



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 octobre 2012

**AXORID 100 mg/20 mg, gélule à libération modifiée
B/14 (CIP : 395 731.3)**

**AXORID 200 mg/20 mg, gélule à libération modifiée
B/14 (CIP : 395734.2)**

Laboratoire MEDA PHARMA

Kétoprofène, oméprazole

Code ATC : M01AE53 (association AINS et IPP)

Liste II

Date de l'AMM : 15 septembre 2009 (nationale)

Rectificatif d'AMM : 16 Mai 2012 (changement de l'exploitant et du nom de la spécialité)

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Kétoprofène, oméprazole

1.2. Indications

« Traitement symptomatique, en relais d'une association antérieure de kétoprofène et d'oméprazole :

° des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante

° de l'arthrose.

Chez les patients suivants* :

° **patients ayant développé une lésion gastroduodénale induite par les anti-inflammatoires et pour lesquels la poursuite du traitement anti- inflammatoire est indispensable**

° **patients à risque de développer une lésion gastroduodénale induite par les anti-inflammatoires (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal) et pour lesquels un traitement anti- inflammatoire est indispensable.**

L'association fixe de ce médicament ne doit pas être utilisée en instauration du traitement symptomatique ».

1.3. Posologie

« La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

Mode d'administration

Voie orale.

Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans

En l'absence de données chez l'enfant dans ces indications, ce médicament doit être réservé aux adultes et aux adolescents à partir de 15 ans.

La gélule est à avaler telle quelle, avec un grand verre d'eau, avant un repas, de préférence le matin.

Posologie et fréquence d'administration

La dose journalière habituelle est de 200 mg de kétoprofène et de 20 mg d'oméprazole, cependant 100 mg de kétoprofène associé à 20 mg d'oméprazole peuvent suffire chez certains patients.

Populations à risque :

Il est recommandé de commencer le traitement avec une posologie quotidienne initiale de 100 mg/20 mg de ce médicament pour ces patients.

L'utilisation de ce médicament doit être faite en fonction de l'efficacité et de la tolérance rénale.

La posologie de 100 mg de kétoprofène doit être préférentiellement utilisée chez les sujets âgés, les malades insuffisants cardiaques chroniques et les malades insuffisants rénaux (clairance de la créatinine 30-50 ml/mn) ou insuffisants hépatiques. »

1.4 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus),
- hypersensibilité au kétoprofène, à l'oméprazole ou à l'un des excipients du produit,
- antécédents de réactions d'hypersensibilité telles que bronchospasme, asthme, rhinite, urticaire ou autres réactions allergiques au kétoprofène, à l'acide acétylsalicylique ou autres AINS. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ces patients,
- *hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution,*
- *ulcère peptique évolutif ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),*
- insuffisance hépatique sévère,
- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère.

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

M : Muscle et squelette
M01 : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux
M01A : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens
M01AE : Dérivés de l'acide propionique
M01AE53: Kétoprofène en association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe pas d'autre association fixe d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) inscrite sur la liste des spécialités remboursables

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- L'association fixe : diclofénac + misoprostol- ARTOTEC, SMR faible dans l'attente de données complémentaires (avis du 2 juin 2010).
- L'ensemble des AINS en co-prescription avec le misoprostol ou les IPP.

3.1. Historique de l'évaluation

Sous le nom de XILANIK, l'association kétoprofène/oméprazole a fait l'objet en 2010, d'un examen par la Commission de la transparence dans le cadre d'une première demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités. La commission avait émis un avis défavorable le 05 Mai 2010, considérant que :

« En l'absence d'étude ayant évalué leur efficacité et leur tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités ne peut être précisé.

En l'absence de données comparatives, la place dans la stratégie thérapeutique de l'association fixe kétoprofène + oméprazole - XILANIK par rapport aux associations libres AINS + IPP ne peut être précisée.

La Commission de la transparence note par ailleurs que :

- cette association fixe risque d'induire une utilisation injustifiée du kétoprofène dont la mauvaise tolérance digestive est établie;
- la mise à disposition de cette association fixe expose à un risque de sur-prescription et de mésusage des IPP. D'une part, la facilité d'utilisation d'une bithérapie en une seule gélule risque de favoriser les dérives de prescription des IPP en cures courtes dans le cadre d'affections aiguës, contrairement à la fiche Bon Usage des IPP publiée par la HAS¹. D'autre part, des dérives de prescription sont à craindre chez des patients ne présentant pas les risques de développer une lésion gastroduodénale induite par AINS tels que définis dans l'AMM ;
- des alternatives thérapeutiques sont disponibles.

