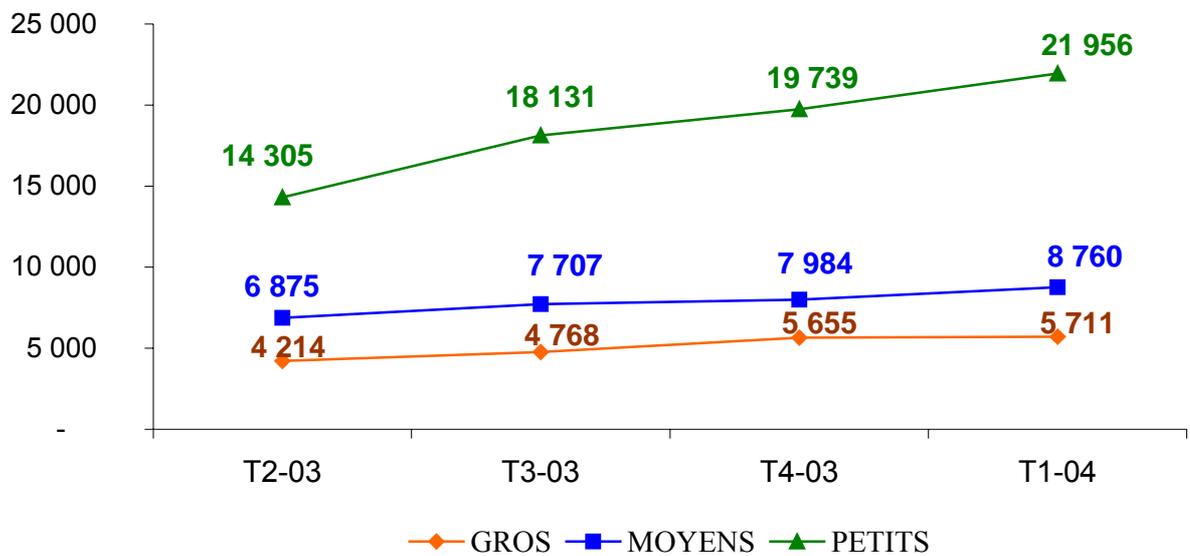


Figure 55 : Suivi trimestriel du nombre de Prescripteurs de Ixprim<sup>®</sup> par segment – Données THALES.

Si l'on s'intéresse à la segmentation des prescripteurs de Ixprim<sup>®</sup>, on constate que près de 16% de ses prescripteurs, un an après son lancement, sont des gros prescripteurs. Ainsi Ixprim<sup>®</sup> a conquis 38% des gros prescripteurs d'antalgiques de palier II.

Quant aux moyens prescripteurs d'antalgiques de palier II, à la fin du premier trimestre 2004, 51% sont acquis à Ixprim<sup>®</sup>, ce qui représente environ 24% de ses prescripteurs tous segments confondus.

Enfin, sur les trois premiers mois de l'année 2004, près de 92% des petits prescripteurs d'antalgiques de palier II ont prescrit Ixprim<sup>®</sup>. Le segment des petits prescripteurs, avec près de 22 000 représentants, compte pour 60% des prescripteurs de la marque.

On constate également que le nombre de gros prescripteurs a peu évolué entre le dernier trimestre de l'année 2003 et le premier trimestre de l'année 2004 malgré un taux de conquête relatif (38%), pourtant ce sont eux qui sont censés prescrire le plus.

De plus quand on regarde les potentiels de prescription de chacun des segments de prescripteurs d'Ixprim<sup>®</sup>, les ratios de prescriptions par prescripteur sont faibles, bien en deçà des potentiels de prescription du marché.

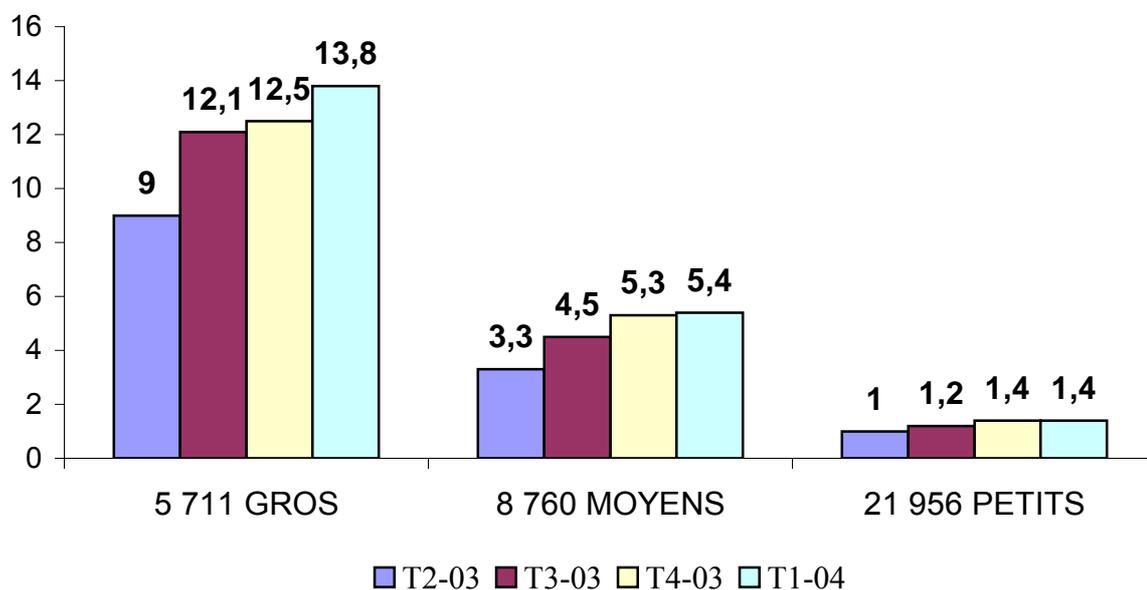


Figure 56 : Ratio Prescriptions par Prescripteur Ixprim® – Données THALES.

En effet, au premier trimestre 2004, le ratio mensuel moyen chez les gros prescripteurs de Ixprim®, est de 13,8 prescriptions par prescripteur, alors que le potentiel du marché est de plus de 78 prescriptions d'antalgiques de palier II par mois.

Néanmoins ce ratio évolue puisque le ratio mensuel moyen sur le premier trimestre 2004 a augmenté de 10% par rapport au trimestre précédent.

En ce qui concerne les moyens prescripteurs de Ixprim®, leur ratio est huit fois inférieur au potentiel des moyens prescripteurs du marché. De plus, ce ratio ne semble pas évoluer puisqu'il n'a pris que 0,1 point en un trimestre.

Enfin, bien qu'il soit nombreux, les petits prescripteurs contribuent faiblement à la performance de la marque puisqu'ils ne réalisent en moyenne que 1,4 prescriptions par mois, ce qui correspond seulement à 7% du potentiel des petits prescripteurs du marché des antalgiques de palier II.

## 1.4 SWOT

<b>STRENGTH</b>	<b>WEAKNESSES</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prix élevé (favorable pour le CA)</li> <li>- Produit nouveau (nouveautés bien accueillies par les médecins)</li> <li>- dextropropoxyphène-paracétamol impactés</li> <li>- Posologie et prescription simple</li> <li>- Brevet jusqu'en 2011</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prix élevé (défavorable à l'hôpital)</li> <li>- Produit nouveau (pas de réflexe de prescription)</li> <li>- Tramadols impactés : Ixprim<sup>®</sup> positionné trop haut par certains médecins</li> <li>- Pas assez de gros Prescripteurs</li> <li>- Ratio de Prescription trop faible</li> <li>- Solde des transferts faible</li> </ul>
<b>OPPORTUNITIES</b>	<b>THREATS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de nouveaux entrants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Positionnement de Zalidar<sup>®</sup></li> <li>- Politique de réduction des dépenses de santé</li> </ul>

### 1.5 Problématique

Elle est double :

- Tout d'abord, il apparaît, après un an de lancement de Ixprim<sup>®</sup>, que bien qu'il soit correctement positionné dans l'esprit et la pratique d'un certain nombre de médecins, ce médicament reste chez d'autres un équivalent thérapeutique au tramadol seul, en terme de puissance antalgique ainsi qu'en terme de tolérance du fait de la présence de tramadol au sein de cette association.

Il en résulte que ces médecins en font un produit de réserve après échec thérapeutique à l'association dextropropoxyphène-paracétamol, limitant ainsi leur fréquence de prescription de Ixprim<sup>®</sup>.

- D'autre part, pour les médecins qui ont bien positionné Ixprim<sup>®</sup>, on s'aperçoit que leur fréquence de prescription n'est pas à la hauteur de leur potentiel.

## 2 Etudes

## 2.1 Etude de Switches

### 2.1.1 Objectifs

Il s'agissait de :

- déterminer les raisons qui ont conduit certains médecins généralistes à transférer des patients de Di-Antalvic<sup>®</sup> ou un de ses génériques vers Ixprim<sup>®</sup>,
- comprendre les motifs pour lesquels d'autres médecins prescripteurs de Ixprim<sup>®</sup> n'ont pas opéré ce type de transferts.

Il faut noter la difficulté du switch, qui prend place chez des patients souffrant de pathologies chroniques comme l'arthrose. Ces patients sont traités depuis longtemps et il est donc très difficile de remplacer leur traitement par un autre traitement.

### 2.1.2 Description

24 entretiens individuels ont été réalisés auprès de médecins généralistes : tous les médecins étaient forts ou moyens prescripteurs d'antalgiques de palier II et forts ou moyens prescripteurs de Ixprim<sup>®</sup>.

Parmi ces 24 médecins, on distingue :

- 16 médecins ayant opéré au moins deux transferts de Di-Antalvic<sup>®</sup> (génériques ou marques) vers Ixprim<sup>®</sup> depuis mai 2003 dont :
  - 6 prescripteurs majoritaires Di-Antalvic<sup>®</sup> marque
  - 10 prescripteurs majoritaires génériques
- 8 médecins n'ayant pas réalisé de transferts de Di-Antalvic<sup>®</sup> (génériques ou marques) vers Ixprim<sup>®</sup>.

### 2.1.3 Conclusions

- Les médecins ont une perception différente de Ixprim<sup>®</sup> selon qu'ils ont ou non opéré des switches de dextropropoxyphène-paracétamol vers Ixprim<sup>®</sup> :
  - Pour les **switchers** : **Ixprim<sup>®</sup> est un échelon supérieur** à Di-Antalvic<sup>®</sup> en terme d'efficacité.

- Pour les **non switchers** : **Ixprim<sup>®</sup>** est une **alternative** qui permet de retrouver la maîtrise de la prescription antalgique.

