

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} avril 2009

BREXIN 20 mg, comprimé sécable

Boîte de 14 (CIP : 335 959-8)

BREXIN 20 mg, comprimé effervescent

Boîte de 14 (CIP : 348 777-0)

Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT

Piroxicam

Liste I

ATC : M01AC01

Date de l'AMM :

- BREXIN 20 mg, comprimé sécable : 7 août 1992
BREXIN 20 mg, comprimé effervescent : 25 novembre 1998
- Dernier rectificatif : 21 mai 2008 (rubriques Indications thérapeutiques, Posologie et mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et Effets indésirables).

Motif de l'examen : Réévaluation du Service médical rendu des spécialités à base de piroxicam à usage systémique conformément à l'article R. 163-21 du Code de la sécurité sociale. Cette réévaluation fait suite à la procédure d'arbitrage de l'EMA relative aux spécialités à base de piroxicam.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

piroxicam

1.2. Indications

Ancien libellé :

« Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du piroxicam, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles.

Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au :

- traitement symptomatique au long cours :
 - des rhumatismes inflammatoires chroniques notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante (ou syndromes apparentés, tels que syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique),
 - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes.
- traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des :
 - rhumatismes abarticulaires telles que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites,
 - affections aiguës post-traumatiques de l'appareil locomoteur,
 - arthrites microcristallines,
 - arthroses,
 - radiculalgies. »

Nouveau libellé :

« Le piroxicam est indiqué dans le traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. En raison de son profil de tolérance (voir rubrique 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP), le piroxicam ne doit pas être utilisé en traitement de première intention lorsqu'un traitement par AINS est indiqué.

La décision de prescrire une spécialité contenant du piroxicam doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP). »

1.3. Posologie

La prescription de spécialités contenant du piroxicam doit être initiée par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives.

Ce médicament est réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans.

La dose journalière maximale recommandée est de 20 mg.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose nécessaire au soulagement des symptômes la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte. Le bénéfice et la sécurité d'emploi du traitement doivent être réévalués dans les 14 jours.

Si la poursuite du traitement s'avère nécessaire, ce dernier devra être accompagné de réévaluations fréquentes.

Dans la mesure où le piroxicam a été associé à une augmentation du risque de complications gastro-intestinales, la possibilité de recourir à un traitement protecteur de la muqueuse gastrique (par exemple misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être sérieusement envisagée, en particulier pour les patients âgés.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

M	:	Muscle et squelette
M01	:	Anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux
M01A	:	Anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux non stéroïdiens
M01AC	:	oxicams
M01AC01	:	piroxicam

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique strictement comparables

Il s'agit des autres spécialités à base de piroxicam à usage systémique, et leurs génériques, dont les indications ont été restreintes au traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante en seconde intention lorsqu'un traitement par AINS doit être prescrit :

- CYCLADOL 20 mg, comprimé sécable et comprimé effervescent
- FELDENE 10 mg, gélule - FELDENE 20 mg, gélule, comprimé dispersible et suppositoire
- FELDENE 20 mg/1 ml, solution injectable
- PROXALYOC 10 et 20 mg, lyophilisat oral

2.2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables

Il s'agit des autres spécialités, et leurs génériques, de la classe des oxicams à usage systémique :

- méloxicam : MOBIC 7,5 et 15 mg comprimé, 7,5 et 15 mg gélule, 7,5 mg/ml suspension buvable, 7,5 et 15 mg suppositoire et 15 mg/1,5 ml solution injectable
- tenoxicam : TILCOTIL 20 mg comprimé, comprimé effervescent, suppositoire et lyophilisat et solution pour usage parentéral

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres spécialités AINS (indoliques et dérivés, arylcarboxyliques, fénamates, pyrazolés, inhibiteurs sélectifs de la cox-2 et autres) et les anti-inflammatoires stéroïdiens.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Rappel du contexte :

Suite à une demande de la commission européenne, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a réexaminé les données de sécurité concernant les AINS non sélectifs. Lors de cet examen, le CHMP a émis des recommandations visant à modifier, de façon commune, le résumé des caractéristiques du produit des AINS non sélectifs et a conclu à la nécessité d'évaluer de façon approfondie le rapport bénéfice/risque de certains AINS dont le piroxicam. Cet examen, achevé en juin 2006, a fait apparaître un risque potentiellement accru de réactions gastro-intestinales et cutanées (y compris une éruption bulleuse pouvant être fatale) avec le piroxicam par rapport aux autres AINS non sélectifs. La commission européenne a considéré que les enjeux de santé publique imposaient une nouvelle évaluation du rapport bénéfice/risque du piroxicam et a demandé au CHMP de rendre un avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du piroxicam.

Le 21 juin 2007, le CHMP a conclu que les formulations systémiques du piroxicam étaient associées à « un risque accru de toxicité gastro-intestinale grave par rapport aux autres AINS, et à un risque accru de réaction cutanée grave par rapport aux autres AINS non dérivés des oxicams ». Cependant, le CHMP a estimé que le rapport/bénéfice risque du piroxicam demeurerait positif dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, sous réserve de modifier les conditions d'utilisation de ces médicaments. Pour le traitement d'autres pathologies en phase aiguë, le rapport bénéfice/risque a été considéré comme négatif en raison d'une demi-vie longue (50 heures) du piroxicam et de son profil de tolérance.

Concernant les formulations topiques du piroxicam, aucune restriction n'a été jugée nécessaire en raison d'une exposition systémique moindre qu'avec les formulations à usage systémique.

Les modifications intervenues sur le résumé des caractéristiques du produit des spécialités contenant du piroxicam sont les suivantes :

- Indication : le piroxicam est réservé au traitement symptomatique de l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. Cependant, dans ces indications, il ne doit pas être utilisé en première intention lorsqu'un AINS est indiqué.
- Comme pour tout AINS, le traitement doit être administré à la dose la plus faible (pas plus de 20 mg/jour) et pour la durée la plus courte possible.
- La prescription doit être instaurée par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de pathologies rhumatismales dégénératives ou inflammatoires. Dans tous les cas, le traitement doit être reconsidéré au bout de 14 jours de traitement.
- Les médecins doivent envisager la prescription de piroxicam avec un médicament gastro-protecteur (tel que le misoprostol ou un inhibiteur de la pompe à protons), en particulier chez le patient âgé.
- Les médicaments contenant du piroxicam ne doivent pas être prescrits chez des patients ayant des antécédents de saignements gastro-intestinaux, ou de réactions cutanées avec tout autre médicament.
- Les médicaments contenant du piroxicam ne doivent pas être prescrits en association avec un autre AINS ou avec un anti-coagulant.

Les données présentées ci-dessous, sont les données sur lesquelles s'est fondé le CHMP lors de la procédure d'arbitrage ayant conduit à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de piroxicam à usage systémique (avis du 3 juillet 2007).

3.1. Efficacité

Gaffney (1998)¹ :

Méta-analyse de 38 études cliniques randomisées, publiées, ayant évalué l'efficacité et la tolérance digestive du piroxicam 20 mg en comparaison à différents AINS (naproxène, diclofénac, nabumétone, ibuprofène, ténoxica, indométacine, étodolac et oxaprizine) chez des patients atteints de maladies chroniques (arthrose et polyarthrite rhumatoïde) et aiguë.