En conséquence, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. »

Suite à un changement d'exploitant (Meda Pharma désormais au lieu de Pierre Fabre Médicament) et de dénomination de spécialité (AXORID en lieu et place de XILANIK), le laboratoire sollicite à nouveau l'inscription sur la liste sécurité sociale et collectivités. A l'appui de sa demande, aucune étude clinique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association fixe kétoprofène et oméprazole dans l'indication de l'AMM mais une étude observationnelle visant à mettre en évidence un besoin médical non satisfait en pratique réelle.

3.2. Efficacité et Tolérance

L'efficacité et la tolérance de l'association fixe kétoprofène et oméprazole n'ont pas été évaluées.

¹ Haute Autorité de Santé. Bon usage des Médicaments. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Décembre 2009.
Avis 2

3.3. Etude observationnelle (cf annexe)

Cette étude observationnelle rétrospective a analysé, à partir des données de la base LPD (ex base Thalès), les modalités de prescription par les médecins généralistes français des AINS notamment la co-prescription d'un IPP ainsi que la persistance de cette co-prescription chez les patients à risque. Les patients considérés comme à risque ont été définis par :

- un âge supérieur à 65 ans ou,
- un âge inférieur à 65 ans avec les facteurs de risque suivants :
 - antécédent de pathologie digestive ou facteur de risque d'ulcère ;
 - ou diagnostic de pathologie cardiovasculaire et/ou co-prescription d'un anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire ;
 - ou facteur de risque de complication en cas d'hémorragie.

Entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2009, une analyse de la co-prescription d'IPP a été effectuée chez les patients ayant eu une prescription d'AINS forme orale d'une durée de plus de 7 jours et ayant eu une consultation chez leur médecin l'année précédant la 1^{ère} prescription d'AINS en 2009.

Le kétoprofène (AINS composant AXORID) a représenté 22,6% des AINS prescrits dans l'étude. La dose moyenne prescrite a été de $249,9 \pm 69,37$ mg (médiane=300) et la durée moyenne de la prescription de $18,4 \pm 19,96$ jours (médiane=10). Pour mémoire, suite à la réévaluation du bénéfice/risque du kétoprofène par l'EMA, la posologie journalière doit être au maximum de 200 mg.

Parmi les 8 178 patients traités par le kétoprofène et considérés à risque d'événements digestifs, 4 029 (49,3%) patients n'ont pas eu d'IPP concomitant. Cependant, parmi les 24 232 patients non considérés à risque d'événements digestifs, 7 797 (32,2%) ont eu une co-prescription.

Une analyse de la persistance de la co-prescription d'IPP a aussi été effectuée chez les patients traités entre 2007 et 2009 de manière « chronique » par AINS. Le caractère chronique du traitement n'a pas été défini en termes de jours de traitement prescrits mais en termes de délai entre les ordonnances avec au moins un renouvellement d'ordonnance tous les 6 mois, soient 2 prescriptions par an.

Sur les 2 ans de suivi, le nombre moyen de renouvellements des AINS a été de $9,6 \pm 4,57$ (médiane=8), avec durée moyenne d'ordonnance de $45,5 \pm 32,61$ jours (médiane=30 jours). La persistance de la co-prescription d'IPP à 2 ans a été de 68,3% [66,1 ; 70,4], tous AINS confondus, et de 70,2% [64,5 ; 75,1] avec le kétoprofène.

L'analyse multivariée a permis de mettre en évidence que le changement de la molécule d'AINS était associé à l'arrêt de la co-prescription d'IPP chez les patients traités par le kétoprofène. Pour l'ensemble des AINS, en plus de ce facteur, la survenue d'un événement indésirable digestif a également été associée à l'arrêt du traitement IPP (HR=1,33 [1,06 ; 1,66]).

Les résultats de cette étude ne permettent pas d'évaluer l'impact de la co-prescription et la persistance de cette co-prescription d'IPP en termes de réduction d'événements digestifs associés aux AINS car la chronologie entre la survenue de l'événement digestif et l'arrêt de la co-prescription d'IPP n'est pas renseignée, de même que les récurrences d'événements digestifs n'ont pas été pris en compte.

Au total, cette étude n'apporte d'information ni sur l'observance des patients à risque chez lesquels un IPP est prescrit conjointement à un AINS ni sur l'impact de cette co-prescription en termes de survenue d'événements indésirables digestifs.

