

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 février 2014

VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 359 411 2 1)

Laboratoire NOVARTIS SANTE FAMILIALE SAS

DCI	diclofénac potassique
Code ATC (2012)	N02BG (Autres analgésiques et antipyrétiques)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu de l'ensemble des médicaments à base de diclofénac administrés par voie systémique à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. »

SMR	Le service médical rendu par cette spécialité dans ses indications reste important. Il est <u>insuffisant</u> dans la sous-population des patients présentant des facteurs de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte-tenu : - des nouvelles données sur la tolérance cardio-vasculaire du diclofénac administré par voie systémique établissant le risque cardiovasculaire du diclofénac comme étant du même ordre que celui qui avait été observé avec les coxibs, lorsque ce traitement est prescrit au long cours, à dose maximale, et en particulier chez les patients à risque cardiovasculaire, - de l'existence d'autres comparateurs de la même classe thérapeutique pour lesquels il n'a pas été émis d'alerte similaire en termes de tolérance cardio-vasculaire, la Commission estime que le diclofénac n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des pathologies relevant d'un traitement par AINS des patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (notamment hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée, dyslipidémie, diabète traité ou non traité, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans).

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM (procédure nationale) : 05/02/2001
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation 5 février 2014

01 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

La Commission de la transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie.

Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R.161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, les avis de la CT précisent le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.

Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique des données scientifiques disponibles selon les bases de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et l'avis d'experts, conformément aux indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

01.1 Historique et contexte de la réévaluation

En 2002, de nouvelles données de tolérance avaient amené la France à déclencher une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des coxibs au niveau européen. En 2004, l'évaluation par l'EMA de la tolérance cardiovasculaire des inhibiteurs de la cyclooxygénase 2 (Coxibs) avait conclu que la classe des coxibs pouvait présenter un risque plus élevé d'événement thrombotique par rapport au placebo et à certains AINS, pouvant être lié à la dose et à la durée. En France, le premier coxib, commercialisé en avril 2000, le rofécoxib (Vioxx), a été retiré du marché en 2004 en raison d'une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires en cas de traitement prolongé. Cette évaluation a ensuite été étendue aux AINS. En 2005, les conclusions stipulaient que l'effet rénal des AINS était susceptible d'avoir un impact négatif au long cours sur le plan cardiovasculaire. En 2006, il était évoqué la possibilité d'une faible augmentation du risque absolu d'événements thrombotiques (ET) en cas d'utilisation au long cours et à dose élevée des AINS.

Les données disponibles suggéraient que le diclofénac (150 mg/jour) était, parmi les AINS, associé au risque le plus élevé d'ET, du même ordre que celui des coxibs, et pouvait être associé à un risque augmenté d'événement thrombotique artériel (infarctus du myocarde). Le risque d'ET avait été ajouté au RCP de tous les AINS.

A la demande de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), la Commission Européenne a financé un projet de recherche épidémiologique indépendant nommé projet SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs)¹ reposant sur 12 groupes de recherche répartis dans 7 pays européens. Ce projet se fonde sur une revue de méta-analyses publiées et a été réalisé entre 2008 et 2012 : il avait pour objectif principal l'évaluation des risques cardiovasculaires et gastro-intestinaux associés à l'utilisation des AINS et plus spécifiquement des coxibs.

Depuis 2006, de nouvelles études publiées et les résultats du projet indépendant SOS ont été examinés par le CHMP. Malgré les différences méthodologiques des études, les données sont convergentes et mettent en évidence pour le diclofénac un risque du même ordre que les coxibs. Le risque apparaît à une dose supérieure à 75 mg/jour. Les études n'ont pas porté sur le diclofénac par voie topique ; il avait été estimé que l'exposition systémique faible par cette voie induisait un risque minime.

Suite aux conclusions du CHMP², en octobre 2012 le Comité d'Evaluation du risque en Pharmacovigilance (ou PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a requis une revue des données du diclofénac à usage systémique à la demande des autorités de santé britanniques, en application de l'article 31 de la Directive 2001/83/EU.

En juin 2013, le PRAC³ a émis les conclusions suivantes :

- En ce qui concerne les risques thrombotiques artériels du diclofénac, les données disponibles à ce jour, issues d'essais cliniques randomisés, d'études observationnelles et d'études épidémiologiques individuelles, y compris une méta-analyse de ces études, permettent de conclure que le diclofénac est associé à des risques cardiovasculaires accrus. Ces risques sont similaires à ceux des inhibiteurs de la Cox-2.
- Les médicaments contenant du diclofénac sont efficaces dans leurs indications approuvées.
- Au vu des données de sécurité actuellement disponibles, pour maintenir un rapport bénéfice/risque favorable, les médicaments contenant du diclofénac doivent être contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée (stades II-IV de la classification de la NYHA), de cardiopathie ischémique, de maladie artérielle périphérique et/ou de maladie cérébrovasculaire.
- Les patients qui présentent certains facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent prendre du diclofénac qu'après un examen minutieux.
- Une communication directe reprenant ces éléments auprès des professionnels de santé est nécessaire.

Les conclusions du PRAC ont été entérinées par le Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human (CMDh) de l'EMA le 28 juin 2013⁴. Le CMDh en accord avec le PRAC souligne que, bien que le bénéfice de l'utilisation systémique du diclofénac continue de dépasser ses risques, des précautions similaires à celles des inhibiteurs des COX2 doivent être appliquées. Une décision de la Commission Européenne a été rendue le 25 septembre 2013.