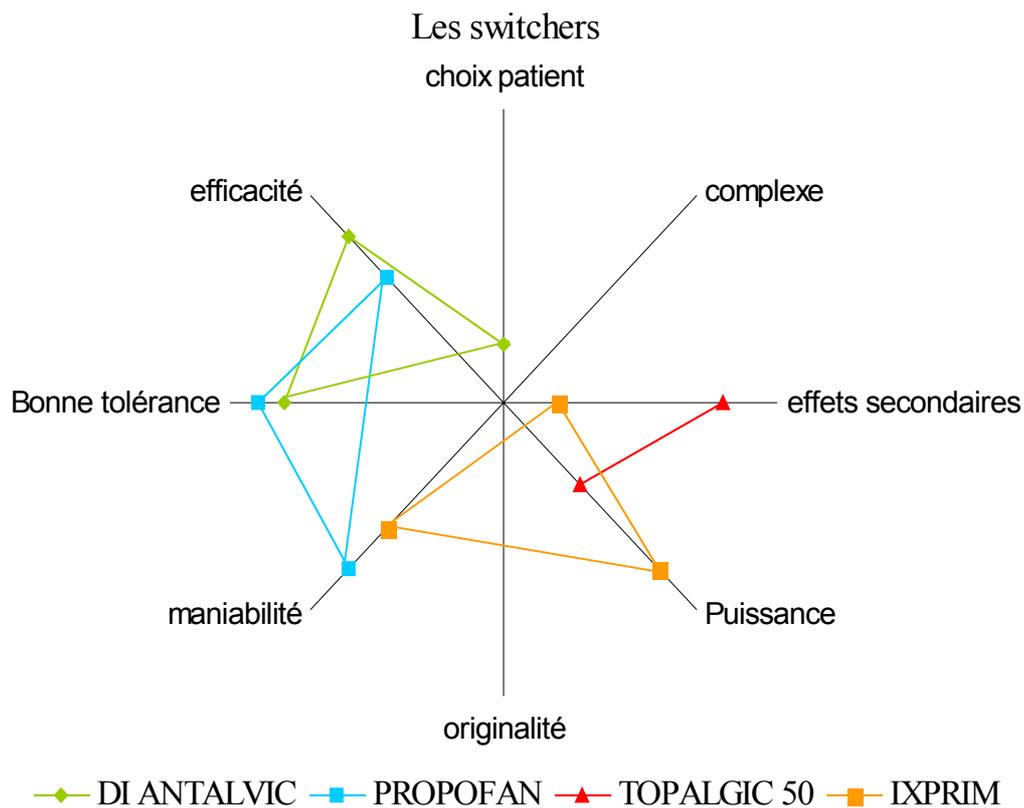
➤ Les caractéristiques perçues d'Ixprim<sup>®</sup> ne sont pas superposables :

- Pour les **switchers** : Ixprim<sup>®</sup> est perçu comme une arme supplémentaire palliant les insuffisances d'efficacité du Di-Antalvic<sup>®</sup> et des ses génériques.

#### **Des switches dans le but d'améliorer l'efficacité**

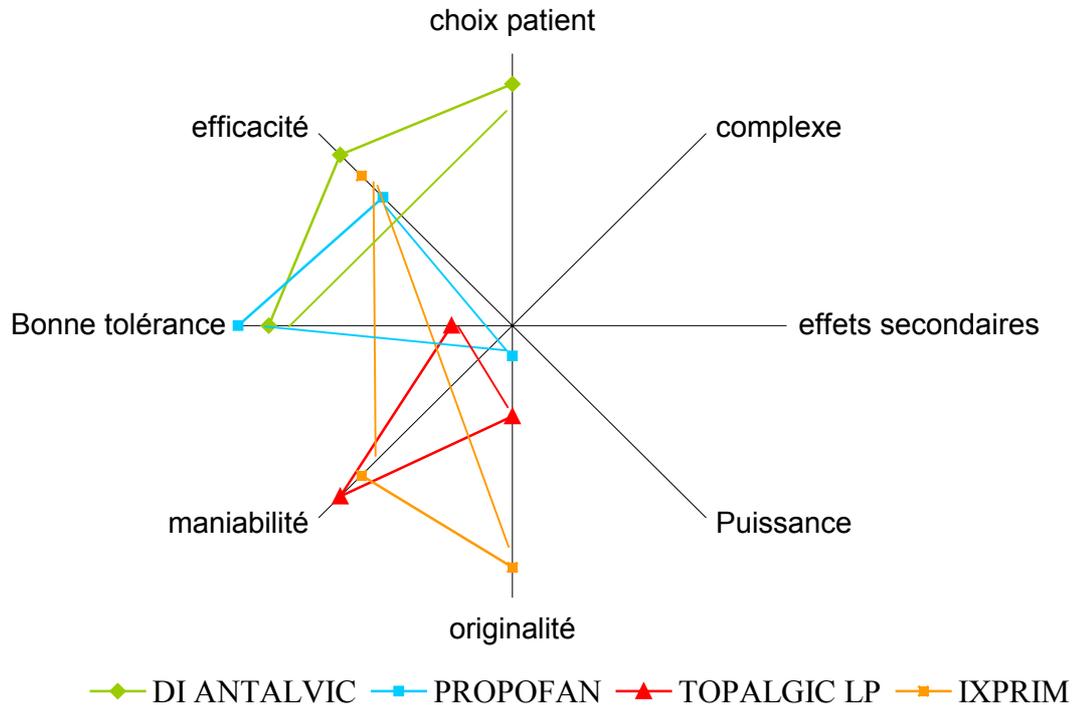
- Pour les non switchers : Ixprim<sup>®</sup> est perçu comme une prescription originale, attirés par la simplicité et la nouveauté du produit, conscients des quelques échecs rencontrés mais non traumatisés.

#### **Pas de switches : Ixprim<sup>®</sup> est un antalgique d'initiation (à la place de Di-Antalvic)**



Chez les switchers, Ixprim<sup>®</sup> vient occuper un nouvel espace, mais n'entame que peu le territoire des dextropropoxyphène-paracétamol.

## Les non switchers



Chez les non switchers, Ixprim<sup>®</sup> vient empiéter largement sur le territoire des dextropropoxyphène-paracétamol et ne se distingue que par l'originalité de la prescription ainsi que sa simplicité.

- Il existe deux contextes de switch des dextropropoxyphène-paracétamol (génériques et marques) vers Ixprim<sup>®</sup> :
  - Majeur : plainte du patient, insuffisamment apaisé sous Di-Antalvic<sup>®</sup> et ses génériques voire sous d'autres molécules.
  - Mineur : initiative du médecin.

### 2.1.4 Recommandations

- La majorité des switches qui s'est opérée a été motivée par la recherche d'une efficacité supérieure.

Le développement des switches de Di-Antalvic<sup>®</sup> et ses génériques vers Ixprim<sup>®</sup> peut se révéler risqué :

la dérive vers une promesse de puissance

"Ixxprim<sup>®</sup> produit de réserve après l'échec des antalgiques de base de palier II"

- Le développement des switches des dextropropoxyphène-paracétamol vers Ixxprim<sup>®</sup> doit passer avant tout par le switch d'initiation : **il faut donner des bonnes raisons d'initier Ixxprim<sup>®</sup>** plutôt que les dextropropoxyphène-paracétamol.

Ixxprim<sup>®</sup> : en première intention des paliers II

- La spécificité de Ixxprim<sup>®</sup> :

**Un mode d'action complet :**

central et périphérique

pour couvrir tous les types de douleurs

Un spectre large qui garantit au prescripteur un taux de réponse plus important

**La simplicité de prise :**

Une posologie moins lourde que les dextropropoxyphène-paracétamol, souple et modulable

**Une prescription maîtrisée :**

Ixxprim<sup>®</sup>, non générique (non court-circuité par les pharmaciens) : la douleur médicalisée.

## **2.2 Etude Patients**

### **2.2.1 Objectifs**

- Identifier les effets attendus d'un antalgique sur prescription dans le cadre
  - des « rachialgies modérées »
  - des arthroses (type gonarthrose)
- Connaître l'image actuelle de Di-Antalvic<sup>®</sup> et des génériques de dextropropoxyphène-paracétamol et leurs limites (sources d'insatisfaction, besoins non couverts...)
- Révéler l'identité de Ixxprim<sup>®</sup> chez des utilisateurs satisfaits du produit (à travers le discours du médecin, le vécu du patient, les axes de différenciation par rapport aux autres produits...)

- En synthèse, identifier des territoires de communication potentiels à effet levier pour Ixprim<sup>®</sup> chez les patients ... et en déduction chez les médecins

### 2.2.2 Description

24 entretiens de patients :

- 12 patients consommant régulièrement du Di-Antalvic<sup>®</sup> et / ou des génériques de dextropropoxyphène-paracétamol (en fait les consommateurs actuels de génériques : tous ont d'abord été consommateurs de Di-Antalvic<sup>®</sup> → = même identité que Di-Antalvic<sup>®</sup>) :
  - pour douleurs rhumatologiques (rachialgies (6), rachialgies + arthrose périphérique (6)
  - 6 hommes, 6 femmes
  - âge moyen = 47 ans
  - ancienneté de la douleur rhumatologique de 25 ans à 6 mois
- 12 patients ayant consommé Ixprim<sup>®</sup> :
  - 7 hommes, 5 femmes, âge moyen : 43 ans
  - ancienneté des douleurs de 15 jours à 1 an
  - tous connaissaient Di-Antalvic<sup>®</sup> et le plus souvent d'autres antalgiques de palier II : Propofan<sup>®</sup>, paracétamol codéiné, Topalgic<sup>®</sup> voire parfois des antalgiques de palier III
  - prescription Ixprim<sup>®</sup> par MG dont 1 par SOS Médecin, par rhumatologue libéral ou mixte
  - toujours prescrit pour épisode aigu / subaigu de douleur rachidienne ++ (lombaire 8 / 12)
  - dans 7 cas sur 12 associé à un anti-inflammatoire +/- un décontracturant
  - avant l'épisode ayant justifié la consultation et la prescription de Ixprim<sup>®</sup> toujours une automédication par antalgique + parfois décontracturant par le patient

### 2.2.3 Conclusions

➤ Le vécu des douleurs rhumatologiques :

« Spécificité des douleurs du dos / rachis » (lombaires, dorsales, +/- cervicales) :

- La douleur à type de poids, de barre, de pesanteur, de pincement est intriquée avec
  - la limitation fonctionnelle, le caractère invalidant, la diminution de la mobilité un empêchement à réaliser ses activités quotidiennes, l'évitement de certains mouvements, de certaines postures
  - la fatigue, sentiment d'effort permanent, lassitude, sentiment « d'usure »
  - l'anxiété, l'anticipation, l'appréhension (peur de ne pas pouvoir assumer, de l'aggravation de la douleur, de ne pas revivre des épisodes douloureux marquants ...)
  
- Le caractère épisodique de la douleur, par « crise », par « épisode »
  - conduit à s'interroger sur les facteurs déclenchants
    - le stress
    - certains mouvements, efforts
    - un certain état psychologique
  - fréquence du modèle « contraction ↔ douleur » (auto entretien)
  - donne un sentiment de chronicité
    - « *vivre avec la douleur* »
    - « *faire avec* »
    - « *s'habituer à* »
    - « *composer avec* »
  - même s'il y a « étalonnage » des douleurs « *des petites douleurs qui passent sous Doliprane<sup>®</sup>, des moyennes où il faut du Di-Antalvic<sup>®</sup>, à celles qui durent où il faut aller voir le médecin* »
  
  - amène à aménager ou le plus souvent à penser qu'aménager son mode de vie pourrait limiter les épisodes douloureux et à gérer sa vie avec le mal de dos

→ quand l'arthrose est rachidienne → la notion de « mal de dos » l'emporte sur celle d'arthrose

→ quand l'arthrose concerne l'épaule, le genou, les patients mettent plus souvent en avant la notion d'arthrose

Mais le terme « arthrose » est peu porteur chez les patients car évocateur

- de vieillissement
- d'impuissance
- de fatalité
- de chronicité

On attend alors un traitement de « l'arthrose » plus qu'un antalgique spécifique.

La « douleur du dos » est plus l'affaire du patient qui va la gérer et alors entretenir une relation particulière avec son antalgique comme ... avec sa douleur. Elle est plus personnalisée et plus riche en contenu d'évocations que l'arthrose qui participe d'un autre univers (sujet âgé, pathologie, vieillissement ...).