3.4. Informations complémentaires

AMM

Cette association fixe a obtenu une AMM dans 6 pays européens en plus de la France : Espagne, Royaume-Uni, Italie, Pologne, Portugal, et Roumanie

Remboursement

Cette association fixe est actuellement prise en charge par l'assurance maladie dans 3 pays européens : Royaume-Uni, Italie, Roumanie.

Etude post-inscription

Le laboratoire s'engage à mettre en place une étude post-inscription permettant de vérifier le bon usage d'AXORID notamment chez les patients à risque définis par les recommandations.

3.5. Conclusion

A l'appui de sa demande le laboratoire n'a déposé aucune étude clinique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association fixe kétoprofène et oméprazole dans l'indication de l'AMM ; le dossier repose uniquement sur une étude observationnelle rétrospective ayant pour objectif de décrire les modalités de prescription des AINS par les médecins généralistes français et notamment leur co-prescription à un IPP.

En l'absence d'étude clinique réalisée spécifiquement avec l'association fixe de kétoprofène et d'oméprazole (AXORID), ou d'étude comparative versus association libre de kétoprofène et d'oméprazole ou d'autres associations AINS + IPP, il n'est pas possible d'apprécier l'intérêt clinique intrinsèque d'AXORID et son intérêt par rapport à la prise séparée d'un AINS et d'un IPP.

Enfin, le choix du kétoprofène parmi les AINS dans cette association n'est pas justifié, en particulier par une tolérance digestive.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections rhumatismales peuvent entraîner un handicap et une dégradation de la qualité de vie. Cependant, le traitement par AINS de ces affections peut avoir des conséquences digestives délétères qui représentent une part importante de la iatrogénie médicamenteuse.

Les spécialités AXORID sont indiquées selon leur libellé d'AMM, « en relais d'une association antérieure de kétoprofène et d'oméprazole » dans le cadre d'un traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation chez des patients à risque pour lesquels un traitement AINS est indispensable.

En l'absence d'étude clinique ayant évalué leur efficacité et leur tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités ne peut être précisé.

Intérêt en termes de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par les rhumatismes inflammatoires chroniques et l'arthrose, maladies chroniques et invalidantes, est considéré comme important. Celui de la sous-population susceptible de bénéficier du traitement (patients de plus de 65 ans ou avec antécédents d'ulcère gastroduodéal) est modéré, du fait du nombre plus restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de ces affections rhumatismales et de leur qualité de vie demeure un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Toutefois, les traitements existants (y compris l'association libre de kétoprofène et d'oméprazole) participent déjà à la couverture de ce besoin.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un bénéfice du traitement par cette association fixe par rapport à l'association libre de ces deux principes actifs (y compris en termes d'observance).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AXORID.

En l'absence de données comparatives, la place dans la stratégie thérapeutique de l'association fixe kétoprofène + oméprazole (AXORID) par rapport aux associations libres AINS + IPP ne peut être précisée.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques (associations libres AINS et IPP ou misoprostol) dont certaines ont une meilleure tolérance digestive et pour lesquelles le choix de l'AINS est mieux justifié.

En conséquence, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Amélioration du Service médical rendu

Sans objet

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Sans objet

4.4. Population cible

Sans objet

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

AXORID
Etude observationnelle LPD-CEGEDIM
Etude des modalités de prescription des AINS en pratique courante
et de la persistance de la coprescription IPP chez les patients à risque traités
chroniquement par AINS

Objectif

L'étude sur les modalités de prescription des AINS (Analyse 1) a pour objectif de :

- Caractériser la prise en charge des patients traités par AINS, et plus particulièrement par kétoprofène, notamment en termes d'indication et de posologie, en pratique courante.
- Analyser la co-prescription IPP et son évolution au fur et à mesure des renouvellements de la prescription AINS.
- Etudier le profil des patients.

L'étude de la persistance de la co-prescription IPP chez les patients à risque traités chroniquement par un AINS (Analyse 2) a pour objectif de :

- Etudier le profil des patients à risque
- Etudier la persistance de la co-prescription IPP lors du renouvellement du traitement AINS, un patient étant défini comme persistant s'il reçoit une prescription d'IPP concomitamment à chaque renouvellement d'AINS.
- Analyser les facteurs liés au non maintien du traitement IPP lors du renouvellement du traitement AINS
- Etudier le taux de couverture du traitement AINS par une prescription d'IPP
- Etudier l'apparition de nouveaux événements digestifs chez les patients à risque.

Population

Etude portant sur les données issues des 1200 médecins généralistes appartenant à la base LPD (ex-thalès). En 2009, l'échantillon des médecins généralistes de la base LPD était représentatif des médecins généralistes français sur les critères suivants : âge, sexe, région d'exercice et secteur d'activité.