En août 2013, l'ANSM a mis en place des restrictions d'utilisation des médicaments à usage systémique contenant du diclofénac. Le diclofénac est désormais contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée (stades II-IV de la classification de la NYHA), de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale. Le traitement par diclofénac ne doit être instauré qu'après une évaluation attentive chez les patients

¹ Projet mené par l'université ERASMUS de Rotterdam

² European Medicines Agency. Assessment report for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. 18 October 2012. EMA/653433/2012

³ European Medicines Agency. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. 14 June 2013. EMA/353084/2013.

⁴ European Medicines Agency. New safety advice for diclofenac – CMDh endorses PRAC recommendation. 28 June 2013. EMA/380947/2013

présentant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme). La dose efficace de diclofénac la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire au contrôle des symptômes des patients doit être utilisée.

Dans ce contexte, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu des spécialités à base de diclofénac administrées par voie systémique⁵.

Les spécialités concernées sont :

ARTOTEC 50 mg/0,2 mg, comprimé, (B/30)

ARTOTEC 75 mg/0,2 mg, comprimé, (B/20)

FLECTOR 50 mg, Granulés pour solution buvable en sachet-dose, (B/21)

VOLTARENDOLO 12,5 mg (Ex VOLTADOL), comprimé enrobé, (B/30)*

VOLTARENE 25 mg, comprimé enrobé gastro-résistant (B/30)*

VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant (B/30)*

VOLTARENE LP 75 mg, comprimé enrobé à libération prolongée (B/30)

VOLTARENE LP 100 mg, comprimé enrobé à libération prolongée (B/15)

VOLTARENE 25 mg, suppositoire (B/10)

VOLTARENE 100 mg, suppositoire (B/10)

VOLTARENE 75 mg/3 ml, solution injectable (B/2)

**ces spécialités sont génériques*

Les informations administratives et réglementaires des spécialités à base de diclofénac administrées par voie systémique concernées par la réévaluation figurent dans le tableau 1.

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides aryl carboxyliques. Il s'agit d'un AINS non sélectif aux propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire, d'inhibition de courte durée des fonction plaquettaires. Ces propriétés sont liées à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Les spécialités concernées par la réévaluation sont indiquées pour soulager la douleur de différentes intensités et l'inflammation dans un large éventail de troubles, notamment les troubles arthritiques (par exemple l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la spondylarthrite ankylosante et la goutte aiguë), les troubles musculo-squelettiques aigus (telle que la périarthrite, la tendinite, la ténosynovite et la bursite) et d'autres pathologies douloureuses résultant d'un traumatisme (par exemple cas de fractures, douleurs lombaires, entorses, luxations, chirurgie orthopédique, dentaire et autres chirurgies mineures) ainsi que dans le traitement des dysménorrhées essentielles après bilan étiologique.

⁵ Il est à noter que l'acéclofénac (commercialisé sous le nom de marque CARTREX 100 mg, comprimé) n'a pas été inclus dans cette réévaluation. En effet, selon le RCP : « environ deux tiers de la dose administrée sont excrétés par voie urinaire, essentiellement sous forme d'hydroxymétabolites. Après prise orale unique, seulement 1 % est excrété sous forme inchangée. L'acéclofénac est probablement métabolisé par l'intermédiaire du CYP2C9 en son principal métabolite 4'-OH-acéclofénac, dont l'activité clinique est probablement négligeable. Parmi tous les métabolites, ont été décelés le diclofénac et le 4' -OH-diclofénac». Dans son analyse d'octobre 2012, le CHMP mentionne l'acéclofénac: « For aceclofenac, dexibuprofen, ketoprofen, ketorolac, lornoxicam, nimesulide and tenoxicam results were presented only for the two Italian databases..... Of these drugs ketorolac was the only one for which very high risks were seen »

Tableau 1 : spécialités à base de diclofénac administrées par voie systémique

Spécialité	Indications	Posologie	Conditions de prescription	Date AMM (procédure)	Liste
ARTOTEC 50 mg/0,2 mg, Comprimé, Boîte de 20 PFIZER	Traitement symptomatique des affections rhumatismales chez les patients à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS), pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.	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. 1 comprimé, 2 à 3 fois par jour. La dose quotidienne maximale de 150 mg de diclofénac ne doit pas être dépassée.	Liste I	03/08/1993 (nationale)	Séc. Soc. (15%) Coll.
ARTOTEC 75 mg/0,2 mg, Comprimé, Boîte de 20 PFIZER	Traitement symptomatique des poussées aiguës des affections rhumatismales chez les patients à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS), pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.	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. 1 comprimé, 2 à 3 fois par jour. La dose quotidienne maximale de 150 mg de diclofénac ne doit pas être dépassée.	Liste I	22/11/1999 (nationale)	Séc. Soc. (15%) Coll.
FLECTOR 50 mg, Granulés pour solution buvable en sachet-dose, Boîte de 21 GENEVRIER	Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, 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 (plus de 15 ans) au traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des : rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, arthrites microcristallines, arthroses, lombalgies, radiculalgies.	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. 150 mg/jour (1 sachet 3 fois par jour)	Liste II	08/11/1999 (nationale)	Séc. Soc. (65%) Coll.