Parmi les 11.705 patients inclus dans l'analyse d'efficacité, 9.041 ont été traités pour une maladie chronique, parmi lesquels 2.599 ont reçu du piroxicam, et 2.664 pour une maladie aiguë, parmi lesquels 1.333 patients ont reçu du piroxicam.

Dans les indications arthrose et polyarthrite rhumatoïde, les taux de réponse (critère non précisé) ont été de 53,3% avec le piroxicam 20 mg et de 54,6% avec les autres comparateurs (RR = 0,97, différence non significative).

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où cette étude n'a pas fait l'objet d'une publication mais uniquement d'un poster lors d'un congrès.

3.2. Tolérance

3.2.1. Tolérance gastro-intestinale

• **Données issues des études cliniques**

Trois méta-analyses (dont 2 n'ont pas été publiées mais ont fait l'objet d'une communication lors d'un congrès) et 1 analyse combinée d'études ont été retenues par le CHMP (voir tableau 1 en annexe).

Richy (2004)² :

Trente deux études cliniques randomisées, contrôlées, ayant comparé différents AINS à un groupe placebo ou un groupe de patients non exposés aux AINS, ont été retenues dans cette méta-analyse. Les résultats ont montré un risque accru de survenue de complications gastro-intestinales pour l'ensemble des AINS, comparé à celui du groupe contrôle inactif :

- indométacine : RR = 2,25 ; IC_{95%} = [1,00 ; 5,07]
- naproxène : RR = 1,83 ; IC_{95%} = [1,25 ; 2,68]
- diclofénac : RR = 1,73 ; IC_{95%} = [1,21 ; 2,46]
- **piroxicam : RR = 1,66 ; IC_{95%} = [1,14 ; 2,44]**
- ténoxica : RR = 1,43 ; IC_{95%} = [0,40 ; 5,14]
- méloxicam : RR = 1,24 ; IC_{95%} = [1,00 ; 5,07]
- ibuprofène : RR = 1,19 ; IC_{95%} = [1,00 ; 5,07]

Cette étude ne permet pas de mettre en évidence un sur-risque de complications gastro-intestinales avec le piroxicam par rapport aux autres AINS. Il est à noter que les effectifs inclus pour les différents AINS étaient variables allant de 284 patients (3 études) pour le piroxicam à 1495 patients pour le méloxicam.

Singh (2004)³ :

Les résultats de 28 études cliniques⁴, dont le principal critère d'inclusion était de comporter un groupe méloxicam, ont été rassemblés dans cette étude afin de calculer le risque cumulé d'événements indésirables gastro-intestinaux graves pour une durée de traitement allant

¹ Résultats présentés sous forme de poster : Gaffney M, Curiale C and Cimmino AA. Piroxicam risk/benefit ratio : a meta-analysis of 38 published papers. Meeting of the OARS, October 15-17, 1998, Florence, Italy.

² Richy F et al. Time dependant risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use : a consensus statement using a meta-analytic approach, Annals of the rheumatic diseases, 2004, 63: 759-766

³ Singh S et al. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. The American journal of medicine, 2004, 117: 100-106

⁴ Le caractère randomisé et contrôlé des études n'a pas été précisé.

jusqu'à 2 mois. Ce risque a été plus important avec le piroxicam qu'avec le méloxicam 15 mg/j (0,9% versus 0,2%, $p = 0,03$). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre piroxicam et diclofénac, d'une part, et piroxicam et naproxène, d'autre part.

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où il s'agit de l'analyse combinée de plusieurs études, ce qui ne satisfait pas les exigences méthodologiques d'une méta-analyse d'études en analyse de survie (notamment, pas de description individuelle des études, pas de test d'hétérogénéité des résultats, pas d'analyse de biais de sélection, pas de prise en compte de la multiplicité des analyses et de l'inflation du risque α).

Gaffney (1998)⁵ :

Dans cette méta-analyse, décrite ci-dessus, ayant inclus 38 études⁵ (soit 15.208 patients analysés pour la tolérance), aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le piroxicam et ses comparateurs AINS (nature des AINS non précisée) sur la survenue d'événements indésirables gastro-intestinaux que ce soit pour des pathologies chroniques ou aiguës. L'incidence des cas d'événements indésirables gastro-intestinaux de type saignement ou ulcère a été trop faible pour permettre l'analyse statistique de la différence entre le piroxicam et les autres AINS (15/3.020 avec le piroxicam et 20/7.221 avec les comparateurs). Aucun effet indésirable du type saignement / ulcère n'a été observé chez les patients atteints de pathologies aiguës.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où l'on ne dispose pas des détails de cette étude qui a été présentée lors d'un congrès.

Richy (2007)⁶ :

Cette méta-analyse a inclus 75 études cliniques⁵ dont 45 ont concerné l'analyse des événements indésirables gastro-intestinaux majeurs sous piroxicam versus les autres AINS. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre le piroxicam et les autres AINS sur le risque de survenue d'événements gastro-intestinaux majeurs (OR combiné = 1,33 ; IC_{95%} = [0,96 ; 1,84]).

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où cette étude n'a pas fait l'objet d'une publication mais uniquement d'une communication orale lors d'un congrès.

• Données issues des études épidémiologiques

L'évaluation des données épidémiologiques sur le risque de complications gastro-intestinales repose principalement sur la méta-analyse d'Hernandez-Diaz (2000)⁷ (voir tableau 2 en annexe).

Hernandez-Diaz (2000) :

Cette méta-analyse de 15 études cas-témoin et 3 études observationnelles a mis en évidence un risque accru de complications gastro-intestinales hautes sévères avec le piroxicam et les autres AINS par rapport aux patients non utilisateurs d'AINS. Aucune analyse statistique des comparaisons entre le piroxicam et les autres AINS n'a été effectuée, cependant, on note que la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du risque relatif du piroxicam vs les patients non utilisateurs d'AINS a été supérieure à la borne supérieure de celui des autres AINS excepté le kétoprofène :

- **piroxicam** : **RR = 6,3 ; IC_{95%} = [5,5 ; 7,2]**
- **kétoprofène** : **RR = 4,6 ; IC_{95%} = [3,3 ; 6,4]**

⁵ Gaffney M et al. Piroxicam risk/benefit ratio: a meta-analysis of 38 published papers. Meeting of the OARS, 1998, Florence, Italy (poster)

⁶ Richy F et al. Meta-analysis of 75 RCT with Piroxicam 2007, (ECCE07: 7th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis), <http://www.ecceo7.org/knee.html>

⁷ Hernandez-Diaz S et al. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. Archives of internal medicine, 2000, 160:2093-2099

- indométacine : RR = 4,6 ; IC_{95%} = [3,8 ; 5,5]
- naproxène : RR = 4,0 ; IC_{95%} = [3,5 ; 4,6]
- sulindac : RR = 3,8 ; IC_{95%} = [3,6 ; 4,1]
- diclofénac : RR = 3,6 ; IC_{95%} = [2,8 ; 4,7]
- ibuprofène : RR = 3,3 ; IC_{95%} = [2,8 ; 3,9]