Les patients interviewés ayant un « mal de dos » restent le plus souvent insatisfaits :

- des informations délivrées par le médecin sur leur douleur
- et de la prise en charge médicale

et restent en attente d'un autre discours / d'un autre traitement.

➤ Classification des Antalgiques :

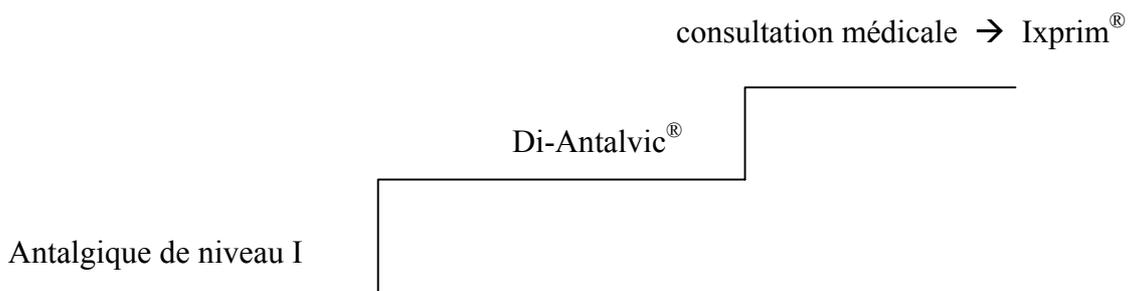
Les patients différencient :

- Les antalgiques « polyvalents » pour les petites douleurs ne nécessitant pas de prescription médicale type :
  - Doliprane<sup>®</sup> ou autre (connaissance du principe actif = paracétamol)
  - Aspirine (plus fort, + autres propriétés)
  - +/- ibuprofène (quelques « initiés »)

- Les antalgiques plus forts initialement sur prescription mais qui relèvent maintenant de l'automédication (du moins chez les patients aux douleurs fréquentes) : Di-Antalvic<sup>®</sup> qui garde pour une majorité des interviewés l'image d'un antalgique spécifique à la rhumatologie, plus rarement les paracétamol codéinés (avec des échappements = abandons) ou Topalgic<sup>®</sup>
- Les antalgiques sur prescription sont souvent alors associés à un anti-inflammatoire, +/- un décontracturant → d'où problème d'évaluation / d'attribution du rôle de chaque produit.

➤ Mode d'utilisation des Antalgiques :

Principe d'escalade thérapeutique le plus souvent si douleur subaiguë :



Les patients souhaitent à la fois :

- rendre la douleur « tolérable » / supportable, « l'apaiser » (sans forcément la faire disparaître),
- pouvoir effectuer leurs tâches quotidiennes,
- mais aussi « économiser » leur antalgique (peur de l'habituance, de l'accoutumance ...),

ce qui explique les différentes étapes, la volonté de ne pas « sur – traiter » une douleur modérée.

Il est à remarquer que l'automédication est gérée autrement que la prescription médicale :

- automédication : prise au coup par coup en fonction de la douleur  
→ l'effet attendu est plus ponctuel / immédiat

- prescription médicale : respect de la prescription du / des médicament(s)  
→ l'effet attendu est global et non immédiat

Même si on ne considère que l'antalgique :

- dans le cadre d'une automédication on évalue l'effet d'une ou des premières prises de l'antalgique.
- dans le cadre d'une prescription on évalue l'effet d'un « traitement » au bout de plusieurs jours (cette distanciation et cette médicalisation contribuent sans doute à un effet d'apaisement mais aussi à un sentiment de protection, d'interruption du cercle vicieux et d'effet plus durable).

➤ Perception de Di-Antalvic® et des génériques de dextropropoxyphène-paracétamol

Di-Antalvic® a été (et reste) un médicament de prescription mais chez les patients interviewés il constitue la 2<sup>ème</sup> étape de l'auto-médication :

- il est toujours vécu comme plus efficace que les antalgiques de niveau I (paracétamol, Aspirine) voire que les paracétamol codéinés (en vente libre et phénomène d'échappement)
- sa composition et son mécanisme d'action restent le plus souvent inconnus (en mineur paracétamol + autre chose, plus rarement paracétamol + dérivé morphinique)
- environ 1/3 des interviewés considèrent qu'il peut être utilisé dans d'autres douleurs que dans des douleurs rhumatologiques (maux de tête, maux de dents ...)

Le fait qu'il soit « banalisé » et qu'il fasse l'objet d'une automédication le rendent obligatoirement moins efficace qu'un médicament nouveau sur prescription.

Il est actuellement utilisé comme antalgique d'automédication c'est à dire pris en fonction de la douleur avec une durée limitée et avec appréciation de l'effet dès les premières prises (principe de 2 gélules par prise restant appliqué) ... sans réalisation de « cures » de Di-Antalvic® (comme c'était le cas auparavant).

➤ Attentes des patients en matière d'antalgiques :

Dans le domaine des « douleurs du dos » (plus que dans l'arthrose) les patients attendent un médicament « antalgique » spécifique des douleurs du dos c'est à dire :

- plus « complet »
- cumulant les effets de 2 produits
  - sur la douleur et la contracture
  - sur la douleur et sur l'inflammation
  - sur la douleur et sur l'aspect psychologique ...
- à tonalité plus « étiologique »
- à utiliser par « cure » (= témoin du caractère plus spécifique et plus étiologique)
- médicalisé = sur prescription
- apportant un sentiment de protection et de résolution de l'épisode
- qui évoque « 2 bénéfices » :
  - le soulagement de la douleur
  - le mouvement retrouvé
- sans accoutumance

➤ Perception de Ixprim<sup>®</sup> :

Il est intéressant de constater que Ixprim<sup>®</sup> a rempli cette fonction chez les patients concernés, qu'il soit ou non associé à d'autres traitements (anti-inflammatoire / +/- myorelaxant) :

- les patients le situent comme « plus fort » que Di-Antalvic<sup>®</sup>
- l'ont consommé comme « traitement » de fond de leur « douleur du dos » ou de leur « mal de dos »
- sans forcément lui attribuer un effet (uniquement / principalement) antalgique
- en parlent comme d'un traitement à utiliser sous forme de « cure »

- et l'ont le plus souvent (8 /12) jugé progressivement efficace à partir du 3<sup>ème</sup> - 4<sup>ème</sup> jour

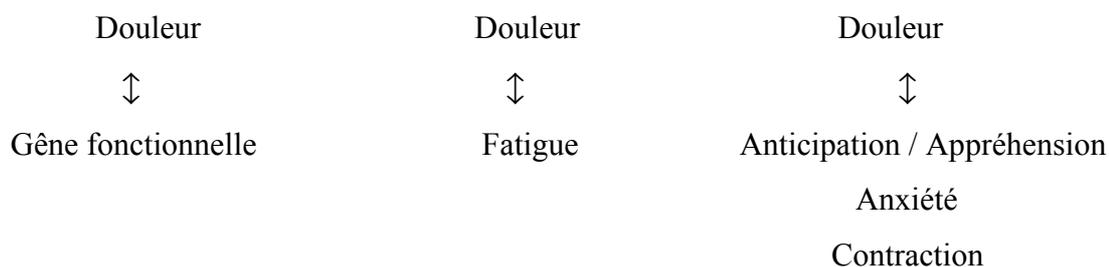
Il a été prescrit aux patients interviewés à raison de 3 à 4 comprimés / jour pendant 6 à 10 jours ... schéma thérapeutique qu'ils ont scrupuleusement respecté.

3 patients sur 12 mentionnent que leur médecin leur a signalé qu'il ne fallait pas le prendre au-delà des doses et de la durée prescrite (médicament majeur, risque d'accoutumance ?)

#### 2.2.4 Recommandations

Pour être en phase avec le vécu et les attentes des patients, il semble intéressant de réfléchir aux pistes suivantes

- « Sortir du cercle vicieux de la douleur rachidienne, du dos »



- Utiliser / revenir à la définition de la douleur par l'IASP (International Association for the Study of Pain) comme « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable ... » c'est à dire une expérience complexe incluant
  - des phénomènes sensoriels
  - des empreintes mnésiques (mémoire de la douleur à laquelle font référence les patients ++)
  - des aspects psychologiques
- Témoigner à travers Ixprim<sup>®</sup> d'une compréhension globale du mal de dos / de la douleur du dos

Situer davantage Ixprim<sup>®</sup> comme un traitement différent que comme un traitement plus efficace. Il convient alors de bâtir un discours différent chez le médecin qui n'évoque pas la poursuite de l'escalade, mais une logique différente de traitement du mal de dos

- Inscrire la prescription de Ixprim<sup>®</sup> dans la durée (au moins une semaine)
  - en utilisant le terme de « cure » antalgique
  - pour s'inscrire comme traitement complet, médicalisé
  - pour ne pas laisser de symptômes « résiduels »
  - pour éviter des phénomènes de mémoire de la douleur
  
- Evoquer avec Ixprim<sup>®</sup> la liberté de mouvement retrouvée, la reprise des activités, au-delà de l'action sur la douleur
  
- Etudier la possibilité de mettre l'efficacité différente de Ixprim<sup>®</sup> en tant que « traitement de fond » de la douleur du dos en relation avec le mécanisme d'action de Ixprim<sup>®</sup> notamment sa triple action et l'action du tramadol (agoniste Kappa opioïde + inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine)
  
- Pour faciliter l'appropriation par les patients (et plus tard l'automédication) voire la possibilité d'introduire dans le discours Ixprim<sup>®</sup> :
  - l'absence d'habitude / de dépendance / d'accoutumance +
  - +/- l'absence de risque gastrique

### **3 Déclinaison Mix Marketing : Campagne Septembre-Décembre 2004**

#### **3.1 Points de départ**

Tout d'abord, on s'est rendu compte que le point de différenciation de Ixprim<sup>®</sup>, trois modes d'action, versus les dextropropoxyphène-paracétamol qui n'en ont que deux, bien qu'il soit synonyme d'action plus large et plus complète, est perçu par une frange de

médecins (faibles prescripteurs) comme une plus grande puissance antalgique, positionnant ainsi Ixprim<sup>®</sup> au niveau d'un tramadol seul.

Il était donc nécessaire d'abaisser le positionnement de Ixprim<sup>®</sup> chez ces médecins.

D'autre part, on s'est également aperçu que les prescripteurs de Ixprim<sup>®</sup> (gros prescripteurs), bien que totalement satisfaits de Ixprim<sup>®</sup> en terme d'efficacité, tolérance et maniabilité, ne perçoivent pas de plus value qui leur donnerait des raisons de le prescrire plus fréquemment.

Il était donc nécessaire de donner une valeur ajoutée à la prescription de Ixprim<sup>®</sup>.

## **3.2 Objectifs**

### **3.2.1 Qualitatif**

Aux vues des études réalisées, l'objectif de la nouvelle campagne est de :

**Convaincre les Médecins Généralistes et les Rhumatologues de choisir Ixprim<sup>®</sup> en première intention en lieu et place d'un dextropropoxyphène-paracétamol**

En d'autres termes, la volonté est de « **banaliser** » **la prescription de Ixprim<sup>®</sup>** aux yeux des médecins, afin de conquérir de nouveaux gros prescripteurs et d'augmenter le ratio prescriptions par prescripteur.

### **3.2.2 Quantitatif**

En ce qui concerne le Chiffre d'Affaire de Ixprim<sup>®</sup> pour les quatre derniers mois de l'année, l'objectif est d'atteindre **18 millions d'euros**, soit 4 millions de boîtes vendues.