Spécialité	Indications	Posologie	Conditions de prescription	Date AMM (procédure)	Liste
VOLTARENE 25 mg, Comprimé enrobé gastro-résistant, boîte de 30 NOVARTIS PHARMA SAS	Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, 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. Chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, elles sont limitées au: Traitement symptomatique au long cours: - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger -Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes. Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de: -rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses aiguës, tendinites, bursites), - arthrites microcristallines, - arthroses, - lombalgies, radiculalgies sévères. Traitement des dysménorrhées essentielles, après bilan étiologique. Chez l'enfant à partir de 6 ans, l'indication est limitée aux rhumatismes inflammatoires infantiles.	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. Adulte Rhumatologie : Traitement des poussées aiguës : 150 mg pendant 7 jours maximum, soit 2 comprimés à 25 mg 3 fois par jour pendant 7 jours. En cas de crise aiguë, il est conseillé de prendre les comprimés avant le repas. Traitement d'entretien (ou d'emblée chez certains malades) : 75 à 100 mg par jour, soit 3 à 4 comprimés à 25 mg par jour en 2 ou 3 prises. Dysménorrhée essentielle : 100 mg par jour en 2 prises, soit 2 comprimés à 25 mg matin et soir. Enfant à partir de 6 ans : Rhumatismes inflammatoires : 2 à 3 mg/kg/jour, à répartir en 2 ou 3 prises, soit à titre indicatif : jusqu'à 25 kg (soit environ 8 ans) : 1 comprimé à 25 mg 2 fois par jour, soit 50 mg par jour ; - de 25 à 30 kg (soit environ de 8 à 10 ans) : 1 comprimé à 25 mg 2 à 3 fois par jour, soit 50 à 75 mg par jour ; - de 30 à 35 kg (soit environ de 10 à 12 ans) : 1 comprimé à 25 mg 3 fois par jour à 2 comprimés à 25 mg 2 fois par jour, soit 75 à 100 mg par jour ; - de 35 à 50 kg (soit environ de 12 à 15 ans) : 2 comprimés à 25 mg 2 à 3 fois par jour, soit	Liste II	08/12/1997 (nationale)	Séc. Soc. (65%) Coll.

Spécialité	Indications	Posologie	Conditions de prescription	Date AMM (procédure)	Liste
		100 à 150 mg par jour. La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.			
VOLTARENE 50 mg, Comprimé enrobé gastro-résistant, boîte de 30 NOVARTIS PHARMA SAS	Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, 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. Chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, elles sont limitées au: Traitement symptomatique au long cours: -des rhumatismes inflammatoire chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger -Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes. Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de: -rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses aiguës, tendinites, bursites), - arthrites microcristallines, - arthroses, - lombalgies, radiculalgies sévères. Traitement des dysménorrhées essentielles, après bilan étiologique. Chez l'enfant à partir de 35 kg (soit environ 12 ans), l'indication est limitée aux rhumatismes inflammatoires infantiles.	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. Adulte Rhumatologie : Traitement des poussées aiguës : 150 mg pendant 7 jours maximum, soit 1 comprimé à 50 mg 3 fois par jour pendant 7 jours. En cas de crise aiguë, il est conseillé de prendre les comprimés avant le repas. Traitement d'entretien (ou d'emblée chez certains malades) : 75 à 100 mg par jour, soit 3 comprimés à 25 mg par jour à 2 comprimés à 50 mg en 2 ou 3 prises. Dysménorrhée essentielle : 100 mg par jour en 2 prises, soit 1 comprimé à 50 mg matin et soir. Enfant à partir de 35 kg à 50 kg (soit de 12 à 15 ans) : Rhumatismes inflammatoires : 2 à 3 mg/kg/jour, à répartir en 2 ou 3 prises, soit à titre indicatif : 1 comprimé à 50 mg, 2 à 3 fois par jour, soit 100 à 150 mg par jour. La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.	Liste II	10/04/1980 (nationale)	Séc. Soc. (65%) Coll.

Spécialité	Indications	Posologie	Conditions de prescription	Date AMM (procédure)	Liste
VOLTARENE LP 75 mg, Comprimé enrobé à libération prolongée Boîte de 30 NOVARTIS PHARMA SAS	Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, 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 d'entretien des affections rhumatismales chroniques pour lesquelles lors de l'utilisation des formes dosées à 25 mg et 50 mg, la posologie de 75 mg par jour s'est révélée adéquate. Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose.	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. Traitement d'entretien : 1 comprimé à 75 mg par jour. Quand les symptômes sont plus prononcés durant la nuit, il est conseillé de prendre le comprimé le soir. Traitement des poussées aiguës : 1 comprimé à 75 mg matin et soir pendant 7 jours maximum. La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.	Liste II	09/12/1993 (nationale)	Séc. Soc. (65%) Coll.
VOLTARENE LP 100 mg, Comprimé enrobé à libération prolongée Boîte de 15 NOVARTIS PHARMA SAS	Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, 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 d'entretien des affections rhumatismales chroniques pour lesquelles lors de l'utilisation des formes dosées à 25 mg et 50 mg, la posologie de 100 mg par jour s'est révélée adéquate.	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. 1 comprimé à 100 mg par jour. Quand les symptômes sont plus prononcés durant la nuit, il est conseillé de prendre le comprimé le soir. La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée.	Liste II	11/06/1981 (nationale)	Séc. Soc. (65%) Coll.
VOLTARENE 25 mg, Suppositoire, Boîte de 10	Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament	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	Liste II	15/12/1978 (nationale)	Séc. Soc. (30%) Coll.

Spécialité	Indications	Posologie	Conditions de prescription	Date AMM (procédure)	Liste
NOVARTIS PHARMA SAS	donne lieu et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées, chez l'enfant de plus de 16 kg (soit environ 4 ans), aux rhumatismes inflammatoires infantiles.	soulagement des symptômes. 2 à 3 mg/kg par jour, à répartir en 2 ou 3 prises. A titre indicatif, chez l'enfant de 16 à 35 kg, 1 suppositoire à 25 mg, 2 à 3 fois par jour. L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale.			
VOLTARENE 100 mg, Suppositoire, Boîte de 10 NOVARTIS PHARMA SAS	Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, 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. Chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, elles sont limitées au: Traitement symptomatique au long cours: - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger -Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes. Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de: - rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses aiguës, tendinites, bursites), - arthrites microcristallines, - arthroses, - lombalgies, radiculalgies sévères.	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. Traitement d'attaque : 150 mg en 2 prises, soit un suppositoire à 100 mg, à compléter avec une forme orale, Traitement d'entretien (ou d'emblée chez certains malades) : 1 suppositoire à 100 mg par jour le soir au coucher. L'utilisation de la voie rectale doit être la plus courte possible en raison du risque de toxicité locale.	Liste II	29/06/1978 (nationale)	Séc. Soc. (30%) Coll.