Cinq autres études non incluses dans ces méta-analyses ont été publiées après 2001 (voir tableau 3 en annexe) : 2 études de cohorte, Gallerani (2004)⁸ et Mellemkjaer (2002)⁹ et 3 études cas-témoin, Laporte (2004)¹⁰, Lanass (2003)¹¹ et Lanass (2006)¹². Un résultat similaire a été observé dans ces études avec un risque de complications gastro-intestinales hémorragiques hautes qui apparaît plus important avec le piroxicam qu'avec les autres AINS excepté avec le kétoprofène dans 1 étude et le kétorolac dans 2 études. Dans ces études, l'odd ratio du risque avec le piroxicam a été de 4,76 (IC_{95%} = [2,98 ; 7,60]), 5,00 (IC_{95%} = [3,3 ; 7,2]), 15,5 (IC_{95%} = [10,0 ; 24,2]), 18,5 (IC_{95%} = [9,2 ; 36,9]) et 12,6 (IC_{95%} = [7,8 ; 20,3]).

3.2.2. Tolérance cutanée

L'évaluation de la tolérance cutanée du piroxicam repose sur 2 études cas-témoin : Roujeau (1993)¹³ et Mockenhaupt (2003)¹⁴. Ces études ont montré que les AINS dérivés des oxicams incluant le piroxicam, étaient associés à un risque élevé de réactions cutanées graves (principalement syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, ou syndrome de Lyell, et érythème polymorphe). Cependant, parmi les oxicams, le risque est plus important avec le tenoxicam.

Dans l'étude Mockenhaupt, qui est une actualisation de l'étude Roujeau (1993), les risques relatifs observés sont les suivants :

- | | |
|------------------------------------|--|
| - oxicams : | RR brut = 34 ; IC _{95%} = [11 ; 105] |
| - ténoxycam : | RR brut = 43 ; IC _{95%} = [12 ; 145] |
| - piroxicam : | RR brut = 20 ; IC_{95%} = [6 ; 67] |
| - dérivés de l'acide propionique : | RR ajusté = 1,9 ; IC _{95%} = [0,7 ; 5,0] |
| - diclofénac : | RR ajusté = 4,1 ; IC _{95%} = [1,5 ; 11,0] |

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait de la rareté des cas, ce qui se traduit par des intervalles de confiance très larges.

Cette étude a également montré que le risque de réactions cutanées graves avec les AINS est plus important au cours des 2 premiers mois de traitement :

- | | |
|---|--|
| - oxicams ≤ 2 mois : | RR brut = 72 ; IC _{95%} = [25 ; 209] |
| - oxicams > 2 mois : | RR brut = 0 ; IC _{95%} = [0 ; 47] |
| - dérivés de l'acide propionique ≤ 2 mois : | RR brut = 5,4 ; IC _{95%} = [2,4 ; 12] |
| - dérivés de l'acide propionique > 2 mois : | RR brut = 2,4 ; IC _{95%} = [0,4 ; 13] |

Le CHMP a considéré que le risque de réactions cutanées graves associé au piroxicam, bien que n'étant pas très important dans l'absolu, ne pouvait être minimisé compte tenu de la

⁸ Gallerani M et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. Journal of Clinical Epidemiology, 2004, 57:103-110

⁹ Mellemkjaer L et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs : a population-based cohort study in Denmark. British journal of clinical pharmacology, 2002, 53 173-181

¹⁰ Laporte JR et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs : newer versus older agents. Drug Safety, 2004, 27 (6):411-420

¹¹ Lanass A et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2003, 15:173-178

¹² Lanass A et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut, 2006, 55:1731-1738

¹³ Roujeau JC et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. The new England journal of medicine, 1995, 333:1600-7

¹⁴ Mockenhaupt M. The risk of Stevens - Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory Drugs: a multinational perspective. The journal of rheumatology, 2003, 30:2234-40

sévérité des pathologies considérées et du risque d'évolution fatale (taux de mortalité d'environ 40% pour les formes sévères).

3.2.3. Tolérance cardiovasculaire

L'évaluation de la tolérance cardio-vasculaire du piroxicam repose essentiellement sur la méta-analyse de McGettingan (2006)¹⁵ qui a inclus 23 études observationnelles (1985-2006) dont 17 études cas-témoin (86.193 cas et au moins 528.000 témoins) et 6 études observationnelles (75.520 patients sous coxib, 375.619 sous AINS non coxib et 594.720 non exposés aux AINS).

Cette méta-analyse avait pour objectif de comparer les risques de complication cardio-vasculaires graves des différents AINS.

Dans les études cas-témoin, les cas avaient eu un infarctus ou une mort subite cardio-vasculaire. Dans une étude, des cas d'angor instable ont également été inclus. Dans les études observationnelles, le critère principal étudié était l'infarctus et la mort subite cardio-vasculaire.

Il n'a pas été mis en évidence de sur-risque de complication cardiovasculaire avec le piroxicam par rapport aux autres AINS.

3.2.4. Données issues de la pharmacovigilance

Les données de pharmacovigilance du piroxicam montrent que les effets indésirables gastro-intestinaux sévères surviennent aux doses recommandées (94% des cas) et après quelques semaines de traitement (59%).

En ce qui concerne les notifications spontanées relatives au risque de réactions cutanées graves, la plupart des cas enregistrés sont survenus également aux doses recommandées (20 mg) et dans les 14 jours suivant le début du traitement (68% des cas).

Le CHMP souligne que bien qu'il puisse exister un biais en faveur de la déclaration des événements survenant peu de temps après la prise du piroxicam, les données suggèrent que ce risque de complications gastro-intestinales et cutanées graves à court terme ne doit pas être négligé.

3.3. **Conclusion**

Une méta-analyse de 38 études cliniques randomisées a confirmé un niveau d'efficacité du piroxicam comparable à celui des autres AINS.

Les résultats issues des études épidémiologiques (études observationnelles et études cas-témoin) suggèrent un risque accru de complications gastro-intestinales graves (hémorragies, ulcères, perforations) et de réactions cutanées graves (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe) avec le piroxicam par rapport aux autres AINS. Ces effets indésirables graves surviennent dans leur grande majorité aux doses recommandées et dans les premières semaines qui suivent le début du traitement.

Les effets indésirables cutanés graves sont rares dans l'absolu mais ce risque ne doit pas être minimisé compte tenu de l'évolution fatale dans 40% des cas. Ce risque accru est

¹⁵ McGettingan P. et al. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase : a systematic review of the observational studies of selective and non selective inhibitors of cyclooxygenase. JAMA, 2006;vol 296, n°13: 1633-1643

partagé avec les autres principes actifs de la classe des oxicams, le ténoxicaam apparaissant associé au risque le plus important.

Les données épidémiologiques n'ont pas conduit le CHMP à modifier son avis sur la tolérance cardiovasculaire des AINS et le piroxicam n'apparaît pas associé à un risque cardiovasculaire plus important que celui des autres AINS.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Réévaluation du service médical rendu

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique, potentiellement grave et invalidant, qui touche plus souvent les femmes.