## **3.3 Cible**

La cible reste la même, à savoir les Médecins Généralistes et les Rhumatologues. L'hôpital reste également un secteur à travailler.

La classe d'antalgique de palier II visée est bien sur la classe des dextropropoxyphène-paracétamol qui représente la plus grosse « part du gâteau » et qui a le positionnement le plus faible, banal, des antalgiques de palier II.

### **3.4 Positionnement**

Ixprim<sup>®</sup> d'emblée dans les douleurs rhumatologiques modérées, c'est la certitude, grâce à sa 3<sup>ème</sup> voie d'action, de rompre le cercle vicieux de la douleur à la posologie d'un comprimé 3 à 4 fois par jour.

### **3.5 Communication**

On ne s'intéressera ici qu'aux éléments utilisés par la visite médicale de ville chez les médecins généralistes, hors remis et hors opérations de relations publiques.

A titre d'information, la communication utilisée à l'hôpital, ainsi que chez les Rhumatologues reprend les points importants de la communication faite chez les médecins généralistes, mais est plus adaptée à la pratique des spécialistes rencontrés.

L'univers du dromadaire qui est la mascotte du produit et qui figure sur les campagnes de presse depuis le lancement est largement repris dans cette communication.

#### **3.5.1 Aide de visite**

L'ADV (ou Aide De Visite) comprend 10 pages.

Le fil rouge : Ixprim<sup>®</sup> pour couper court à la douleur.

➤ La première page est une page d'introduction sur la lombalgie en générale, qui reprend des mots utilisés par les patients pour qualifier leur "mal de dos".

On y fait référence à la prévalence et au risque de passage à la chronicité de ces douleurs.

➤ La deuxième page introduit la notion de cercle vicieux de la douleur en raison de ses deux composantes physique et émotionnelle.

On y explique comment le cercle vicieux se met en place, et pour appuyer l'argumentation figure en bas de page la définition de la douleur selon l'International Association for the Study of Pain.

➤ La troisième page présente l'objectif de l'antalgique idéal qui permet d'éviter le passage à la chronicité des douleurs :

"Rompre le cercle vicieux de la douleur"

➤ De la quatrième page à la septième, débute la présentation de Ixprim<sup>®</sup>.

La démonstration produit commence afin de montrer au médecin comment et grâce à quels avantages produits Ixprim<sup>®</sup> rompt le cercle vicieux de la douleur.

(Chaque caractéristique nécessaire à un antalgique afin de rompre le cercle vicieux de la douleur est présentée).

En réponse, les propriétés de Ixprim<sup>®</sup> sont détaillées, à savoir que Ixprim<sup>®</sup> prend en charge les différentes composantes de la douleur grâce à ses trois modes d'action complémentaires, et que grâce à sa rapidité d'action et sa bonne tolérance, il permet un retour rapide aux activités quotidiennes.

Par deux fois la phrase "couper court à la douleur" est associée à Ixprim<sup>®</sup>.

➤ La huitième page met en avant la simplicité de la prescription Ixprim<sup>®</sup> et souligne également au médecin que c'est un médicament qui lui permet de retrouver la maîtrise de sa prescription.

➤ La neuvième page rappelle la posologie de Ixprim<sup>®</sup> qui permet d'appuyer encore sur le caractère simple de la prescription, à la fois pour le patient et pour le médecin.

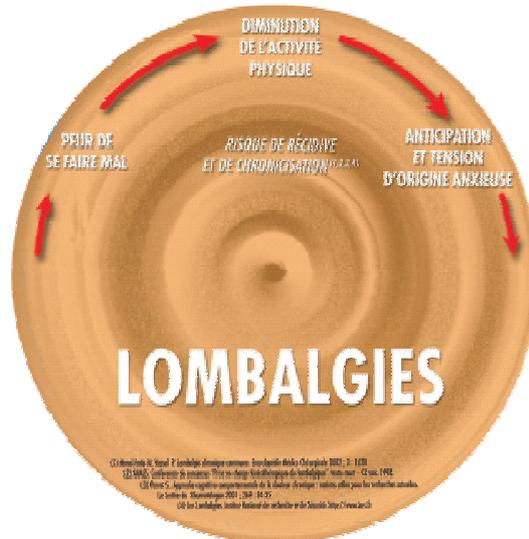
➤ La dixième et dernière page rappelle le bloc marque ainsi que le conditionnement de Ixprim<sup>®</sup>, et fait référence une dernière au fil rouge de la communication avec la phrase : "Pour couper court à la douleur" associée à Ixprim<sup>®</sup>.

### **3.5.2 la Fiche posologique**

La fiche posologique reprend les principaux éléments de l'ADV.

Elle se présente sous forme d'un disque, qui quand il est ouvert totalement laisse place à un triptyque.

Sur la première face est représenté le cercle vicieux de la lombalgie, repris sous la forme de la tornade de sable vue d'en haut.



Lorsqu'on ouvre le rabat, ce qui provoque la rupture du cercle vicieux, apparaît le bloc marque associé au fil rouge : "Pour couper court à la douleur" ; ainsi que l'indication au dos du rabat.



Ensuite, lorsqu'on ouvre la fiche posologique en deux, apparaissent les avantages produits de Ixprim<sup>®</sup>, avec l'indication qui figure en rappel en haut.





## **Conclusion**

La recherche d'une valeur ajoutée de Ixprim<sup>®</sup> par rapport aux dextropropoxyphène-paracétamol, sans passer par la notion de puissance qui remonterait le niveau de prescription, s'appuie sur une nouvelle approche de la douleur.

La mise en évidence de deux composantes majeures de la douleur, en particulier la composante émotionnelle, constitue une nouveauté par rapport aux autres communications qui ont pu être faites par le passé dans le domaine de l'antalgie.

En effet, de toutes les communications qui ont été mises en place sur le tramadol notamment sur Topalgic<sup>®</sup>, jamais l'action du tramadol sur la composante émotionnelle de la douleur n'a été évoquée de peur de faire assimiler la molécule à un antidépresseur.

Aussi, cette communication a été testée en agence ainsi que sur le terrain avant d'être définitivement adoptée.

Cette communication a reçu, autant de la part de la force de vente que de la part des médecins, un accueil favorable qui semble se confirmer aujourd'hui.



## **ANNEXES**



## **ANNEXE N°1**

### **Prix de vente public des Antalgiques de palier II**



<p><b><u>dextropropoxyphène-paracétamol</u></b> :</p> <p>Di-Antalvic<sup>®</sup> Génériques Propofan<sup>®</sup></p>	<p>2,97 € (boite de 20 gélules) 2,44 € (boite de 20 gélules) 2,90 € (boite de 20 comprimés)</p>
<p><b><u>paracétamol codéinés</u></b> :</p> <p>Effergal codéiné<sup>®</sup> Codoliprane<sup>®</sup> Dafalgan codéiné<sup>®</sup></p>	<p>2,73 € (16 comprimés) 2,68 € (16 comprimés) 2,55 € (16 comprimés)</p>
<p><b><u>tramadol</u></b> :</p> <p>Topalgic<sup>®</sup>/Contramal<sup>®</sup> 50mg Topalgic<sup>®</sup>/Contramal<sup>®</sup> LP 100mg Topalgic<sup>®</sup>/Contramal<sup>®</sup> LP 150mg Topalgic<sup>®</sup>/Contramal<sup>®</sup> LP 200mg</p>	<p>8,67 € (boite de 30 gélules) 15,76 € (boite de 30 comprimés pelliculés) 22,62 € (boite de 30 comprimés pelliculés) 24,89 € (boite de 30 comprimés pelliculés)</p>
<p><b><u>paracétamol-opium-caféine</u></b> :</p> <p>Lamaline<sup>®</sup></p>	<p>2,06 € (boite de 16 gélules)</p>
<p><b><u>Association Tramadol-Paracétamol</u></b> :</p> <p>Ixprim<sup>®</sup> Zaldiar<sup>®</sup></p>	<p>6,81 € (boite de 20 comprimés pelliculés) 6,81 € (boite de 20 comprimés pelliculés)</p>



## **ANNEXE N°2**

### **Résumé des Caractéristiques du Produit**



IXPRIM 37,5 mg/325 mg,  
comprimé pelliculé  
  
(chlorhydrate de tramadol/paracétamol)

## **DENOMINATION**

IXPRIM 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé.

## **FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION**

Comprimé pelliculé (jaune pâle); boîte de 20, sous plaquettes thermoformées (polypropylène/aluminium).

## **COMPOSITION**

Chlorhydrate de tramadol (DCI) : 37,50 mg par comprimé pelliculé - Paracétamol (DCI) : 325,00 mg par comprimé pelliculé.

Cellulose en poudre, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (Type A), amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY jaune YS-1-6382 G (hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400, oxyde de fer jaune (E 172), polysorbate 80), cire de carnauba.

## **INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

IXPRIM est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses.

L'utilisation de IXPRIIM doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

RESERVE A L'ADULTE et L'ADOLESCENT(à partir de 12 ans).

L'utilisation de IXPRIIM doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

La dose devra être individuellement adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient.

La dose initiale recommandée est de 2 comprimés de IXPRIIM. Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 8 comprimés par jour (soit 300 mg de tramadol et 2600 mg de paracétamol).

CTJ : 0,68 à 2.72 €

Les prises doivent être espacées d'au moins 6 heures.

IXPRIIM ne doit en aucun cas être administré plus longtemps qu'il n'est strictement nécessaire (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi). Si la nature ou la sévérité de la maladie imposent un traitement répété ou un traitement prolongé, une surveillance attentive et régulière doit être effectuée (avec des pauses thérapeutiques si possible) pour vérifier si la poursuite du traitement est nécessaire.

### Enfants :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de IXPRIIM n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 12 ans. Le traitement n'est donc pas recommandé dans cette population.

### Sujets âgés :

La posologie habituelle peut être utilisée bien qu'une augmentation de 17 % de la demi-vie d'élimination du tramadol ait été observée chez des sujets sains de plus de 75 ans après administration orale. Chez les patients de plus de 75 ans, un intervalle minimum de 6 heures entre deux prises est recommandé en raison de la présence de tramadol.

### Insuffisance rénale :

En raison de la présence de tramadol, l'usage de IXPIM n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).

En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 10 et 30 ml/min), l'intervalle entre les prises doit être de 12 heures. Le tramadol étant éliminé très lentement par hémodialyse ou hémofiltration, une administration post-dialyse n'est généralement pas nécessaire pour maintenir l'analgésie.

### Insuffisance hépatique :

IXPRIM ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf. Contre-indications). En cas d'insuffisance hépatique modérée, un allongement de l'intervalle entre deux prises doit être soigneusement envisagé (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

### Mode d'administration :

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés tels quels, avec une quantité suffisante de liquide.

Ils ne doivent pas être fractionnés, ni mâchés.

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au tramadol, au paracétamol ou à l'un des excipients (cf. Composition) de ce produit.
- Intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques centraux, les opioïdes ou les psychotropes.

- IXPRIIM ne doit pas être administré aux patients qui sont traités simultanément ou qui ont été traités dans les 2 semaines précédentes par les IMAO (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- Insuffisance hépatique sévère,
- Epilepsie non contrôlée par un traitement (cf. Mises en garde).