Spécialité	Indications	Posologie	Conditions de prescription	Date AMM (procédure)	Liste
VOLTARENE 75 mg/3ml, Solution injectable, Boîte de 2 ampoules NOVARTIS PHARMA SAS	Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, 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 de courte durée des: -rhumatismes inflammatoires en poussée; - lombalgies aiguës; - radiculalgies, - crises de coliques néphrétiques.	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. 1 ampoule à 75 mg par jour en une seule injection. Le traitement peut être complété, si besoin, par un comprimé de diclofénac à 50 mg. La durée du traitement est de 2 à 3 jours (ce délai permettant, si nécessaire, la mise en œuvre du relais thérapeutique par voie orale ou rectale).	Liste II	20/10/1980 (nationale)	Séc. Soc. (30%) Coll.
VOLTARENDOLO 12,5 mg (Ex VOLTADOL), comprimé enrobé, Boîte de 30 NOVARTIS SANTE FAMILIALE SAS	Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.	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. RESERVE A L'ADULTE (plus de 15 ans). 1 comprimé, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures. En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 comprimés par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures. Dans tous les cas, ne pas dépasser 6 comprimés par jour.	Liste II	05/02/2001 (nationale)	Séc. Soc. (65%) Coll.

01.2 Rappel des précédentes évaluations

La dernière évaluation réalisée par la Commission de la transparence figure ci-après.

ARTOTEC 50 mg/0,2 mg, comprimé

ARTOTEC 75 mg/0,2 mg, comprimé

	ARTOTEC 50 mg/0,2 mg, comprimé	ARTOTEC 75 mg/0,2 mg, comprimé
Date de l'avis (motif de la demande)	02/06/2010 (Renouvellement)	
Indications	Traitement symptomatique des affections rhumatismales chez les patients à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS), pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.	Traitement symptomatique des poussées aiguës des affections rhumatismales chez les patients à risque (notamment âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS), pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.
SMR	Dans l'attente de données complémentaires, la Commission de la transparence maintient le SMR faible des spécialités ARTOTEC.	
ASMR	-	

FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose

Date de l'avis (motif de la demande)	16 juin 2010 (Renouvellement)
Indications	Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du diclofénac, 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 (plus de 15 ans) au traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des : - rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulothoraciques, tendinites, bursites, - arthrites microcristallines, - arthroses, - lombalgies, - radiculalgies.
SMR	Conformément aux avis rendus pour les spécialités de la même classe, le SMR par cette spécialité reste important dans les indications : - arthrites microcristallines, - arthroses, - radiculalgies. Le SMR par cette spécialité reste modéré dans les indications : - rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulothoraciques, tendinites, bursites, - lombalgies.
ASMR	-

VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé

Date de l'avis (motif de la demande)	01/03/2006 (Renouvellement)
Indications	Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles
SMR	La douleur et les états fébriles entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique. Elle peut être employée en première ou deuxième intention. Les effets indésirables sont principalement des troubles gastro-intestinaux, de réactions d'hypersensibilité, des effets sur le système nerveux central, des réactions cutanées des manifestations rénales. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen dans le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Le service médical rendu est important dans cette indication.
ASMR	-

VOLTARENE 25 mg, comprimé enrobé gastro-résistant (B/30)**VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant (B/30)****VOLTARENE LP 75 mg, comprimé enrobé à libération prolongée (B/30)****VOLTARENE LP 100 mg, comprimé enrobé à libération prolongée (B/15)****VOLTARENE 25 mg, suppositoire (B/10)****VOLTARENE 100 mg, suppositoire (B/10)****VOLTARENE 75 mg/3 ml, solution injectable (B/2)**

Date de l'avis (motif de la demande)	05/01/2011 (Renouvellement)
Indications	<u>VOLTARENE 25 mg, comprimé enrobé gastro-résistant, VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant :</u> Chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, elles sont limitées au : -Traitement symptomatique au long cours : des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger -Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, de certaines arthroses douloureuses et invalidantes. -Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de : rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses aiguës, tendinites, bursites), arthrites microcristallines, arthroses, lombalgies, radiculalgies sévères. -Traitement des dysménorrhées essentielles, après bilan étiologique. Chez l'enfant, l'indication est limitée aux rhumatismes inflammatoires infantiles : à partir de 6 ans, pour la forme comprimé à 25 mg, à partir de 35 kg (soit environ 12 ans), pour la forme comprimé à 50 mg. <u>VOLTARENE LP 75 mg, comprimé enrobé à libération prolongée et VOLTARENE LP 100 mg, comprimé enrobé à libération prolongée :</u> Elles sont limitées, chez l'adulte et à l'enfant à partir de 15 ans, au : -Traitement d'entretien des affections rhumatismales chroniques pour lesquelles, lors de l'utilisation des formes dosées à 25 mg et 50 mg, la posologie de 75 mg ou 100 mg par jour s'est révélée adéquate. -Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës d'arthrose (uniquement la forme à 75 mg).