La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire chronique qui touche avec prédilection la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques (forme axiale) ainsi que des enthèses périphériques (en particulier au talon). La maladie qui débute généralement entre 15 et 40 ans, touche trois fois plus souvent l'homme que la femme.

L'arthrose est une maladie de l'articulation dont la prévalence augmente avec l'âge. Elle peut entraîner une douleur et se caractérise par une évolution potentielle vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. Les formes invalidantes, en particulier de la hanche et du genou, relèvent de la chirurgie.

Ces spécialités sont des médicaments à visée symptomatique.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique induit par l'arthrose (arthrose invalidante du genou et de la hanche) est majeur. Celui induit par la polyarthrite rhumatoïde et par la spondylarthrite ankylosante est important.

Pour la majorité des patients présentant une arthrose, une polyarthrite rhumatoïde ou une spondylarthrite ankylosante, les besoins thérapeutiques sont théoriquement couverts par l'utilisation des autres AINS.

Au vu des données disponibles dans les indications thérapeutiques, et en particulier en raison du risque d'effets indésirables, il n'est pas démontré d'impact positif sur la morbidité avec BREXIN.

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

Les effets indésirables liés au piroxicam sont les effets indésirables classiques des AINS : troubles gastro-intestinaux, réactions d'hypersensibilité (dermatologique, respiratoire, générale), effets sur le système nerveux central, réactions cutanéo-muqueuses. Cependant, les données épidémiologiques disponibles ont mis en évidence un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux graves (ulcères avec complications hémorragiques, perforations) et cutanés graves (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens Johnson et érythème polymorphe) avec le piroxicam par rapport aux autres AINS.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible dans l'arthrose symptomatique de la hanche et du genou.

Ce sont des traitements de seconde intention lorsqu'un AINS est indiqué.

Le service médical rendu par les spécialités BREXIN est modéré, en seconde intention lorsqu'un AINS est indiqué, dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et l'arthrose symptomatique de la hanche et du genou. Il est insuffisant dans les autres types d'arthrose.

4.2. Stratégie thérapeutique

Polyarthrite rhumatoïde :

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde vise à soulager la douleur, améliorer le handicap fonctionnel et conserver la fonction articulaire.

Le traitement médicamenteux comprend un traitement symptomatique d'action immédiate (AINS, corticoïdes à faible dose et/ou antalgiques) et un traitement de fond qui vise à mettre la maladie en rémission et à ralentir la destruction articulaire. Les anti-TNF s'adressent aux formes rebelles aux médicaments de fond classiques, dont le méthotrexate, et aux formes sévères, actives et évolutives de la maladie.

Spondylarthrite ankylosante :

L'objectif du traitement est principalement de soulager la douleur, d'améliorer le handicap fonctionnel, et de prévenir l'enraidissement et les déformations.

Les AINS sont utilisés en première intention. Les médicaments de fond sont utiles dans les formes avec atteintes périphériques.

La rééducation vise à prévenir l'ankylose (amplitudes articulaires et ampliation thoracique) et les déformations.

Les anti-TNF (infliximab, étanercept) sont indiqués chez les patients ayant des formes sévères, insuffisamment contrôlées par les AINS prescrits à la dose maximale tolérée.

Arthroses de la hanche et du genou :

La prise en charge médicale des patients atteints d'arthrose repose sur :

- des traitements non médicamenteux : réduction d'un excès de poids, rééducation fonctionnelle, utilisation de cannes...
- des traitements médicamenteux (dont les antalgiques) lors des phases douloureuses.

Le paracétamol est l'antalgique de premier choix et, s'il est efficace, le médicament à privilégier au long cours.

Les AINS sont employés en seconde intention (échec du paracétamol), pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace.

4.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de 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 dans les indications suivantes et aux posologies de l'AMM : traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et de l'arthrose symptomatique invalidante de la hanche et du genou.

4.3.1. Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et délivrance

4.3.2. Taux de remboursement

35%

ANNEXES

Tableau 1 : Résumé des méta-analyses d'études cliniques ayant étudié la tolérance gastro-intestinale du piroxicam

Réf.	Type d'étude	Effet étudié	Comparateurs	Résultats																		
Richy (2004)	- Méta-analyse de 32 études cliniques randomisées contrôlées et 13 études observationnelles contrôlées (1985-2003) - 3 essais cliniques randomisés, contrôlés versus placebo ou non utilisateurs d'AINS, (284 patients) ayant évalué le piroxicam - Objectif : évaluer le risque de complication GI des principaux AINS, notamment en fonction de la durée d'exposition.	→Selon les études, 2 types de critères d'évaluation : - événement GI mineur (douleur abdominale, nausée, constipation, diarrhée et dyspepsie). - événement GI majeur (ulcère gastrique, duodénal ou intestinal, hémorragie, perforation, hospitalisation et décès en relation). →Critères d'évaluation des 3 essais piroxicam : complication GI mineure (29 patients), ou majeures (229 patients), ou sévères (26 patients)	indométacine, naproxène, diclofénac, piroxicam, ténoxicam, méloxicam, ibuprofène Comparaison avec un contrôle inactif : placebo ou groupe non-exposé aux AINS	Risque de complication GI chez les patients sous AINS comparés aux patients non-exposés aux AINS ou sous placebo <table><tr><th colspan="2">RR combinés à partir des essais cliniques (IC95%)</th></tr><tr><td>Indométacine (n=1.357)</td><td>RR = 2,25 [1,00 ; 5,07]</td></tr><tr><td>Naproxène (n=792)</td><td>RR =1,83 [1,25 ; 2,68]</td></tr><tr><td>Diclofénac (n=1132)</td><td>RR = 1,73 [1,21 ; 2,46]</td></tr><tr><td>Piroxicam (284)</td><td>RR = 1,66 [1,14 ; 2,44]</td></tr><tr><td>Ténoxicam (n=310)</td><td>RR = 1,43 [0,40 ; 5,14]</td></tr><tr><td>Méloxicam (n=1495)</td><td>RR = 1,24 [0,98 ; 1,56]</td></tr><tr><td>Ibuprofène (n=1384)</td><td>RR = 1,19 [0,93 ; 1,54]</td></tr><tr><td>AINS (n=6754)</td><td>RR = 1,55 [1,40 ; 1,72]</td></tr></table>	RR combinés à partir des essais cliniques (IC95%)		Indométacine (n=1.357)	RR = 2,25 [1,00 ; 5,07]	Naproxène (n=792)	RR =1,83 [1,25 ; 2,68]	Diclofénac (n=1132)	RR = 1,73 [1,21 ; 2,46]	Piroxicam (284)	RR = 1,66 [1,14 ; 2,44]	Ténoxicam (n=310)	RR = 1,43 [0,40 ; 5,14]	Méloxicam (n=1495)	RR = 1,24 [0,98 ; 1,56]	Ibuprofène (n=1384)	RR = 1,19 [0,93 ; 1,54]	AINS (n=6754)	RR = 1,55 [1,40 ; 1,72]
				RR combinés à partir des essais cliniques (IC95%)																		
				Indométacine (n=1.357)	RR = 2,25 [1,00 ; 5,07]																	
				Naproxène (n=792)	RR =1,83 [1,25 ; 2,68]																	
Diclofénac (n=1132)	RR = 1,73 [1,21 ; 2,46]																					
Piroxicam (284)	RR = 1,66 [1,14 ; 2,44]																					
Ténoxicam (n=310)	RR = 1,43 [0,40 ; 5,14]																					
Méloxicam (n=1495)	RR = 1,24 [0,98 ; 1,56]																					
Ibuprofène (n=1384)	RR = 1,19 [0,93 ; 1,54]																					
AINS (n=6754)	RR = 1,55 [1,40 ; 1,72]																					
<table><tr><th colspan="2">RR combinés à partir des cohortes</th></tr><tr><td>AINS</td><td>RR = 2,22 [1,70 ; 2,90]</td></tr><tr><td colspan="2">En fonction de la durée d'exposition :</td></tr><tr><td>≤ 1 an</td><td>RR = 2,17 [1,76 ; 2,67]</td></tr><tr><td>Entre 2 et 3 ans</td><td>RR = 1,45 [1,19 ; 1,75]</td></tr></table>	RR combinés à partir des cohortes		AINS	RR = 2,22 [1,70 ; 2,90]	En fonction de la durée d'exposition :		≤ 1 an	RR = 2,17 [1,76 ; 2,67]	Entre 2 et 3 ans	RR = 1,45 [1,19 ; 1,75]												
RR combinés à partir des cohortes																						
AINS	RR = 2,22 [1,70 ; 2,90]																					
En fonction de la durée d'exposition :																						
≤ 1 an	RR = 2,17 [1,76 ; 2,67]																					
Entre 2 et 3 ans	RR = 1,45 [1,19 ; 1,75]																					
Richy (2007)	- Méta-analyse de 75 études cliniques publiées (1980-2006) - 45 études (17.165 patients) ont évalué le piroxicam - Objectif : réévaluer le profil d'efficacité/sécurité du piroxicam en comparaison à 7 autres AINS	Evénements GI majeurs (perforation, ulcère et hémorragie)	7 autres AINS (non précisés dans le rapport du CHMP)	OR combiné du risque d'événements majeurs GI pour les patients exposés au piroxicam comparé aux autres AINS : OR = 1,33 [0,96 ; 1,84]																		