## **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI**

### Mises en garde

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. La dose maximale de 8 comprimés de IXPRIIM ne doit pas être dépassée. Afin d'éviter tout risque de surdosage accidentel, les patients doivent être informés de ne pas dépasser la dose recommandée et de ne pas utiliser d'autres médicaments contenant du paracétamol (y compris les médicaments disponibles sans ordonnance) ou du tramadol sans avis du médecin.
- IXPRIIM n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).
- IXPRIIM ne doit pas être administré en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf. Contre-indications). Les risques associés à un surdosage en paracétamol sont plus élevés chez les patients présentant une atteinte hépatique alcoolique non cirrhotique. En cas d'insuffisance hépatique modérée, il convient de discuter soigneusement d'un allongement de l'intervalle posologique.
- IXPRIIM n'est pas recommandé en cas d'insuffisance respiratoire sévère.
- Le tramadol n'est pas adapté au traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opioïdes. En effet, bien qu'agoniste des opioïdes, le tramadol ne peut pas corriger les symptômes de sevrage des morphiniques.
- Des convulsions ont été rapportées principalement chez des patients prédisposés traités par tramadol et/ou traités par des médicaments pouvant diminuer le seuil

épileptogène, en particulier inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques, analgésiques centraux ou anesthésiques locaux. Les patients épileptiques contrôlés par un traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne devront être traités par IXPIM qu'en cas de nécessité absolue. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Le risque peut être accru lorsque les doses de tramadol dépassent la dose maximale recommandée.

- L'administration concomitante de morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) n'est pas recommandée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

### Précautions d'emploi

- IXPIM doit être utilisé avec prudence chez les patients dépendants aux opioïdes, chez les patients présentant un traumatisme crânien, chez les patients prédisposés aux convulsions, chez les patients présentant des dysfonctionnements des voies biliaires, un état de choc, ayant une altération de la conscience d'origine inconnue, des troubles centraux ou périphériques de la fonction respiratoire ou une augmentation de la pression intracrânienne.

- Un surdosage en paracétamol peut engendrer une toxicité hépatique chez certains patients.

- A doses thérapeutiques, le tramadol peut entraîner des symptômes de sevrage. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés.

- Les symptômes de réaction de sevrage, similaires à ceux survenant en cas de sevrage des morphiniques peuvent inclure : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

- Dans une étude, l'utilisation de tramadol au cours d'une anesthésie générale par enflurane et protoxyde d'azote a favorisé la mémoire peropératoire. Dans l'attente de nouvelles données complémentaires, l'utilisation du tramadol pendant des anesthésies peu profondes doit être évitée.

## **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS**

### Associations contre-indiquées :

#### IMAO non sélectif

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

#### IMAO sélectifs A

Par extrapolation à partir des IMAO non-sélectifs.

Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

#### IMAO sélectifs B

Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

En cas de traitement récent par les IMAO, respecter un délai de 2 semaines avant la mise en route d'un traitement par tramadol.

### Associations déconseillées :

#### Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

#### Carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques

Risque de diminution de l'efficacité et de la durée d'action en raison de la diminution des concentrations plasmatiques de tramadol.

Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations à prendre en compte :

Des cas isolés de syndrome sérotoninergique ayant un lien chronologique avec la prise de doses thérapeutiques de tramadol ont été rapportés en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques tels que les inhibiteurs de la recapture sélective de la sérotonine (IRSSs) et les triptans. Les signes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure : confusion, agitation, fièvre, sueur, ataxie, hyperreflexie, myoclonies et diarrhée.

Autres dérivés morphiniques (y compris antitussifs et traitements de substitution), benzodiazépines, barbituriques.

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

Autres dépresseurs du système nerveux central, tels qu'autres dérivés morphiniques (incluant les médicaments antitussifs et les traitements de substitution), barbituriques, benzodiazépines, autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques sédatifs, neuroleptiques, antihypertenseurs centraux, thalidomide, baclofène. Ces médicaments peuvent majorer la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

En fonction des besoins cliniques, une évaluation du taux de prothrombine doit être réalisée périodiquement en cas de co-administration de IXPRIIM avec des dérivés de type warfarine, des allongements de l'INR ayant été rapportés.

D'autres médicaments connus pour inhiber le CYP3A4, tels que le kétoconazole et l'érythromycine, peuvent inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement également le métabolisme du métabolite actif O-déméthylé. L'importance clinique de cette interaction n'a pas été étudiée.

Médicaments diminuant le seuil épiléptogène, tels que bupropion, antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques.

L'utilisation concomitante du tramadol avec ces médicaments peut accroître le risque de convulsions. La vitesse d'absorption du paracétamol peut être augmentée par le métoprolol ou la dompéridone et le taux d'absorption diminué par la cholestyramine.

## **GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

### Grossesse :

IXPRIM étant une association fixe de principes actifs à base de tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant la grossesse.

#### Données concernant le paracétamol :

Les résultats des études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet délétère du paracétamol utilisé aux doses recommandées.

#### Données concernant le tramadol :

Le tramadol ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer la sécurité d'emploi chez la femme enceinte.

Administré avant ou pendant l'accouchement, le tramadol ne modifie pas la contractilité utérine. Chez les nouveau-nés, il peut induire des modifications de la fréquence respiratoire habituellement non cliniquement significatives.

### Allaitement :

IXPRIM étant une association fixe de principes actifs contenant du tramadol, ce médicament ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

#### Données concernant le paracétamol :

Le paracétamol est excrété dans le lait maternel en quantités non cliniquement significatives. A ce jour, les données publiées ne contre-indiquent pas l'allaitement chez les femmes utilisant des médicaments contenant uniquement du paracétamol.

Données concernant le tramadol :

Le tramadol et ses métabolites sont retrouvés en faibles quantités dans le lait maternel. Lors de l'allaitement, environ 0,1 % de la dose administrée à la mère pourrait être ingéré par le nouveau-né. Le tramadol ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

### **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES**

Le tramadol peut entraîner une somnolence ou une sensation de vertiges, qui peuvent être exacerbées par l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central. En cas de survenue de ces symptômes, le patient ne doit pas conduire ni utiliser de machines.

### **EFFETS INDESIRABLES**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec l'association paracétamol/tramadol sont des nausées, des sensations vertigineuses et une somnolence, qui sont observés chez plus de 10 % des patients.

Troubles du système cardiovasculaire :

- Peu fréquents (0,1 - 1 %) : hypertension, palpitations, tachycardie, arythmie.

Troubles du système nerveux central et périphérique :

- Très fréquents (> 10 %) : sensations vertigineuses, somnolence.
- Fréquents (1 - 10 %) : céphalées, tremblements.
- Peu fréquents (0,1 - 1 %) : contractions musculaires involontaires, paresthésies, acouphènes.
- Rares (< 0,1 %) : ataxie, convulsions.

Troubles psychiatriques :

- Fréquents (1 - 10%) : confusion, modification de l'humeur (anxiété, nervosité, euphorie), troubles du sommeil.
- Peu fréquents (0,1 - 1 %) : dépression, hallucinations, cauchemars, amnésie.
- Rares (< 0,1 %) : dépendance médicamenteuse.

Troubles visuels :

- Rares (< 0,1 %) : vision floue.

Troubles du système respiratoire :

- Peu fréquents (0,1 - 1 %) : dyspnée.

Troubles gastro-intestinaux :

- Très fréquents (> 10 %) : nausées.
- Fréquents (1 - 10 %) : vomissements, constipation, sécheresse buccale, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences.
- Peu fréquents (0,1 - 1 %) : dysphagie, melaena.

Troubles du système hépato-biliaire :

- Peu fréquents (0,1 - 1 %) : augmentation des transaminases hépatiques.

Troubles cutanés et annexes :

- Fréquents (1 - 10 %) : sueurs, prurit,
- Peu fréquents (0,1 - 1 %) : réactions cutanées (par exemple, éruption cutanée, urticaire).

Troubles du système urinaire :

- Peu fréquents (0,1 - 1 %) : albuminurie, troubles mictionnels (dysurie et rétention urinaire).

Corps entier :

- Peu fréquents (0,1 - 1 %) : frissons, bouffées de chaleur, douleurs thoraciques.

Bien que non observée au cours des études cliniques, la survenue d'effets indésirables connus pour être liés à l'administration de tramadol ou de paracétamol seuls ne peut être exclue :

#### Tramadol :

- Hypotension orthostatique, bradycardie, collapsus.
- Les données post-marketing du tramadol ont révélé de rares modifications de l'effet de la warfarine, en particulier, une diminution du taux de prothrombine.
- Rarement (< 0,1 %) : réactions allergiques avec symptômes respiratoires (par exemple dyspnée, bronchospasme, respiration sifflante, œdème de Quincke) et anaphylaxie.
- Rarement (< 0,1 %) : modification de l'appétit, faiblesse musculaire, et dépression respiratoire.
- Des effets indésirables psychiques peuvent survenir après administration de tramadol, dont l'intensité et la nature varient d'un patient à l'autre (selon la sensibilité individuelle et la durée du traitement). Ils incluent des modifications de l'humeur (habituellement une exaltation, occasionnellement dysphorie), des modifications de l'activité (habituellement une diminution de l'activité, occasionnellement un accroissement) et des modifications des capacités cognitive et sensorielle (par exemple capacité décisionnelle, troubles comportementaux, troubles de la perception).
- L'aggravation d'un asthme a été rapportée bien qu'une relation de causalité n'ait pas été établie.
- Des symptômes de sevrage, analogues à ceux notés lors d'un sevrage aux opiacés peuvent survenir, tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux.

#### Paracétamol :

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares, toutefois une hypersensibilité incluant un rash cutané peut survenir. Des cas de dyscrasie sanguine ont été rapportés incluant une thrombocytopénie et une agranulocytose, mais la relation de causalité avec le paracétamol n'a pas été établie dans tous les cas.
- Plusieurs rapports suggèrent que le paracétamol pourrait entraîner une hypoprothrombinémie en cas de co-administration avec des composés de type warfarine. Dans d'autres études, le taux de prothrombine n'a pas été modifié.

## **SURDOSAGE**

IXPRIM est une association fixe de principes actifs. Au cours d'un surdosage, la symptomatologie peut inclure les signes et symptômes de toxicité du tramadol, du paracétamol ou de ces deux principes actifs.

### Symptômes liés au surdosage en tramadol :

En principe lors d'une intoxication par le tramadol, des symptômes analogues à ceux provoqués par d'autres analgésiques à action centrale (opioïdes) sont attendus. Il s'agit en particulier d'un myosis, de vomissements, d'un collapsus cardiovasculaire, de troubles de la conscience allant jusqu'au coma, de convulsions et d'une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

### Symptômes liés au surdosage en paracétamol :

L'intoxication est particulièrement à craindre chez les jeunes enfants. Au cours des 24 premières heures, les symptômes d'un surdosage en paracétamol se manifestent par : pâleur, nausées, vomissements, anorexie et douleurs abdominales. Une atteinte hépatique peut apparaître dans les 12 à 48 heures suivant l'ingestion. Des anomalies du métabolisme glucidique et une acidose métabolique peuvent survenir. Lors de cas de surdosage massif, l'insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, un coma et la mort. Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë peut apparaître même en l'absence d'atteinte hépatique sévère. Des cas d'arythmie cardiaque et de pancréatite ont été rapportés.

Une atteinte hépatique peut survenir chez l'adulte après ingestion de 7.5-10 g ou plus de paracétamol. Un excès de métabolites toxiques (habituellement dégradés par la glutathion-oxydase lorsque le paracétamol est utilisé à dose thérapeutique) pourrait se lier de façon irréversible au tissu hépatique.

### Conduite d'urgence :

- Transfert immédiat en milieu spécialisé.
- Maintien des fonctions respiratoire et circulatoire.