	<u>VOLTARENE 100 mg, suppositoire :</u> « Chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, elles sont limitées au : • Traitement symptomatique au long cours : - des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés tels que le syndrome de Fiessinger -Leroy-Reiter et rhumatisme psoriasique, - de certaines arthroses douloureuses et invalidantes. • Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de : - rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses aiguës, tendinites, bursites), - arthrites microcristallines, - arthroses, - lombalgies, radiculalgies sévères. » <u>VOLTARENE Enfant, suppositoire :</u> Elles sont limitées, chez l'enfant de plus de 16 kg (soit environ 4 ans), aux rhumatismes inflammatoires infantiles. <u>VOLTARENE 75 mg/3 ml, solution injectable :</u> Elles sont limitées, chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans, au traitement symptomatique de courte durée des : rhumatismes inflammatoires en poussée, lombalgies aiguës, radiculalgies, crises de coliques néphrétiques.
SMR	<u>Formes orales :</u> Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'ensemble des indications, excepté les rhumatismes abarticulaires et les lombalgies où il reste modéré. <u>Formes rectales :</u> Le service médical rendu reste modéré. <u>Forme injectable :</u> Le service médical rendu par cette spécialité reste modéré dans l'ensemble de ses indications, excepté les coliques néphrétiques où il reste important.
ASMR	-

01.3 Informations sur le médicament au niveau international

AMM (Pays)	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Indication prise en charge
ARTOTEC 50 mg/0,2 mg : Espagne, Royaume-Uni, Italie ARTOTEC 75 mg/0,2 mg : Allemagne, Royaume-Uni, Italie	Oui : ARTOTEC 50 mg/0,2 mg : Espagne, Royaume-Uni, Italie ARTOTEC 75 mg/0,2 mg : Royaume-Uni, Italie	
FLECTOR 50 mg : Disponible aux dosages 25 mg et 50 mg dans 13 pays : République Tchèque, Hongrie, Italie, Liban, Slovaquie, Suisse, Argentine, Equateur, Mexique, Paraguay, Uruguay, Honduras, République Dominicaine	Oui : Slovaquie	Idem à la France
VOLTARENDOLO 12,5 mg , comprimé enrobé Allemagne, Bulgarie, Chypre, Danemark, Estonie, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Lettonie, Lituanie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovénie, Suède	Oui : Allemagne, Grèce, Irlande Non : Bulgarie (OTC), Danemark, Estonie, Hongrie, Islande, Lettonie, Lituanie, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Tchèque, Slovénie (non commercialisé), Suède (non commercialisé)	Allemagne : Chez les enfants jusqu'à 12 ans ou chez les enfants jusqu'à 18 ans si ils souffrent d'un trouble du développement Grèce : Mal de dos, douleur dentaire, dysménorrhée, mal de tête, douleur articulaire, douleur musculaire, douleur rhumatismale Irlande : Douleur dentaire, mal de tête, douleur musculaire, règles douloureuses, réduction de la fièvre, soulagement des conditions douloureuses, rhumes, soulagement des symptômes grippaux, douleur rhumatismale Royaume-Uni : Mal de dos, douleur dentaire, mal de tête, douleur musculaire, règles douloureuses, réduction de la fièvre, rhumes, soulagement des symptômes grippaux, douleur rhumatismale
VOLTARENE Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Espagne, Etats-Unis, Canada, Suisse	Oui : Royaume-Uni, Espagne, Canada Non : Etats-Unis, Suisse, Allemagne, Italie	N/A

02 RECHERCHE DOCUMENTAIRE

02.1 Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des éléments cliniques permettant de procéder à la réévaluation du SMR des spécialités à base de diclofénac administrées par voie systémique.

✓ **ARTOTEC 50 mg/0,2 mg, ARTOTEC 75 mg/0,2 mg, comprimé**

Le laboratoire a présenté :

- des données comparatives concernant l'efficacité du misoprostol dans la prévention de la toxicité gastro-intestinale induite par les AINS (une méta-analyse⁶, 4 études cliniques anciennes^{7,8,9,10}) dont les résultats ne sont pas présentés dans le présent rapport car ne portant pas spécifiquement sur le diclofénac.
- une étude clinique¹¹ d'efficacité et de tolérance du diclofénac versus le diclofénac associé au misoprostol dans la polyarthrite rhumatoïde dont les résultats ne sont pas pris en compte pour le présent rapport dans la mesure où l'objectif visait à évaluer l'intérêt sur le plan gastroduodénal de l'ajout du misoprostol.

✓ **FLECTOR 50 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose**

Le laboratoire a présenté :

- 2 études du dossier d'AMM (Dreiser 1995, Treves 1989),
- un résumé de 9 études publiées entre 1988 et 1991 issues du dossier d'AMM,
- 2 études cliniques ouvertes, non contrôlées, non publiées (Murena 1986-1987),
- 2 publications^{12,13}.

Ces données, déjà évaluées par la Commission de la transparence, ne sont pas à nouveau exposées dans le présent rapport.

⁶ Rostom A et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. The Cochrane library 2011.

⁷ Siverstein Fred E. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med, 1995;123:241-249.

⁸ Graham David Y et al. Prevention of NSAID induced gastric ulcer with misoprostol : multicentre, double blind, placebo-controlled trial. The lancet, December 3, 1988

⁹ Jeffrey B. Raskin et al. Misoprostol Dosage in the prevention of nonsteroidal anti inflammatory drug induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. Ann Intern Med. 1995 ;123 :344-350.

¹⁰ Agrawal Naurang M et al. Misoprostol coadministered with Diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. A one-year study. Digestive Diseases and Sciences. Vol 40, n°5, May 1995.

¹¹ W. Verdickt et al. A Double-blind Comparison of the gastroduodenal Safety and Efficacy of Diclofenac and a fixed dose combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of rheumatoid arthritis. Scand J Scand J Rheumatol. 1992; 21:85-91.