Tableau 1 (suite)

Réf.	Type d'étude	Effet étudié	Comparateurs	Résultat																											
Singh (2004)	▪ Analyse combinée de 28 études cliniques sélectionnées sur les critères suivant : - au moins un groupe de traitement par méloxicam - durée de traitement ≥ 21j - effectif ≥ 20 par bras de traitement - publication antérieure à 1999 - patients inclus à risque de saignements gastro-intestinaux ▪ 24.196 patients (13.118 sous méloxicam, 5.371 sous piroxicam, 5.464 sous diclofénac et 243 sous naproxène) ▪ Analyse de survie de Kaplan-Meier de survenue des événements indésirables GI graves et des complications thromboemboliques ▪ Objectif : évaluer le risque d'effets indésirables graves GI avec le piroxicam aux doses recommandées.	Complication GI grave : - perforation gastrique ou duodénale - sténose pyloro-duodénale - hémorragie GI avec retentissement hémodynamique important.	- Méloxicam* (15 mg/j) - Diclofénac (100-150 mg/j) - Piroxicam (20 mg/j) - Naproxène (1000 mg/j)	Risque cumulé de complication GI grave pour une durée d'exposition < 60 jours<table><tr><th>AINS</th><th>Risque cumulé</th><th>Nombre d'évènements</th></tr><tr><td>Piroxicam</td><td>0,9%</td><td>15</td></tr><tr><td>Naproxène</td><td>0,5%</td><td>1</td></tr><tr><td>Méloxicam 15 mg/j</td><td>0,2%</td><td>5</td></tr><tr><td>Diclofénac</td><td>0,1%</td><td>7</td></tr></table> Comparaison des traitements deux à deux pour une durée < 60 jours<table><tr><th>Molécules comparées</th><th>p</th></tr><tr><td>méloxicam vs diclofénac</td><td>0.9</td></tr><tr><td>méloxicam vs piroxicam</td><td>0.03</td></tr><tr><td>méloxicam vs naproxène</td><td>0.5</td></tr><tr><td>diclofénac vs piroxicam</td><td>0.09</td></tr><tr><td>piroxicam vs naproxène</td><td>0.7</td></tr></table> p : test du log-rank Les évolutions de survenue de complication GI grave sont significativement différentes entre méloxicam et piroxicam. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre diclofénac vs piroxicam, et piroxicam vs naproxène.	AINS	Risque cumulé	Nombre d'évènements	Piroxicam	0,9%	15	Naproxène	0,5%	1	Méloxicam 15 mg/j	0,2%	5	Diclofénac	0,1%	7	Molécules comparées	p	méloxicam vs diclofénac	0.9	méloxicam vs piroxicam	0.03	méloxicam vs naproxène	0.5	diclofénac vs piroxicam	0.09	piroxicam vs naproxène	0.7
	AINS	Risque cumulé	Nombre d'évènements																												
Piroxicam	0,9%	15																													
Naproxène	0,5%	1																													
Méloxicam 15 mg/j	0,2%	5																													
Diclofénac	0,1%	7																													
Molécules comparées	p																														
méloxicam vs diclofénac	0.9																														
méloxicam vs piroxicam	0.03																														
méloxicam vs naproxène	0.5																														
diclofénac vs piroxicam	0.09																														
piroxicam vs naproxène	0.7																														
Gaffney (1998)	- Méta-analyse de 38 études randomisées (soit 15.208 patients) - Objectif : évaluer l'efficacité et la toxicité GI du Piroxicam 20 mg en comparaison aux autres AINS dans les pathologies chroniques et aiguës.	2 mesures de toxicité GI : - proportion de patients ayant des effets secondaires GI - proportion de patients ayant une hémorragie GI ou un ulcère GI	8 autres AINS : naproxène, diclofénac, nabumétone, ibuprofène, ténoxicam, indométacine, étodolac et oxaprozine	- Pas d'augmentation de la fréquence globale d'évènements GI pour le piroxicam, en situation chronique ou aiguë. - Les hémorragies et ulcères n'ont pas été assez fréquents pour atteindre la significativité (15/3020 pour le piroxicam et 20/ 7221 pour les autres AINS). - Le RR brut du piroxicam vs autres AINS était de 1,79 avec un IC95% = [0,92 ; 3,50], il est donc non-significatif. - Pas d'hémorragie ni d'ulcère GI dans les pathologies aiguës.																											

* : Deux dosages ont été étudiés pour le méloxicam : 7,5 et 15 mg. Les résultats présentés ne concernent que le dosage 15 mg car il correspond à la dose recommandée en première intention dans le traitement de la PR et de la SPA.