- Avant de commencer le traitement, un prélèvement de sang doit être réalisé dès que possible après le surdosage afin de mesurer les concentrations plasmatiques de paracétamol et de tramadol, et de réaliser les tests hépatiques.
- Les tests hépatiques doivent être effectués au départ (du surdosage) et répétés toutes les 24 heures. Habituellement, on observe une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), qui se normalisent après une ou deux semaines.
- Pratiquer une vidange gastrique en faisant vomir le patient (patient conscient), par irritation ou par lavage gastrique.
- Le maintien des fonctions vitales en particulier le maintien de la liberté des voies aériennes et de la fonction cardiovasculaire doit être mise en place ; la naloxone est l'antidote en cas de dépression respiratoire ; les convulsions doivent être traitées par du diazépam.
- Le tramadol est très faiblement éliminé par hémodialyse ou par hémofiltration. Le traitement de l'intoxication aiguë par IXPIM par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas approprié à une détoxification.

Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage par le paracétamol. Même en l'absence de symptômes précoces cliniquement significatifs, les patients doivent être transférés en urgence à l'hôpital et placés sous surveillance médicale. Un lavage gastrique doit être pratiqué chez tout adulte ou adolescent ayant ingéré environ 7,5 g ou plus de paracétamol dans les 4 heures précédentes ou chez un enfant ayant ingéré une dose  $\geq 150$  mg/kg de paracétamol dans les 4 heures précédentes. Les concentrations plasmatiques en paracétamol doivent être mesurées plus de 4 heures après le surdosage afin d'évaluer le risque de survenue d'atteinte hépatique (en utilisant le nomogramme du surdosage au paracétamol). L'administration de méthionine par voie orale ou de N-acétylcystéine IV (NAC), qui peut avoir un effet bénéfique jusqu'à au moins 48 heures après le surdosage, peut s'avérer nécessaire. L'administration intraveineuse de NAC est plus efficace lorsqu'elle est débutée dans les 8 heures suivant le surdosage. Toutefois, la N-acétylcystéine doit être administrée même si la prise en charge intervient plus de 8 heures après le surdosage et doit être continuée pendant toute la durée du traitement. Le traitement par la N-acétylcystéine doit être immédiatement débuté lorsqu'un surdosage massif est suspecté. Des mesures permettant le maintien des fonctions vitales doivent être mises en œuvre.

Indépendamment de la quantité de paracétamol rapportée avoir été ingérée, l'antidote du paracétamol, la N-acétylcystéine doit être administrée par voie orale ou intraveineuse dans les plus brefs délais, si possible dans les 8 heures suivant l'intoxication.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **I. Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : tramadol en association

ANALGESIQUE

Code ATC : N02AX52

Le tramadol est un analgésique opioïde d'action centrale. Le tramadol est un agoniste pur non sélectif des récepteurs morphiniques  $\mu$ ,  $\delta$ , et  $\kappa$ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs  $\mu$ . En outre, les autres mécanismes contribuant aux effets analgésiques du produit sont l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine. Le tramadol a un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, une large gamme de doses antalgiques de tramadol ne présentent pas d'effet déresseur respiratoire. La motilité gastro-intestinale n'est pas non plus modifiée.

Les effets sur le système cardiovasculaire sont généralement peu marqués.

La puissance du tramadol serait de 1/10 à 1/6 de celle de la morphine.

Le mécanisme d'action précis des propriétés antalgiques du paracétamol reste à établir ; il pourrait impliquer des actions centrales et périphériques.

IXPRIM est un antalgique de niveau II dans l'échelle de l'OMS et doit être considéré comme tel par le prescripteur.

## II. Propriétés pharmacocinétiques

Le tramadol est administré sous forme racémique et les formes [-] et [+] du tramadol et de son métabolite M1 sont détectées dans la circulation sanguine. Bien que le tramadol soit absorbé rapidement après administration, son absorption est plus lente (et sa demi-vie plus longue) que celle du paracétamol.

Après administration orale unique d'un comprimé de tramadol/paracétamol (37,5 mg/325 mg), les pics de concentration plasmatique de 64,3/55,5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 4,2 µg/ml (paracétamol) sont respectivement atteints après 1,8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et 0,9 h (paracétamol). Les demi-vies d'élimination moyennes  $t_{1/2}$  sont de 5,1 / 4,7 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] et de 2,5 h (paracétamol).

Lors des études pharmacocinétiques chez des volontaires sains après administration orale unique et répétée de IXPRIM, aucune modification significative des paramètres cinétiques de chaque principe actif n'a été observée par rapport aux paramètres observés après administration de chacun des principes actifs utilisés seuls.

### Absorption :

Le tramadol racémique est absorbé rapidement et presque entièrement après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue moyenne d'une dose unique de 100 mg est d'environ 75 %. Après administrations répétées, la biodisponibilité augmente et atteint environ 90 %.

Après administration de IXPRIM, l'absorption orale de paracétamol est rapide et presque complète et intervient principalement dans l'intestin grêle. Les pics de concentrations plasmatiques du paracétamol sont atteints en 1 heure et ne sont pas modifiés par l'administration concomitante de tramadol.

L'administration orale de IXPRIM avec les aliments n'a pas d'effet significatif sur le pic des concentrations plasmatiques et le taux d'absorption du tramadol ou du paracétamol ; ainsi, IXPRIM peut être administré indépendamment des repas.

### Distribution :

Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ( $Vd.\beta = 203 \pm 40$  litres). La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Le paracétamol semble être largement distribué aux principaux tissus à l'exception des graisses. Son volume apparent de distribution est d'environ 0,9 l/kg. Une fraction relativement limitée (environ 20 %) de paracétamol se lie aux protéines plasmatiques.

### Métabolisme :

Le tramadol est métabolisé de façon importante après administration par voie orale. Environ 30 % de la dose est excrété dans les urines sous forme inchangée alors que 60 % de la dose est excrété sous forme de métabolites.

Le tramadol est métabolisé par *O*-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP2D6) en métabolite M1, et par *N*-déméthylation (catalysée par l'enzyme CYP3A) en métabolite M2. Le métabolite M1 est ensuite métabolisé par *N*-déméthylation et conjugaison avec l'acide glucuronique. La demi-vie plasmatique d'élimination du métabolite M1 est de 7 heures. Le métabolite M1 possède des propriétés antalgiques et est plus puissant que la molécule mère. Les concentrations plasmatiques en métabolite M1 sont plusieurs fois inférieures à celles du tramadol et sa contribution à l'effet clinique n'est probablement pas modifiée lors d'administrations répétées.

Le paracétamol est essentiellement métabolisé au niveau du foie selon 2 voies hépatiques majeures : la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie peut être rapidement saturée aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une faible proportion (moins de 4 %) est transformée par le cytochrome P 450 en un métabolite actif (la *N*-acétyl benzoquinone imine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

### Elimination :

Le tramadol et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins.

La demi-vie du paracétamol est d'environ 2 à 3 heures chez les adultes. Elle est un peu plus courte chez les enfants et un peu plus longue chez les nouveau-nés et les patients cirrhotiques. Le paracétamol est principalement éliminé par formation dose-dépendante de dérivés glucuro- et sulfo-conjugés. Moins de 9 % du paracétamol est excrété inchangé dans les urines.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie des deux substances est augmentée.

### **III. Données de sécurité précliniques**

Aucune étude préclinique spécifique n'a été réalisée sur l'association fixe (tramadol et paracétamol) pour évaluer la carcinogénèse, la mutagénèse ou son éventuel effet sur la fertilité.

Aucun effet tératogène imputable au médicament n'a été observé dans la descendance des rats traités par voie orale avec l'association tramadol/paracétamol.

L'association tramadol/paracétamol s'est avérée embryotoxique et foetotoxique chez le rat à dose maternotoxique (50/434 mg/kg tramadol/paracétamol) soit 8,3 fois la dose maximale thérapeutique chez l'homme. Aucun effet tératogène n'a été observé à cette dose. La toxicité embryonnaire et fœtale s'est traduite par une diminution du poids des fœtus et par une augmentation des côtes surnuméraires. Des posologies plus faibles, entraînant une maternotoxicité moins sévère (10/87 et 25/217 mg/kg tramadol/paracétamol) n'ont pas entraîné de toxicité embryonnaire ou fœtale.

Les résultats des tests classiques de mutagénicité n'ont pas révélé de risque génotoxique potentiel du tramadol chez l'homme.

Les résultats des tests de carcinogénicité ne suggèrent pas de risque potentiel du tramadol chez l'homme.

Les études réalisées chez l'animal avec le tramadol révèlent, à doses très élevées, un effet sur l'organogenèse, l'ossification et la mortalité néonatale, associé à une maternotoxicité. La fertilité, les capacités de reproduction et le développement des descendants ne sont pas modifiés. Le tramadol passe la barrière placentaire. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé avec le tramadol administré par voie orale jusqu'à des doses de 50 mg/kg chez le rat mâle et 75 mg/kg chez le rat femelle.

Des études complémentaires n'ont pas mis en évidence de risque génotoxique significatif du paracétamol à doses thérapeutiques (c'est-à-dire, non toxiques).

Chez le rat et la souris, des études long-terme n'ont pas mis en évidence de risque cancérigène significatif aux doses non hépatotoxiques du paracétamol.

A ce jour, les études animales et l'expérience chez l'homme n'ont pas mis en évidence de toxicité sur les fonctions de reproduction.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

Pas de précautions particulières de conservation.

## **PRESCRIPTION-DELIVRANCE**

LISTE I

3.5.3

AMM 358 573-9 (2002 rév. 23/10/2003) : 20 comprimés

Mis sur le marché en 2003

Prix : 6.81 €

Remb. Séc. Soc. (65 %) - Collect.

## **TITULAIRE DE L'AMM**

JANSSEN CILAG

1, rue Camille Desmoulins

TSA 91003

92787 Issy les Moulineaux Cedex 9

## **EXPLOITANT**

LABORATOIRE AVENTIS

46, quai de la Rapée

75601 PARIS cedex 12

Information médicale : N° Vert 0 800 202 303.

e-mail : [info-doc@aventis.com](mailto:info-doc@aventis.com)



## Bibliographie

### Partie I

- (1) Paracétamol.  
Pharm. Eur. 5<sup>ème</sup> éd. 2004
- (2) Documentation chimique, pharmaceutique et biologique.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (3) Rhoda Lee C et al.  
Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states.  
Drugs 1993 ; 46(2) : 313-340.
- (4) Raffa, RB.  
Pharmacology of oral combination analgesics : rational therapy for pain.  
J Clin Pharm Ther 2001 ; 26(4) : 257-64.
- (5) Laboratoires Aventis.  
Résumé des Caractéristiques du Produit Ixprim<sup>®</sup>.
- (6) Raffa RB et al.  
The mechanism(s) of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride.  
Rev Contemp Pharmacother 1995 ; 6 : 485-97.
- (7) J.M. Besson.  
Rapport d'expert toxico-pharmacologique.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (8) Benoist JM.  
Analgésiques non morphiniques.  
in : JP Giroud, G Mathé, G Meyniel.  
Pharmacologie Clinique.  
Paris : Expansion Scientifique Française ; 1988 : 864-897.
- (9) Botting R.  
Paracetamol-inhibitable Cox-2.  
J Physiol Pharmacol 2000 ; 51(4) : 609-18.
- (10) Eschalier et al.  
Actualités sur le mécanisme d'action du paracétamol.  
La Lettre du Rhumatologue 2000 ; 260 : 45-6.