¹² Pertuiset E. Intérêt de l'utilisation d'un nouveau sel de diclofénac, le diclofénac hydroxyéthylpyrrolidine, dans le traitement par voie orale des pathologies lombaires aiguës Rev Rhum 2001;68(Suppl 2) :31-9.

¹³ Vecsei L et al. Diclofenac epolamine is effective in the treatment of acute migraine attacks. A randomized, crossover, double blind, placebo-controlled, clinical study. Cephalalgia 2007;27:29-34.

✓ **VOLTARENDOLO 12,5 mg, comprimé enrobé**

Le laboratoire a présenté :

- les données d'efficacité et de tolérance du diclofénac de 3 études dans différents modèles de douleur^{14,15,16}
- 2 études dans les états fébriles^{17,18}.

Toutes ces études comportaient un bras comparateur actif (paracétamol ou ibuprofène). Une revue a repris l'ensemble de ces essais menés avec VOLTARENDOLO¹⁹. Ces études, déjà évaluées par la Commission de la transparence lors de l'examen de la demande d'inscription en 2004, ne sont pas à nouveau exposées dans le présent rapport. Le laboratoire a de plus présenté les résultats de 2 méta-analyses du diclofénac en prise unique dans la douleur aiguë post opératoire^{20,21}, d'une méta-analyse ayant évalué les AINS (et pas uniquement le diclofénac) dans la lombalgie aiguë²², d'une revue du diclofénac en prise unique de 50 mg dans les céphalées²³. Ces méta-analyses qui ne remettent pas en cause l'efficacité antalgique du diclofénac potassique à faible dose ne sont pas présentées dans le présent rapport.

¹⁴ Kubitzek F et al. Analgesic efficacy of low-dose diclofenac versus paracetamol and placebo in postoperative dental pain. *J Orofac Pain*. 2003 Summer;17(3):237-44.

¹⁵ Kubitzek F et al. Low-dose diclofenac potassium in the treatment of episodic tension-type headache. *Eur J Pain* 2003;7(2):155-62.

¹⁶ Dreiser RL et al. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12.5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003 Sep;41(9):375-85.

¹⁷ Grebe W et al. A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-and-active-controlled, parallel-group comparison of diclofenac-K and ibuprofen for the treatment of adults with influenza-like symptoms. *Clin Ther*. 2003Feb;25(2):444-58.

¹⁸ Gehanno P, Dreiser RL, Ionescu E, Gold M, Liu JM. Lowest effective single dose of diclofenac for antipyretic and analgesic effects in acute febrile sore throat. *Clin Drug Investig*. 2003;23(4):263-71.

¹⁹ Moore N. Diclofenac potassium 12,5 mg tablets for mild to moderate pain and fever. A review of its pharmacology, clinical efficacy and safety. *Clin Drug Invest* 2007; 27:163-195.

²⁰ Derry P et al. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults Cochrane Database of systematic Reviews 2009. Issue 2.

²¹ Moore RA, et al. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD008659. DOI: 10.1002/14651858.CD008659.pub2.

²² Roelofs PDDM et al Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD000396. DOI: 0.1002/14651858.CD000396.pub3

²³ Derry S, Rabbie R, Moore RA. Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD008783. DOI: 10.1002/14651858.CD008783.pub3

Par ailleurs, le laboratoire a fourni :

- Les résultats d'un regroupement des données de tolérance des essais cliniques menés avec le diclofénac potassique,
- des données publiées du projet européen SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory medicines) ;
- des données d'études pharmaco-épidémiologiques dont certaines ont été fournies et analysées par le laboratoire dans le cadre des échanges avec le PRAC. Parmi ces études, 6^{24,25,26,27,28,29} ne sont pas présentées dans ce rapport s'agissant d'études rétrospectives cas-témoin basées sur des extractions de données de bases de remboursements : les résultats de ces études sont sujets à interprétation.
- des données issues de 2 études d'utilisation en vie réelle (l'une réalisée en Norvège³⁰, l'autre en Nouvelle-Zélande³¹) ayant évalué l'efficacité et la tolérance du diclofénac utilisé en automédication. Ces 2 études prospectives et non interventionnelles étaient basées sur un questionnaire patient soit remis par le pharmacien lors de l'achat (étude norvégienne) ou adressé par courrier une semaine après l'achat (étude en Nouvelle-Zélande). Leurs résultats ne sont pas présentés dans le présent rapport.

²⁴ Bak S et al. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A nested case-control study. *Stroke* 2003;34:379-86.

²⁵ Fosbøl EL et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes* 2010;3:395-405.

²⁶ Fosbøl EL et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2009;85:190-7.

²⁷ Garcia Rodriguez LA et al. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:1628-36.

²⁸ Fischer LM et al. Current use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2005;25:503-10.

²⁹ Varas-Lorenzo C et al. The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and the risk of acute myocardial infarction in Saskatchewan, Canada. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2009;18:1016-25.

²⁹ Van der Linden NW et al. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2009;68:668-73.

³⁰ Hasford J et al. Safety and usage pattern of low-dose diclofenac when used as an over-the-counter medication: results of an observational cohort study in a community-based pharmacy setting. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004;42:415-22.

³¹ Gauld NJ et al. Surveillance of a recently switched non-prescription medicine (diclofenac) using a pharmacy-based approach. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2000;9:207-14.