Tableau 2 : Résumé des méta-analyses d'études observationnelles ayant évalué la tolérance gastro-intestinale du piroxicam

Réf.	Type d'étude	Effet étudié	Comparateurs	Résultat																				
Hernandez-Diaz (2000)	- Méta-analyse de 18 études (1990-1998) : 15 études cas-témoin et 3 études d'observation - Objectif : évaluer le risque de complication GI haute selon le type d'AINS ou selon les facteurs de risques individuels	Perforation ou hémorragie GI haute, ou évènement GI haut conduisant à une hospitalisation ou la consultation d'un spécialiste	8 AINS : Azapropazone, piroxicam, kétoprofène, indométacine, naproxène, ibuprofène, sulindac, diclofénac	Les facteurs de risque de complications GI : âge, antécédent GI, sexe, introduction récente du traitement, dose																				
				<table><tr><th>AINS (nombre d'études concernées)</th><th>RR poolé de complications GI hautes pour les utilisateurs d'AINS vs les non utilisateurs</th></tr><tr><td>Azapropazone (2)</td><td>27,5 [12,0 ; 62,9]</td></tr><tr><td>Piroxicam (12)</td><td>6,3 [5,5 ; 7,2]</td></tr><tr><td>Kétoprofène (6)</td><td>4,6 [3,3 ; 6,4]</td></tr><tr><td>Indométacine (10)</td><td>4,6 [3,8 ; 5,5]</td></tr><tr><td>Naproxène (12)</td><td>4,0 [3,5 ; 4,6]</td></tr><tr><td>Sulindac (6)</td><td>3,6 [2,8 ; 4,7]</td></tr><tr><td>Diclofénac (11)</td><td>3,3 [2,8 ; 3,9]</td></tr><tr><td>Ibuprofène (9)</td><td>1,9 [1,6 ; 2,2]</td></tr><tr><td>Tous les AINS (18)</td><td>3,8 [3,6 ; 4,1]</td></tr></table>	AINS (nombre d'études concernées)	RR poolé de complications GI hautes pour les utilisateurs d'AINS vs les non utilisateurs	Azapropazone (2)	27,5 [12,0 ; 62,9]	Piroxicam (12)	6,3 [5,5 ; 7,2]	Kétoprofène (6)	4,6 [3,3 ; 6,4]	Indométacine (10)	4,6 [3,8 ; 5,5]	Naproxène (12)	4,0 [3,5 ; 4,6]	Sulindac (6)	3,6 [2,8 ; 4,7]	Diclofénac (11)	3,3 [2,8 ; 3,9]	Ibuprofène (9)	1,9 [1,6 ; 2,2]	Tous les AINS (18)	3,8 [3,6 ; 4,1]
				AINS (nombre d'études concernées)	RR poolé de complications GI hautes pour les utilisateurs d'AINS vs les non utilisateurs																			
				Azapropazone (2)	27,5 [12,0 ; 62,9]																			
				Piroxicam (12)	6,3 [5,5 ; 7,2]																			
				Kétoprofène (6)	4,6 [3,3 ; 6,4]																			
				Indométacine (10)	4,6 [3,8 ; 5,5]																			
				Naproxène (12)	4,0 [3,5 ; 4,6]																			
				Sulindac (6)	3,6 [2,8 ; 4,7]																			
				Diclofénac (11)	3,3 [2,8 ; 3,9]																			
				Ibuprofène (9)	1,9 [1,6 ; 2,2]																			
				Tous les AINS (18)	3,8 [3,6 ; 4,1]																			

Tableau 3 : Résumé des études observationnelles non incluses dans les méta-analyses précédentes ayant évalué la tolérance gastro-intestinale

Réf	Type d'étude	Effet étudié	Résultats																														
Gallerani (2004)	- Etude transversale, - 32.388 patients (moyenne d'âge : 70+/- 15 ans) Données issues d'un registre (GIFA : groupe de pharmacovigilance italien chez les sujets âgés) - Objectif : évaluer les relations entre les paramètres cliniques, la prise de médicament à domicile, et le risque d'hospitalisation pour hémorragie GI haute	Hémorragie GI haute : -Diagnostic d'hémorragie de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum, ou ulcère peptique hémorragique, -Hématémèse, méléna, anémie ou choc avec confirmation d'une maladie aiguë œsophago-GI	<table><tr><th colspan="3">OR ajusté associé au risque d'hémorragie GI haute</th></tr><tr><th>Molécule</th><th>Nombre de cas (% effectif)</th><th>OR ajusté</th></tr><tr><td>Piroxicam</td><td>22 (2,3%)</td><td>4,76 [2,98 ; 7,60]</td></tr><tr><td>Indométacine</td><td>10 (1,1%)</td><td>3,12 [1,63 ; 5,38]</td></tr><tr><td>Kétorolac</td><td>15 (1,6%)</td><td>2,45 [1,44 ; 4,15]</td></tr><tr><td>Naproxène</td><td>6 (0,6%)</td><td>2,15 [0,92 ; 4,89]</td></tr><tr><td>Indobufène</td><td>19 (2,0%)</td><td>1,81 [0,62 ; 5,25]</td></tr><tr><td>Diclofénac</td><td>40 (4,3%)</td><td>1,80 [1,29 ; 2,51]</td></tr><tr><td>Nimésulide</td><td>6 (0,6%)</td><td>1,41 [0,61 ; 3,25]</td></tr><tr><td>Tous AINS</td><td>95 (10,1%)</td><td>2,06 [1,65 ; 2,85]</td></tr></table>	OR ajusté associé au risque d'hémorragie GI haute			Molécule	Nombre de cas (% effectif)	OR ajusté	Piroxicam	22 (2,3%)	4,76 [2,98 ; 7,60]	Indométacine	10 (1,1%)	3,12 [1,63 ; 5,38]	Kétorolac	15 (1,6%)	2,45 [1,44 ; 4,15]	Naproxène	6 (0,6%)	2,15 [0,92 ; 4,89]	Indobufène	19 (2,0%)	1,81 [0,62 ; 5,25]	Diclofénac	40 (4,3%)	1,80 [1,29 ; 2,51]	Nimésulide	6 (0,6%)	1,41 [0,61 ; 3,25]	Tous AINS	95 (10,1%)	2,06 [1,65 ; 2,85]
			OR ajusté associé au risque d'hémorragie GI haute																														
			Molécule	Nombre de cas (% effectif)	OR ajusté																												
			Piroxicam	22 (2,3%)	4,76 [2,98 ; 7,60]																												
			Indométacine	10 (1,1%)	3,12 [1,63 ; 5,38]																												
			Kétorolac	15 (1,6%)	2,45 [1,44 ; 4,15]																												
			Naproxène	6 (0,6%)	2,15 [0,92 ; 4,89]																												
			Indobufène	19 (2,0%)	1,81 [0,62 ; 5,25]																												
			Diclofénac	40 (4,3%)	1,80 [1,29 ; 2,51]																												
			Nimésulide	6 (0,6%)	1,41 [0,61 ; 3,25]																												
Tous AINS	95 (10,1%)	2,06 [1,65 ; 2,85]																															
Mellmjaer (2002)	- Etude de cohorte historique - 156.138 exposés aux AINS - Objectif : évaluer l'association et l'excès de risque d'hémorragie GI haute associé aux AINS, en comparant la fréquence de survenue d'hémorragie dans la population étudiée (O) à celle attendue dans la population générale (E), par le calcul d'un ratio O/E.	Hémorragie GI haute : œsophagite, gastrite, ulcère gastrique, duodénal, gastro-duodénal ou gastro-jéjunal hématomèse, méléna, ou hémorragie GI non précisées	<table><tr><th colspan="3">Ratio O/E du risque d'hémorragie GI haute</th></tr><tr><th></th><th>Nombre de cas observés</th><th>O/E</th></tr><tr><td>Kétoprofène</td><td>42</td><td>6,30 [4,5 ; 8,5]</td></tr><tr><td>Piroxicam</td><td>28</td><td>5,00 [3,3 ; 7,2]</td></tr><tr><td>Diclofénac</td><td>43</td><td>4,87 [3,5 ; 6,6]</td></tr><tr><td>Indométacine</td><td>33</td><td>4,28 [2,9 ; 6,0]</td></tr><tr><td>Naproxène</td><td>35</td><td>3,03 [2,1 ; 4,2]</td></tr><tr><td>Ibuprofène</td><td>112</td><td>2,41 [2,0 ; 2,9]</td></tr></table>	Ratio O/E du risque d'hémorragie GI haute				Nombre de cas observés	O/E	Kétoprofène	42	6,30 [4,5 ; 8,5]	Piroxicam	28	5,00 [3,3 ; 7,2]	Diclofénac	43	4,87 [3,5 ; 6,6]	Indométacine	33	4,28 [2,9 ; 6,0]	Naproxène	35	3,03 [2,1 ; 4,2]	Ibuprofène	112	2,41 [2,0 ; 2,9]						
			Ratio O/E du risque d'hémorragie GI haute																														
				Nombre de cas observés	O/E																												
			Kétoprofène	42	6,30 [4,5 ; 8,5]																												
			Piroxicam	28	5,00 [3,3 ; 7,2]																												
			Diclofénac	43	4,87 [3,5 ; 6,6]																												
			Indométacine	33	4,28 [2,9 ; 6,0]																												
			Naproxène	35	3,03 [2,1 ; 4,2]																												
			Ibuprofène	112	2,41 [2,0 ; 2,9]																												