- (11) J. Desmeules.  
Rapport d'expert Clinique.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2002
- (12) Medve, R.A. et al.  
Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain.  
Anesth Prog 2001 ; 48(3) : 79-81.
- (13) Edwards J.E. et al.  
Combination analgesic efficacy : individual patient meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain.  
J Pain Symptom Manage 2002 ; 23(2) : 121-30.
- (14) Etude CAPSS-115. A comparison of the analgesic efficacy of Ultracet<sup>®</sup> (tramadol HCl/acetaminophen) *versus* Tylenol<sup>®</sup> with codein NO<sub>3</sub> *versus* placebo for the traitement of post-surgical pain.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (15) Etude CAPSS-104. A comparison of the analgesic efficacy and safety of tramadol HCl/acetaminophen *versus* placebo for the symptomatic treatment of the pain and function of osteoarthritis.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (16) Etude CAPSS-112. A comparison of the analgesic efficacy and safety of tramadol HCl/acetaminophen *versus* placebo for the treatment of chronic lower back pain.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (17) Etude CAPSS-113. A comparison of the analgesic efficacy and safety of tramadol HCl/acetaminophen *versus* placebo in subjects with the pain of fibromyalgia.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (18) Etude CAPSS-114. A comparison of the analgesic efficacy and safety of tramadol HCl/acetaminophen *versus* placebo for the treatment of the signs and symptoms of osteoarthritis in subjects receiving a Cox-2 selective inhibitor.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (19) Etude TRP-CAN-1. A comparison of the analgesic efficacy of tramadol HCl/acetaminophen (tramadol/APAP) *versus* placebo for the treatment of chronic lower back pain.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (20) Etude TRAMAP-ANAG-009. Tramadol with acetaminophen in low back pain of non-malignant origin.

- Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (21) Etude TRAMAP-ANAG-008. Tramadol with acetaminophen in the pain of osteoarthritis of the hip of knee.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (22) Mullican WS et al.  
Tramadol/acetaminophen combination tablets and codein/acetaminophen combination capsules for the management of chronic back pain : a comparative trial.  
Clinical therapeutics 2001 ; 23(9) : 1429-1445.
- (23) Silverfield JC et al.  
Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatments ef osteoarthritis flare pain : a multicenter outpatient, randomized, double-blind, pacebo-controlled, parallel-group, add-on study.  
Clin Ther 2002 ; 24 : 282-297.
- (24) Etude TRAMAP-ANAG-006. Evaluation of the relative potency and safety of tramadol with acetaminophen compared to acetaminophen with codein in chronic pain of benign origin : double-blind and open-label phases.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (25) Etude TRAMAP-ANAG-015. Evaluation of the safety anf effectiveness of tramadol/APAP in subjects with chronic pain of benign origin.  
Dossier d'AMM Ixprim<sup>®</sup> 2000.
- (26) Perrot S et al.  
Comparaison de la tolérance des traitements et de la satisfaction des patients traités par l'association tramadol (37,5 mg) - paracétamol (325 mg) et du tramadol (50 mg) seul pour lombalgies subaiguës.  
Congrès SETD 2002. Abstract P-091.
- (27) Cossman M et al.  
Tolérance et sécurité d'emploi du tramadol - résultats des études internationales et données de la pharmacovigilance.  
Drugs 1997 ; 53 Suppl2 : 50-62.
- (28) Avis de la transparence - sept 2002.

## Partie II

- (29) Serrie A et al.  
Psychopathologie et physio-pathologie de la douleur. Nociception et désafférenciation.  
In : SerrieA/Thurel C.  
La douleur en pratique quotidienne. Diagnostics et traitements.  
Ed Arnette 2<sup>ème</sup> édition 2002.
- (30) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.  
Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire (hors cancer, hors sida).  
Paris : ANAES, 1998.
- (31) Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale.  
Recommandations pour la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte en médecine ambulatoire (avec sida).  
Paris : ANDEM, 1995.
- (32) ATTAL N.  
Les traitements pharmacologiques de la douleur chronique. Approche actuelle et perspective  
In : Douleur et handicap moteur. Evaluation et traitement.  
Paris, Institut Garches, Edit. Arnette, 1998.
- (33) BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G.  
Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques.  
Paris : Maloine Ed., 1997.
- (34) NEUWIRTH L.  
Prendre en charge la douleur.  
Rapport du Sénat n° 138, 1994-1995.
- (35) Observatoire de la Douleur. Ministère chargé de la Santé.  
« La douleur n'est pas une fatalité : refusons la ».  
Décembre 1998, n°2.
- (36) QUENEAU P., OSTERMANN G.  
Soulager la douleur.  
Paris : Odile Jacob Ed., 1998.

(37) *Annales Pharmaceutiques Françaises.*

La prise en charge de la douleur.

Paris : Masson Ed. 2000.



## Table de matières

Introduction .....	1
Partie I : Etude Pharmacologique	
1 Structures chimiques et mécanismes d'action .....	5
1.1 Structure chimique.....	5
1.2 Mécanismes d'action .....	6
1.2.1 Paracétamol : effet périphérique.....	6
1.2.2 Tramadol : effets morphiniques et mono-aminergique .....	6
1.2.3 Ixprim <sup>®</sup> : trois sites d'action antalgique .....	7
2 Données pharmaceutiques .....	8
2.1 Principes actifs.....	8
2.1.1 Paracétamol .....	8
2.1.2 Chlorhydrate de tramadol .....	9
2.2 Produit fini.....	10
2.3 Stabilité et conditions de conservation .....	11
3 Toxicologie.....	12
3.1 Toxicité aiguë, subaiguë et chronique <sup>(7)</sup> .....	12
3.2 Embryotoxicité - Tératogénèse <sup>(5, 7)</sup> .....	12
3.3 Mutagenèse - Carcinogénèse - Fertilité .....	13
4 Pharmacocinétique .....	13
4.1 Absorption <sup>(5)</sup> .....	13
4.2 Distribution <sup>(5)</sup> .....	14
4.3 Métabolisme <sup>(5)</sup> .....	14
4.4 Elimination <sup>(5)</sup> .....	15
4.5 Populations particulières de patients <sup>(5, 11)</sup> .....	15
4.6 Complémentarité pharmacocinétique .....	17
5 Efficacité clinique.....	17
5.1 Développement clinique et critères d'évaluation <sup>(11)</sup> .....	17
5.2 Efficacité dans les douleurs aiguës.....	21
5.2.1 Etudes en dos unique .....	21
5.2.1.1 Méthodologie des études.....	21

5.2.1.2	Objectif des méta-analyses.....	22
5.2.1.3	Critères d'évaluation <sup>(12, 13)</sup> .....	22
5.2.1.4	Résultats (modèle dentaire).....	22
5.2.1.5	Tolérance.....	25
5.2.2	Etudes dans les douleurs post-opératoires.....	25
5.2.2.1	Objectifs.....	25
5.2.2.2	Méthodologie.....	25
5.2.2.3	Résultats.....	26
5.3	Efficacité dans les douleurs chroniques.....	27
5.3.1	Détermination du schéma posologique optimal.....	27
5.3.1.1	Objectifs.....	27
5.3.1.2	Méthodologie.....	27
5.3.1.3	Critères d'efficacité.....	27
5.3.1.4	Résultats.....	28
5.3.2	Efficacité dans les douleurs rhumatologiques.....	28
	Méthodologie des études.....	28
5.3.2.1	Dans les lombalgies chroniques.....	30
5.3.2.2	Dans les douleurs arthrosiques.....	34
5.3.3	Efficacité au long cours.....	39
5.4	Efficacité dans les douleurs subaiguës.....	42
6	Tolérance.....	43
6.1	Données de tolérance par rapport au tramadol seul.....	43
6.1.1	Profil de tolérance du tramadol : dose-dépendance des effets indésirables ...	43
6.1.2	Analyse comparative des données de tolérance d'Ixprim <sup>®</sup> versus tramadol en monothérapie.....	44
6.2	Autres données de tolérance.....	46
6.2.1	Versus placebo.....	46
6.2.2	Versus d'autres comparateurs.....	47
6.3	Profil de tolérance à long terme.....	49
7	Conclusion.....	49
 Partie II : Etude Marketing		
1	Le Marché des Antalgiques de palier 2.....	53
1.1	La Douleur.....	53

1.1.1	Définition.....	53
1.1.2	Classification .....	53
1.1.3	Prise en charge thérapeutique.....	54
1.1.3.1	Prise en charge globale.....	54
1.1.3.2	Prise en charge des douleurs par excès de nociception.....	54
1.1.3.3	Prise en charge des douleurs neuropathiques.....	54
1.1.3.4	Prise en charge des douleurs psychogènes.....	55
1.1.3.5	Les Antalgiques.....	55
1.2	Environnement .....	57
1.2.1	Le marché des antalgiques de palier II en quelques chiffres.....	57
1.2.2	Les principaux acteurs .....	57
1.2.2.1	L'association dextropropoxyphène-paracétamol.....	58
1.2.2.2	Les paracétamol codéinés .....	60
1.2.2.3	Les tramadol.....	62
1.2.2.4	Lamaline®.....	64
1.2.2.5	Association paracétamol-tramadol.....	64
1.2.2.6	Impact de l'arrivée de l'association.....	65
1.2.3	Prescriptions .....	67
1.2.3.1	Données générales.....	68
1.2.3.2	Structure .....	70
1.2.3.3	Indications .....	74
1.2.4	Prescripteurs .....	75
1.2.4.1	Typologie .....	75
1.2.4.2	Ratio Prescriptions / Prescripteur.....	76
1.3	Aventis et Ixprim® .....	77
1.3.1	Aventis et l'antalgie .....	78
1.3.2	Ixprim® : Bilan 1 an après le lancement.....	78
1.3.2.1	Résumé des Caractéristiques du Produit.....	78
1.3.2.2	Objectifs du lancement.....	78
1.3.2.3	Cible .....	79
1.3.2.4	Positionnement.....	79
1.3.2.5	Résultats .....	80
1.4	SWOT.....	93
1.5	Problématique.....	94

2	Etudes .....	94
2.1	Etude de Switches.....	95
2.1.1	Objectifs .....	95
2.1.2	Description .....	95
2.1.3	Conclusions .....	95
2.1.4	Recommandations .....	97
2.2	Etude Patients .....	98
2.2.1	Objectifs .....	98
2.2.2	Description .....	99
2.2.3	Conclusions .....	99
2.2.4	Recommandations .....	105
3	Déclinaison Mix Marketing : Campagne Septembre-Décembre 2004.....	106
3.1	Points de départ .....	106
3.2	Objectifs .....	107
3.2.1	Qualitatif.....	107
3.2.2	Quantitatif.....	107
3.3	Cible .....	107
3.4	Positionnement .....	108
3.5	Communication .....	108
3.5.1	Aide de visite.....	108
3.5.2	la Fiche posologique.....	109
	Conclusion.....	113