Critères d'inclusion pour l'étude sur les modalités de prescription des AINS

- Patients ayant été traités plus de 7 jours par un AINS forme orale en 2009,
- Patients suivis régulièrement par leur médecin généraliste (ayant eu une consultation chez leur médecin dans l'année précédant la première prescription d'AINS en 2009).

La date d'inclusion correspondait à la première date de prescription en 2009 d'un traitement AINS forme orale de plus de 7 jours.

Critères d'inclusion pour l'étude sur la persistance de la co-prescription IPP chez les patients à risque traités chroniquement par un AINS

- Patients considérés comme à risque définis par :
 - un âge supérieur à 65 ans ou,
 - un âge inférieur à 65 ans avec au moins un des facteurs de risque suivants
 - antécédent de pathologie digestive ou facteur de risque d'ulcère ;
 - ou diagnostic de pathologie cardiovasculaire et/ou co-prescription d'un anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire ;
 - ou facteur de risque de complication en cas d'hémorragie.
- Patients ayant été traités plus de 7 jours par un AINS forme orale en 2007,
- Patients suivis régulièrement par leur médecin généraliste (ayant eu une consultation chez leur médecin dans l'année précédant la première prescription d'AINS en 2007),
- Patients ayant reçu un traitement IPP concomitant au traitement AINS à l'inclusion,
- Patients ayant eu au moins un renouvellement de traitement AINS pendant la période de suivi,

- Patients ayant reçu sur la période 2007-2009 des prescriptions d'AINS dans un délai maximum de 180 jours après la date des ordonnances précédentes (critère de sélection des patients traités chroniquement par AINS).
(Remarque : traitement chronique défini par un délai entre les ordonnances et non en termes de nombre de jours de traitements prescrits).

La date d'inclusion correspondait à la première date de prescription en 2007 d'un traitement AINS forme orale de plus de 7 jours.

Périodes d'analyse

Les données disponibles ont porté sur la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2009 pour l'étude sur les modalités de prescription (Analyse 1) et sur la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2009 pour l'étude sur la persistance à 2 ans (Analyse 2).

Certaines données telles que le profil pathologique ont été recherchées dans l'historique des dossiers médicaux des patients.

Critère d'évaluation de la persistance

Un patient a été défini comme persistant s'il a reçu une prescription d'IPP concomitamment à chaque renouvellement d'AINS.

Un traitement IPP a été défini comme concomitant lorsqu'il y a eu un chevauchement des ordonnances d'AINS et d'IPP (la classe rabéprazole a été exclue car n'ayant pas l'indication « prévention des lésions induites par les AINS chez les sujets à risque »). La prescription de misoprostol n'a pas été considérée dans l'étude.

Résultats

Etude sur les modalités de prescription des AINS (Analyse 1)

Un total de 143 866 patients ayant eu au moins une prescription d'AINS d'une durée de plus de 7 jours et suivis régulièrement par leur médecin généraliste ont été identifiés dans la base LPD en 2009. Parmi eux, 18,1% des patients étaient âgés de plus de 65 ans (donnée manquante pour 249 patients). Le nombre moyen de prescriptions d'AINS (forme orale) dans l'année 2009 était de $1,9 \pm 1,4$ prescriptions (médiane=1). Les pathologies rhumatologiques étaient à l'origine de 60% des prescriptions d'AINS, 58,8% des patients considérés comme à risque (âge > 65 ans ou risque de complications digestives) n'ont pas eu de co-prescription d'IPP. Une co-prescription d'IPP a été retrouvée chez 23,1% des patients non identifiés comme à risque.

Le kétoprofène (AINS composant AXORID) a représenté 22,6% des AINS prescrits dans l'étude. La dose moyenne de kétoprofène prescrite a été de $249,9 \pm 69,37$ mg (médiane=300) et la durée moyenne de la prescription a été de $18,4 \pm 19,96$ jours (médiane=10). Parmi les patients traités par kétoprofène, 49,3% des patients à risque (âge > 65 ans ou risque de complications digestives) n'ont pas eu de co-prescription d'IPP et 32,2% non identifiés comme à risque en ont eu une.

L'analyse n'a pas tenu compte de la nature chronique ou ponctuelle du traitement.

Etude de la persistance de la co-prescription d'IPP chez les patients à risque traités chroniquement par AINS (Analyse 2)

Sur la période 2007-2009, 1856 patients identifiés comme étant à risque de complications digestives (notamment 74,4% étaient âgés de plus de 65 ans), ont été traités chroniquement par AINS et ont eu au moins une co-prescription d'IPP en 2007.