✓ **VOLTARENE forme orale, forme injectable, forme suppositoire :**

A l'issue d'une recherche bibliographique, le laboratoire a retenu les références suivantes :

- 3 méta-analyses^{32,33,34}, 1 étude cas-témoin³⁵ et 2 revues^{36,37} évaluant le risque cardiovasculaire sous traitement par AINS. Certaines de ces données ont été présentées lors de la réévaluation du diclofénac par le CHMP et le PRAC ;
- 5 études évaluant le risque gastro-intestinal sous traitement par AINS (2 études randomisées^{38,39} et 3 méta-analyses^{40,41,42}) ;
- 1 étude évaluant la tératogénicité du diclofénac au cours du 1^{er} trimestre de grossesse⁴³ ;
- 1 étude évaluant l'association entre la prise d'AINS et la transplantation hépatique⁴⁴ non détaillée dans le présent rapport car il s'agit d'une étude rétrospective sur un panel de prescriptions dans lequel seulement 6 patients sur 301 patients inclus ont reçu du diclofénac.

Au total, les références présentées par les laboratoires portent sur la tolérance du diclofénac par voie systémique. Il n'a pas été identifié de nouvelles données cliniques d'efficacité.

02.2 Stratégie et résultats de la recherche documentaire

L'évaluation des données sur le diclofénac par voie systémique étant récente, il n'a pas été procédé à une recherche documentaire systématique. Une recherche a été effectuée sur le site Pubmed avec les mots clefs « diclofenac », « randomised controlled trial », « meta-analysis » publiées depuis 5 ans. Cette recherche complémentaire a permis d'identifier une méta-analyse d'études observationnelles relative au risque d'infarctus du myocarde sous AINS publiée dans le cadre du projet SOS⁴⁵.

Par ailleurs, il a été procédé à une consultation des sites internet suivants :

- La Cochrane library,
- Le projet «Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs » (SOS),

³² Trelle S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011. 342 : c7086.

³³ Varas-Lorenzo C et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2011. 20 : 1225–1236.

³⁴ Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013;382:769-79..

³⁵ Grimaldi-Bensouda L et al. Risk of ST versus non-ST elevation myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Heart 2011; 97: 1834-1840.

³⁶ Salvo F et al. Cardiovascular and Gastrointestinal Safety of NSAIDs: A Systematic Review of Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials. Clinical pharmacology & Therapeutics 2011; 89: 855 - 866.

³⁷ McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med 2011 ; 8 : e1001098

³⁸ Chan FKL et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010; 376: 173–79.

³⁹ Kellner HL, Li C, Essex MN. Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial. Current Medical Research & Opinion 2012; 28: 1537–1545.

⁴⁰ Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. Current Medical Research & Opinion 2011; 27: 1359–1366.

⁴¹ Castellsague J et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). Drug Saf 2012 ; 35: 1127-1146

⁴² Masso Gonzalez EL et al. Variability Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. Arthritis & Rheumatsim. 2010; 62: 1592–1601.

⁴³ Cassina M et al. First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. Reproductive Toxicology. 2010 ; 30 : 401–404.

⁴⁴ Gulmez SE et al. Transplantation for Acute Liver Failure in Patients Exposed to NSAIDs or Paracetamol (Acetaminophen). The Multinational Case-Population SALT Study. Drug Saf. 2013. 36 : 135–144.

⁴⁵ Varas-Lorenzo C et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2013. 22: 559-570.

- La Société Française de Rhumatologie,
- L'EMA,
- L'ANSM,
- L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (Belgique)
- Le NICE (Royaume Uni),
- L'IQWiG (Allemagne).

03 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

Il n'a pas été identifié de nouvelles données cliniques d'efficacité avec le diclofénac par voie systémique.

04 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

04.1 Résultats issus du regroupement des données des essais cliniques réalisés avec le diclofénac potassique

Le laboratoire NOVARTIS SANTE FAMILIALE (exploitant du VOLTARENDOLO) a procédé à un regroupement des données des essais cliniques réalisés avec le diclofénac potassique administré par voie systémique.

Un total de 5 003 sujets (patients et volontaires sains) ont été traités par du diclofénac potassique dans le cadre de 35 essais cliniques.

Vingt essais ont été réalisés avec une dose unique de diclofénac potassique : 13 avec des doses $\leq$ 25 mg et 7 avec des doses $>$ 25 mg. Quinze essais ont été réalisés avec des prises multiples de diclofénac potassique : 6 essais avec des doses $\leq$ 75 mg/j et 9 avec des doses $>$ 75 mg/j.

Moins de 1% des patients a rapporté un événement indésirable (EI) d'origine cardiovasculaire avec un **traitement de courte durée (<14 jours) à une posologie quotidienne de diclofénac potassique $\leq$ 75 mg/jour** ou bien avec l'ibuprofène à une dose $\leq$ 1 200 mg/jour ou sous placebo (Tableau 1). Aucun des 2 événements rapportés avec le diclofénac potassique n'a entraîné d'arrêt prématuré de l'étude concernée.

Tableau 1 : Evènements indésirables d'origine cardiovasculaire dans les essais avec un traitement d'une durée < 14 jours avec le diclofénac potassique et ses comparateurs

	Nombre de patients, n (%)					
	Diclofénac-K $\leq$ 75 mg	Ibuprofène $\leq$ 1 200 mg	Placebo	Diclofénac-K $>$ 75 mg	Ibuprofène $>$ 1 200 mg	Placebo
Total patients	610	523	599	794	50	423
Total patients avec EI	85 (13,9)	68 (13,0)	63 (10,5)	295 (37,2)	15 (30)	125 (29,6)
EI d'origine cardiovasculaire	2 (0,3)	1 (0,2)	2 (0,3)	10 (1,3)	0	2 (0,5)

Moins de 1% des patients traités par diclofénac ou par ibuprofène a interrompu le traitement en raison de la survenue d'un événement indésirable d'origine cardiovasculaire dans les essais à doses multiples sur une durée de traitement $>$ 14 jours (Tableau 2).