## Répertoire des Tableaux

Tableau n°01 : <u>Affinité de chacun des énantiomères du tramadol pour les sites de recapture des monoamines et pour les récepteurs opioïdes (Ki en <math>\mu</math>moles)</u> <sup>(6)</sup>	7
Tableau n°02 : <u>DL<sub>50</sub> du tramadol et du paracétamol oraux chez le rat et le chien</u> <sup>(7)</sup>	12
Tableau n°03 : <u>Paramètres pharmacocinétiques après administration orale unique d'un comprimé d'Ixprim<sup>®</sup> (325 mg de paracétamol et 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol)</u> <sup>(5, 7)</sup>	17
Tableau n°04 : <u>Critères d'efficacité utilisés dans le dossier clinique Ixprim<sup>®</sup></u> <sup>(11)</sup>	19
Tableau n°05 : <u>Autres résultats de l'efficacité d'Ixprim<sup>®</sup> dans le modèle de la douleur dentaire</u> <sup>(12)</sup>	25
Tableau n°06 : <u>Etudes de titration et résultats</u> <sup>(15-18)</sup>	28
Tableau n°07 : <u>Efficacité antalgique d'Ixprim<sup>®</sup> dans les lombalgies chroniques</u>	31
Tableau n°08 : <u>Dose-dépendance des effets indésirables du tramadol en monothérapie</u> <sup>(27)</sup>	44
Tableau n°09 : <u>4 études avec Ixprim<sup>®</sup> dans les douleurs rhumatologiques chroniques et 3 études avec le tramadol en monothérapie</u> <sup>(11)</sup>	45
Tableau n°10 : <u>Profil de tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> par rapport à l'ibuprofène 200 mg au cours de 2 études (événements indésirables les plus fréquents : incidence <math>\geq</math> 4,5 %) dans les douleurs arthrosiques ou lombaires chroniques sur un total de 540 patients</u> <sup>(20, 21)</sup>	48
Tableau n°11 : <u>Profil de tolérance d'Ixprim<sup>®</sup> par rapport à l'association paracétamol/codéine (événements indésirables les plus fréquents : incidence <math>\geq</math> 4,5 %) dans les douleurs chroniques</u> <sup>(22)</sup>	49



## Répertoire des Figures

Figure n°01 : <u>Structure chimique du paracétamol</u> <sup>(1)</sup>	5
Figure n°02 : <u>Structure chimique des deux énantiomères du chlorhydrate de tramadol</u> <sup>(2)</sup>	5
Figure n°03 : <u>Les trois sites d'action d'Ixprim</u> <sup>® (5,8-10)</sup>	8
Figure n°04 : <u>Résultats de l'efficacité d'Ixprim</u> <sup>®</sup> dans le modèle dentaire : TOTPAR et SPID <sup>(12)</sup>	23
Figure n°05 : <u>Résultats de l'efficacité d'Ixprim</u> <sup>®</sup> dans le modèle dentaire : NNT <sup>(13)</sup>	23
Figure n°06 : <u>Score moyen de soulagement de la douleur dentaire au cours du temps</u> <sup>(13)</sup>	24
Figure n°07 : <u>Score moyen de soulagement à J1 (1<sup>ère</sup> dose)</u> <sup>(14)</sup>	26
Figure n°08 : <u>Délai de soulagement de la douleur au 2<sup>ème</sup> jour de traitement, dans les lombalgies chroniques</u> <sup>(20)</sup>	32
Figure n°09 : <u>TOTPAR sur 6 heures, calculé lors de chaque visite finale</u> <sup>(20)</sup>	33
Figure n°10 : <u>Pourcentage de patients ayant jugé le traitement « bon » ou « excellent »</u>	33
Figure n°11 : <u>Délai de soulagement de la douleur au 2<sup>ème</sup> jour de traitement, dans les douleurs arthrosiques</u> <sup>(21)</sup>	34
Figure n°12 : <u>Schéma posologique de l'étude Ixprim</u> <sup>®</sup> vs association paracétamol/codéine dans les douleurs rhumatologiques chroniques <sup>(22)</sup>	35
Figure n°13 : <u>Résultats de l'efficacité d'Ixprim</u> <sup>®</sup> vs association paracétamol/codéine dans les douleurs arthrosiques chroniques <sup>(22)</sup>	36
Figure n°14 : <u>Résultats de l'efficacité d'Ixprim</u> <sup>®</sup> en association aux AINS ou anti-Cox2 : moyenne des scores quotidien d'intensité douloureuse, de J1 à J5 (critère principal) et de J1 à J10 (critère secondaire) <sup>(23)</sup>	37
Figure n°15 : <u>Résultats de l'efficacité d'Ixprim</u> <sup>®</sup> en association aux AINS ou anti-Cox2 : moyenne des scores quotidien de soulagement de la douleur, de J1 à J5 (critère principal) et de J1 à J10 (critère secondaire) <sup>(23)</sup>	38
Figure n°16 : <u>Résultats de l'efficacité d'Ixprim</u> <sup>®</sup> en association aux AINS ou anti-Cox2 : score algo-fonctionnel de WOMAC <sup>(23)</sup>	39
Figure n°17 : <u>Soulagement de la douleur au cours des 6 heures suivant la 1<sup>ère</sup> prise</u> <sup>(24)</sup>	41
Figure n°18 : <u>Dose quotidienne d'Ixprim</u> <sup>®</sup> dans le traitement à long terme des douleurs	

	<u>rhumatologiques chroniques</u> <sup>(24)</sup>	40
Figure n°19 :	<u>Incidence des effets indésirables les plus courants dans les études Ixprim<sup>®</sup> par rapport aux études avec le tramadol en monothérapie – ensemble des patients (comparaison de données historiques)</u> <sup>(11)</sup>	43
Figure n°20 :	<u>Incidence des effets indésirables les plus courants dans les études Ixprim<sup>®</sup> par rapport aux études avec le tramadol en monothérapie – patients âgés de plus de 65 ans (comparaison de données historiques)</u> <sup>(11)</sup>	46
Figure n°21 :	<u>Parts de Marché Unitaire au sein du marché des Antalgiques de palier II (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.</u>	57
Figure n°22 :	<u>Parts de Marché Chiffre d'Affaire au sein du marché des Antalgiques de palier II (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.</u>	58
Figure n°23 :	<u>Répartition des ventes en volume au sein de la classe des dextropropoxyphène-paracétamol (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.</u>	59
Figure n°24 :	<u>Répartition des ventes en valeur au sein de la classe des dextropropoxyphène-paracétamol (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.</u>	59
Figure n°25 :	<u>Répartition des ventes en volume au sein de la classe des paracétamol codéinés (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.</u>	61
Figure n°26 :	<u>Répartition des ventes en valeur au sein de la classe des paracétamol codéinés (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.</u>	61
Figure n°27 :	<u>Répartition des ventes en volume au sein de la classe des tramadol (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.</u>	63
Figure n°28 :	<u>Répartition des ventes en valeur au sein de la classe des tramadol (Cumul Mobile mai 2004) – Données GERS.</u>	63
Figure n°29 :	<u>Répartition des ventes en volume et en valeur au sein de l'association paracétamol-tramadol depuis le lancement – Données GERS.</u>	65
Figure n°30 :	<u>Suivi Parts de Marché Unitaire en Cumul Mobile au sein du marché des antalgiques de palier II – Données GERS.</u>	66
Figure n°31 :	<u>Suivi Parts de Marché Chiffre d'Affaire en Cumul Mobile au sein du marché des antalgiques de palier II – Données GERS.</u>	67
Figure n°32 :	<u>Parts de Marché Prescriptions (Cumul Mobile mai 2004) – Données THALES.</u>	68

Figure n°33 : <u>Evolution des Prescriptions au sein du marché des antalgiques de palier II – Données THALES.</u>	69
Figure n°34 : <u>Structure de Prescription des antalgiques de palier II (Cumul Mobile mai 2004) – Données THALES.</u>	70
Figure n°35 : <u>Suivi Trimestriel Parts de Marché Nouveaux Patients palier II – Données THALES.</u>	71
Figure n°36 : <u>Suivi Trimestriel Parts de Marché Transferts positifs palier II – Données THALES.</u>	72
Figure n°37 : <u>Suivi Trimestriel Parts de Marché Renouvellements palier II – Données THALES.</u>	73
Figure n°38 : <u>Prescriptions d'antalgiques de palier II par indication – Données THALES.</u>	74
Figure n°39 : <u>Répartition des Prescriptions d'antalgiques de palier II dans les douleurs rhumatologiques – Données THALES.</u>	75
Figure n°40 : <u>Typologie des Prescripteurs d'antalgiques de palier II – Données THALES.</u>	76
Figure n°41 : <u>Ratio Prescriptions par Prescripteur suivant la typologie – Données THALES.</u>	77
Figure n°42 : <u>% unités Hôpital / unités totales de Ixprim<sup>®</sup> – Données XPONENT.</u>	80
Figure n°43 : <u>% actes Hôpital / actes totaux de Ixprim<sup>®</sup> – Données XPONENT.</u>	81
Figure n°44 : <u>Effet source (Cumul Fixe mai 2004) – Données XPONENT.</u>	82
Figure n°45 : <u>Ratio Ixprim<sup>®</sup> / Zaldiar<sup>®</sup> au sein de la classe paracétamol-tramadol depuis le lancement – Données GERS.</u>	83
Figure n°46 : <u>Parts de Marché Prescriptions palier II (1) – Données THALES.</u>	84
Figure n°47 : <u>Parts de Marché Prescriptions palier II (2) – Données THALES.</u>	85
Figure n°48 : <u>Evolution de la structure de Prescription de Ixprim<sup>®</sup> depuis le lancement – Données THALES.</u>	86
Figure n°49 : <u>Parts de Marché Prescriptions Nouveaux Patients palier II (1) – Données THALES.</u>	87
Figure n°50 : <u>Parts de Marché Prescriptions Nouveaux Patients palier II (2) – Données THALES.</u>	87
Figure n°51 : <u>Parts des Transferts dans les Prescriptions de Ixprim<sup>®</sup> – Données THALES.</u>	88

Figure n°52 : <u>Poids des indications dans les Prescriptions de Ixprim<sup>®</sup></u> – <i>Données THALES.</i>	89
Figure n°53 : <u>Parts de Marché Prescriptions Ixprim<sup>®</sup> par indication</u> – <i>Données THALES.</i>	90
Figure n°54 : <u>Suivi mensuel des Prescripteurs de Ixprim<sup>®</sup></u> – <i>Données THALES.</i>	91
Figure n°55 : <u>Suivi trimestriel du nombre de Prescripteurs de Ixprim<sup>®</sup> par segment</u> – <i>Données THALES.</i>	92
Figure n°56 : <u>Ratio Prescriptions par Prescripteur Ixprim<sup>®</sup></u> – <i>Données THALES.</i>	93

## Répertoire des Annexes

Prix de vente public des Antalgiques de palier II .....	117
Résumé des Caractéristiques du Produit.....	121
Dénomination.....	123
Forme pharmaceutique et présentation .....	123
Composition .....	123
Indications thérapeutiques.....	123
Posologie et mode d'administration .....	124
Mises en garde et précautions particulières d'emploi.....	126
Intractions avec d'autres médicaments et autres formes d'intéactions.....	128
Grossesse et allaitement .....	130
Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines .....	131
Effets indésirables .....	131
Surdosage .....	134
Propriétés pharmacologiques .....	136
Données pharmaceutiques.....	140
Prescription-délivrance .....	140



## PERMIS D'IMPRIMER

\*\*\*\*\*

*Thèse pour obtenir le DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE*

*présentée par :*

M<sup>R</sup> Thomas ANTOINE

né(e) le : 25 décembre 1978

à : Besançon.

*et ayant pour titre :*

*Suivi de lancement d'un nouvel antalgique de phase II :  
association fixe de paracétamol - tramadol.*

*Vu,*

*BESANCON, le 23/05/2005*

*Le Président de Thèse,*

*Vu et Approuvé,*

*BESANCON, le*

*Pour le Président et par délégation*

*Pour le Doyen,*

*L'Assesseur en Pharmacie,*

*Professeur J.F. ROBERT*

*La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.*