Les principaux AINS prescrits à l'inclusion étaient : le diclofénac (24,5%), le kétoprofène (15,2% soit 285 patients), le piroxicam (14,2%) et le célécoxib (10,1%).

Sur les 2 ans de suivi, le nombre moyen de renouvellements des AINS a été de $9,6 \pm 4,57$ (médiane=8), avec durée moyenne d'ordonnance de $45,5 \pm 32,61$ jours (médiane=30 jours). La persistance de la co-prescription d'IPP à 2 ans a été de 68,3% [66,1 ; 70,4] tous AINS confondus. Pour les patients traités par kétoprofène, la persistance de la co-prescription d'IPP à 2 ans était de 70,2% [64,5 ; 75,1]. Sur les 85 patients n'ayant plus de co-

prescriptions d'IPP à 2 ans, près d'un tiers (31,8%) ont eu au moins un changement de l'AINS prescrit au cours des 2 ans.

Une analyse multivariée a été réalisée et a mis en évidence les facteurs suivants influençant l'arrêt de la co-prescription d'IPP :

- le changement de la molécule d'AINS (HR=2,01 [1,69 ; 2,39]),
- la présence de symptômes gastriques ou d'événements indésirables était associé à l'arrêt de l'IPP (HR=1,33 [1,06 ; 1,66]).
- le sexe (arrêt de l'IPP plus fréquent chez les femmes, HR=1,26 [1,06 ; 1,50]) et,
- le nombre de co-prescriptions (HR=0,94 [0,91 ; 0,96]).

Sur la population des patients traités par kétoprofène à l'inclusion, seul le changement d'AINS était associé à l'arrêt de la co-prescription d'IPP (HR=2,76 [1,74 ; 4,37]).

Les analyses suivantes ont été réalisées sur l'ensemble des patients à risque traités chroniquement par AINS, quels qu'ils soient (pas uniquement ceux traités par kétoprofène). Chez les 588 patients à risque ayant eu un arrêt de la co-prescription d'IPP, une réintroduction de l'IPP a été observée dans les 6 mois suivant l'arrêt pour 50 % des patients. Pour 45 patients (7,7%), la raison de réintroduction de l'IPP était l'apparition d'événements digestifs indésirables.

Une analyse de la survenue des événements indésirables digestifs chez les patients à risque en fonction de la persistance de la prescription d'IPP a été réalisée. Cependant, seuls les événements survenus au cours de la période de suivi et ayant un libellé différent des événements digestifs antérieurs du patient ont été pris en considération excluant ainsi les récurrences. De plus, la chronologie entre la survenue de l'événement digestif et l'arrêt de la co-prescription d'IPP n'a pas été prise en compte et la définition de la persistance semble être modifiée (effectifs différents des précédentes analyses). Les résultats de cette analyse ne sont donc pas interprétables, d'autant plus qu'il a été identifié lors des analyses précédentes que la survenue de symptômes gastriques ou d'événements indésirables était un facteur associé à l'arrêt de la co-prescription d'IPP.

Conclusion

Cette étude décrit les modalités de prescription des AINS (avec ou sans IPP) par les médecins généralistes et évalue la persistance de la co-prescription d'IPP chez les sujets à risque traités par AINS de manière « chronique ». La chronicité du traitement par AINS a été définie par la fréquence de prescription (au moins 1 fois tous les 6 mois sur une période de 2 ans) sans tenir compte du nombre de jours de traitement prescrits sur la période.

Parmi les 8178 patients traités par le kétoprofène et considérés à risque d'événement digestif (âge > 65 ans, antécédents de pathologies digestives ou de facteurs de risque d'ulcère, association anticoagulant ou anti-agrégant), 4029 (49,3%) n'ont pas eu d'IPP concomitant. Cependant, parmi les 24 288 patients n'étant pas considérés à risque d'événement digestif, 7797 (32,2%) ont eu une co-prescription.

L'impact de la persistance de la co-prescription d'IPP sur la survenue d'événements digestifs ne peut être évalué à partir des données de cette étude car la chronologie entre la survenue de l'événement digestif et l'arrêt de la co-prescription d'IPP, de même que les récurrences d'événements digestifs n'ont pas été pris en compte.

Au total, cette étude n'apporte aucune information sur l'observance des patients à risque pour lesquels un IPP est prescrit conjointement à un AINS et son impact en termes de survenue d'événements indésirables digestifs.