Tableau 3 (suite) :

Réf	Type d'étude	Effet étudié	Résultats																																																												
Laporte, (2004)	- Etude cas-témoin (1998-2001) - 2.813 cas, 7.193 témoins hospitaliers - Objectif : évaluer le risque d'hémorragie GI haute associé à l'utilisation d'antalgiques et d'AINS, avec une attention particulière pour les nouvelles molécules	Hémorragie GI haute : tous les cas admis avec un diagnostic d'hémorragie GI haute aigue provenant d'un ulcère gastrique ou duodénal, d'une lésion aigue de la muqueuse gastrique, d'une duodénite érosive, ou de lésions mixtes.	<table><tr><th colspan="4">OR associé au risque d'hémorragie GI haute</th></tr><tr><th></th><th>cas</th><th>témoins</th><th>OR</th></tr><tr><td>Kétorolac</td><td>33</td><td>6</td><td>24,7 [8,0 ; 77,0]</td></tr><tr><td>Piroxicam</td><td>119</td><td>40</td><td>15,5 [10,0 ; 24,2]</td></tr><tr><td>Kétoprofène</td><td>16</td><td>9</td><td>10,0 [3,9 ; 25,8]</td></tr><tr><td>Indométacine</td><td>29</td><td>16</td><td>10,0 [4,4 ; 22,6]</td></tr><tr><td>Naproxène</td><td>52</td><td>27</td><td>10,0 [5,7 ; 17,6]</td></tr><tr><td>Aspirine</td><td>591</td><td>403</td><td>8,0 [6,7 ; 9,6]</td></tr><tr><td>Rofécoxib</td><td>10</td><td>10</td><td>7,2 [2,3 ; 23,0]</td></tr><tr><td>Méloxicam</td><td>14</td><td>11</td><td>5,7 [2,2 ; 15,0]</td></tr><tr><td>Dexkétoprofène</td><td>16</td><td>8</td><td>4,9 [1,7 ; 13,9]</td></tr><tr><td>Diclofénac</td><td>100</td><td>98</td><td>3,7 [2,6 ; 5,4]</td></tr><tr><td>Nimésulide</td><td>48</td><td>46</td><td>3,2 [1,9 ; 5,6]</td></tr><tr><td>Ibuprofène</td><td>60</td><td>58</td><td>3,1 [2,0 ; 4,9]</td></tr><tr><td>Acéclofénac</td><td>15</td><td>30</td><td>1,4 [0,6 ; 3,3]</td></tr></table>	OR associé au risque d'hémorragie GI haute					cas	témoins	OR	Kétorolac	33	6	24,7 [8,0 ; 77,0]	Piroxicam	119	40	15,5 [10,0 ; 24,2]	Kétoprofène	16	9	10,0 [3,9 ; 25,8]	Indométacine	29	16	10,0 [4,4 ; 22,6]	Naproxène	52	27	10,0 [5,7 ; 17,6]	Aspirine	591	403	8,0 [6,7 ; 9,6]	Rofécoxib	10	10	7,2 [2,3 ; 23,0]	Méloxicam	14	11	5,7 [2,2 ; 15,0]	Dexkétoprofène	16	8	4,9 [1,7 ; 13,9]	Diclofénac	100	98	3,7 [2,6 ; 5,4]	Nimésulide	48	46	3,2 [1,9 ; 5,6]	Ibuprofène	60	58	3,1 [2,0 ; 4,9]	Acéclofénac	15	30	1,4 [0,6 ; 3,3]
			OR associé au risque d'hémorragie GI haute																																																												
				cas	témoins	OR																																																									
			Kétorolac	33	6	24,7 [8,0 ; 77,0]																																																									
			Piroxicam	119	40	15,5 [10,0 ; 24,2]																																																									
			Kétoprofène	16	9	10,0 [3,9 ; 25,8]																																																									
			Indométacine	29	16	10,0 [4,4 ; 22,6]																																																									
			Naproxène	52	27	10,0 [5,7 ; 17,6]																																																									
			Aspirine	591	403	8,0 [6,7 ; 9,6]																																																									
			Rofécoxib	10	10	7,2 [2,3 ; 23,0]																																																									
			Méloxicam	14	11	5,7 [2,2 ; 15,0]																																																									
			Dexkétoprofène	16	8	4,9 [1,7 ; 13,9]																																																									
			Diclofénac	100	98	3,7 [2,6 ; 5,4]																																																									
			Nimésulide	48	46	3,2 [1,9 ; 5,6]																																																									
			Ibuprofène	60	58	3,1 [2,0 ; 4,9]																																																									
Acéclofénac	15	30	1,4 [0,6 ; 3,3]																																																												
Lanas (2003)	- Etude cas-témoin (1995-1998) - 1.122 cas, 2.231 témoins (population générale et hôpital) - Objectif principal : évaluer l'effet des vasodilatateurs nitrés sur le risque d'hémorragie GI haute, associé aux AINS et à l'aspirine à faible dose	Hémorragie GI haute : tous les patients admis à l'hôpital pour saignement d'une lésion peptique (incluant les ulcères, les érosions et les lésions muqueuses aigues)	<table><tr><th colspan="5">OR associé au risque d'hémorragie GI haute</th></tr><tr><th></th><th>cas</th><th>Témoins</th><th>OR brut</th><th>OR ajusté sur les facteurs de risque</th></tr><tr><td>Kétorolac</td><td>12</td><td>1</td><td>24,1 [3,1 ; 185,6]</td><td>56,7 [7,2 ; 444]</td></tr><tr><td>Piroxicam</td><td>51</td><td>11</td><td>9,6 [4,9 ; 18,5]</td><td>18,5 [9,2 ; 36,9]</td></tr><tr><td>Aspirine</td><td>323</td><td>248</td><td>3,2 [2,7 ; 3,8]</td><td>6,6 [5,2 ; 8,2]</td></tr><tr><td>Naproxène</td><td>21</td><td>16</td><td>2,6 [1,3 ; 5,1]</td><td>5,3 [2,6 ; 10,8]</td></tr><tr><td>Diclofénac</td><td>40</td><td>35</td><td>2,3 [1,4 ; 3,6]</td><td>5,1 [3,1 ; 8,4]</td></tr><tr><td>Paracétamol</td><td>39</td><td>101</td><td>0,75 [0,52 ; 1,10]</td><td>0,6 [0,4 ; 1,0]</td></tr></table>	OR associé au risque d'hémorragie GI haute						cas	Témoins	OR brut	OR ajusté sur les facteurs de risque	Kétorolac	12	1	24,1 [3,1 ; 185,6]	56,7 [7,2 ; 444]	Piroxicam	51	11	9,6 [4,9 ; 18,5]	18,5 [9,2 ; 36,9]	Aspirine	323	248	3,2 [2,7 ; 3,8]	6,6 [5,2 ; 8,2]	Naproxène	21	16	2,6 [1,3 ; 5,1]	5,3 [2,6 ; 10,8]	Diclofénac	40	35	2,3 [1,4 ; 3,6]	5,1 [3,1 ; 8,4]	Paracétamol	39	101	0,75 [0,52 ; 1,10]	0,6 [0,4 ; 1,0]																				
			OR associé au risque d'hémorragie GI haute																																																												
				cas	Témoins	OR brut	OR ajusté sur les facteurs de risque																																																								
			Kétorolac	12	1	24,1 [3,1 ; 185,6]	56,7 [7,2 ; 444]																																																								
			Piroxicam	51	11	9,6 [4,9 ; 18,5]	18,5 [9,2 ; 36,9]																																																								
			Aspirine	323	248	3,2 [2,7 ; 3,8]	6,6 [5,2 ; 8,2]																																																								
			Naproxène	21	16	2,6 [1,3 ; 5,1]	5,3 [2,6 ; 10,8]																																																								
			Diclofénac	40	35	2,3 [1,4 ; 3,6]	5,1 [3,1 ; 8,4]																																																								
			Paracétamol	39	101	0,75 [0,52 ; 1,10]	0,6 [0,4 ; 1,0]																																																								

Tableau 3 (suite) :

Réf	Type d'étude	Effet étudié	Résultats																																																				
Lanas (2006)	- Etude cas-témoin (2001-2004) - 2.777 cas, 5.532 témoins hospitaliers - Objectif : quantifier le risque d'hémorragie GI haute associé au traitement par coxib dans leur utilisation en pratique courante. Objectifs secondaires : quantifier et comparer les risques d'hémorragie GI haute avec les AINS traditionnels, l'aspirine, les anti-agrégants plaquettaires et les anticoagulants.	Hémorragie GI haute : patient hospitalisé suite à un saignement GI (hématémèse ou méléna), confirmé par une endoscopie montrant une lésion ulcéreuse peptique.	<table><tr><th colspan="4">OR associé au risque d'hémorragie GI haute</th></tr><tr><th></th><th>cas</th><th>témoins</th><th>OR ajusté sur les facteurs de risque</th></tr><tr><td>Non-utilisateurs d'AINS</td><td>2017</td><td>4693</td><td>Référence</td></tr><tr><td>Kétorolac</td><td>24</td><td>7</td><td>14,4 [5,2 ; 39,9]</td></tr><tr><td>Piroxicam</td><td>98</td><td>32</td><td>12,6 [7,8 ; 20,3]</td></tr><tr><td>Méloxicam</td><td>20</td><td>13</td><td>9,8 [4,0 ; 23,8]</td></tr><tr><td>Indométacine</td><td>20</td><td>14</td><td>9,0 [3,9 ; 20,7]</td></tr><tr><td>Kétoprofène</td><td>14</td><td>5</td><td>8,6 [2,5 ; 29,2]</td></tr><tr><td>Lormoxicam</td><td>9</td><td>6</td><td>7,7 [2,4 ; 24,4]</td></tr><tr><td>Naproxène</td><td>80</td><td>46</td><td>7,3 [4,7 ; 11,4]</td></tr><tr><td>Ibuprofène</td><td>174</td><td>162</td><td>4,1 [3,1 ; 5,3]</td></tr><tr><td>Diclofénac</td><td>126</td><td>140</td><td>3,1 [2,3 ; 4,2]</td></tr><tr><td>Aceclofénac</td><td>31</td><td>52</td><td>2,6 [1,5 ; 4,6]</td></tr></table>	OR associé au risque d'hémorragie GI haute					cas	témoins	OR ajusté sur les facteurs de risque	Non-utilisateurs d'AINS	2017	4693	Référence	Kétorolac	24	7	14,4 [5,2 ; 39,9]	Piroxicam	98	32	12,6 [7,8 ; 20,3]	Méloxicam	20	13	9,8 [4,0 ; 23,8]	Indométacine	20	14	9,0 [3,9 ; 20,7]	Kétoprofène	14	5	8,6 [2,5 ; 29,2]	Lormoxicam	9	6	7,7 [2,4 ; 24,4]	Naproxène	80	46	7,3 [4,7 ; 11,4]	Ibuprofène	174	162	4,1 [3,1 ; 5,3]	Diclofénac	126	140	3,1 [2,3 ; 4,2]	Aceclofénac	31	52	2,6 [1,5 ; 4,6]
			OR associé au risque d'hémorragie GI haute																																																				
				cas	témoins	OR ajusté sur les facteurs de risque																																																	
			Non-utilisateurs d'AINS	2017	4693	Référence																																																	
			Kétorolac	24	7	14,4 [5,2 ; 39,9]																																																	
			Piroxicam	98	32	12,6 [7,8 ; 20,3]																																																	
			Méloxicam	20	13	9,8 [4,0 ; 23,8]																																																	
			Indométacine	20	14	9,0 [3,9 ; 20,7]																																																	
			Kétoprofène	14	5	8,6 [2,5 ; 29,2]																																																	
			Lormoxicam	9	6	7,7 [2,4 ; 24,4]																																																	
			Naproxène	80	46	7,3 [4,7 ; 11,4]																																																	
			Ibuprofène	174	162	4,1 [3,1 ; 5,3]																																																	
			Diclofénac	126	140	3,1 [2,3 ; 4,2]																																																	
			Aceclofénac	31	52	2,6 [1,5 ; 4,6]																																																	