Tableau 2 : Evénements indésirables d'origine cardiovasculaire ayant conduit à interrompre le traitement dans les essais multiples doses de durée >14 jours avec le diclofénac potassique et l'ibuprofène

	Nombre de patients, n (%)			
	Diclofénac-K ≤75 mg	Ibuprofène ≤1 200 mg	Diclofénac-K 150 mg	Ibuprofène 2 400 mg
Total patients	687	350	380	197
Total patients avec EI ayant conduit à l'arrêt prématuré de l'essai	47 (6,8)	23 (6,6)	45 (11,8)	21 (10,7)
EI d'origine cardiovasculaire	4 (0,6)	1 (0,3)	0	1 (0,5)

04.2 Données publiées sur le risque cardiovasculaire

4.2.1 Revue de la littérature sur l'incidence des événements cardiovasculaires chez des patients traités par AINS

Une revue de la littérature⁴⁶ dont l'objectif était d'évaluer les coxibs, publiée dans le cadre du projet SOS, a inclus 29 méta-analyses (MA) d'essais cliniques, randomisés, contrôlés versus diclofénac ou ibuprofène ou piroxicam ou naproxène. Dans ces méta-analyses, les AINS étaient utilisés dans le cadre de l'arthrose (23 MA), de la polyarthrite rhumatoïde (20 MA) et des douleurs lombaires chroniques (3 MA). Le nombre d'essais cliniques randomisés inclus dans chaque méta-analyse variait entre 2 et 72 et le nombre de patients entre 117 et 34688.

Dans la mesure où l'objectif de cette revue de la littérature portait sur les coxibs, les données sur le diclofénac ne sont probablement pas exhaustives (en raison du repérage non systématique des données dans la littérature comme c'était le cas pour les coxibs), les incidences des événements cardiovasculaires des AINS ont été présentées de façon séparée à titre informatif par rapport aux données sur les coxibs.

Une présentation des caractéristiques des méta-analyses incluant le diclofénac est résumée dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des méta-analyses sélectionnées par le projet SOS et dans lesquelles le diclofénac était administré

	Nombre de patients	Médicament de référence évalué* (nombre de patients)	Nombre d'essais inclus dans la MA	Dose du diclofénac, mg [min. – max.]	Durée (semaine) [min-max]	Indications
Cannon et al.	16 483	étoricoxib	3	150	78	Arthrose, PR
Chen et al.	5 420	méloxicam (5 152) rofécoxib (298)	5	[100-150]	[4-52]	Arthrose, PR
Chen et al.	11 219	célécoxib (6 163) étoricoxib (3 518) rofécoxib (823) valdécoxib (715)	13	[100-150]	[6-86]	Arthrose, PR
Chen et al.	11 409	célécoxib (6 463) étoricoxib (3 518) rofécoxib (713) valdécoxib (715)	12	[100-150]	[4-52]	Lombalgie chronique, arthrose, PR

⁴⁶ Salvo F et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2011;89:855-66.

	Nombre de patients	Médicament de référence évalué* (nombre de patients)	Nombre d'essais inclus dans la MA	Dose du diclofénac, mg [min. – max.]	Durée (semaine) [min-max]	Indications
Curtis et al.	492	étoricoxib	2	150	[12-174]	Arthrose, PR
Goldstein et al.	711	valdécoxib	3	150	[12-26]	Arthrose, PR
Kearney et al.	6 913 (PYS)	célécoxib, étoricoxib, lumiracoxib, rofécoxib, valdécoxibb	26	150	[4-190]	Douleur cancéreuse, arthrose, PR
Singh et al.	5 957	méloxicam	Non précisé	[100-150]	>3	Non précisé
Tavakoli et al.	4 688	méloxicam	2	100	4	Arthrose

* A noter que le rofécoxib (depuis 2004), le valdécoxib et le lumiracoxib ne sont pas commercialisés en France
PR : polyarthrite rhumatoïde

Dans ces méta-analyses, les AINS étaient souvent utilisés au très long cours. La posologie du diclofénac était comprise entre 100 et 150 mg/jour (dose quotidienne maximale).

Les incidences d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux ischémiques, événements vasculaires cérébraux, événements thromboemboliques) rapportés chez les patients traités par diclofénac, ibuprofène, naproxène, célécoxib, rofécoxib, nabumétone ou piroxicam figurent dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Incidences cumulées des événements cardiovasculaires estimées en fonction de l'AINS

AINS	IDM	AVC ischémique	AVC	AVC fatal	Evénements vasculaires cérébraux	ETV	IC
	Taux % (min – max) (n)						
Célécoxib	-	-	-	-	-	-	0,19 (1)
Diclofénac	0,20-0,74 (3)	0,20 (1)	-	-	0,29-0,48 (3)	0,22-0,81 (2)	-
Ibuprofène	0,00-0,19 (2)	0,00 (1)	-	-	0,00-0,24 (2)	0,00 (1)	-
Nabumétone	0,39 (1)	-	-	-	0,00 (1)	-	-
Naproxène	0,10-0,33 (6)	0,00-0,20 (2)	0,09-0,24 (3)	0,00-0,04 (2)	0,13-0,28 (4)	0,00-0,91 (4)	-
Piroxicam	-	-	-	-	-	0,08 (1)	-
Rofécoxib*	0,08 (1)	-	-	-	-	-	0,60 (1)

AVC : accident vasculaire cérébral, ETV : événement thromboembolique veineux, IC : insuffisance cardiaque, IDM : infarctus du myocarde

*le rofécoxib n'est plus commercialisé en France depuis 2004.

4.2.2 Méta-analyse évaluant le risque cardiovasculaire (événements cardiovasculaires majeurs, événements coronaires majeurs, accidents vasculaires cérébraux) sous AINS

Une méta-analyse⁴⁷ a été réalisée à partir de 280 essais cliniques évaluant des AINS versus placebo (124 513 patients, 68 342 années-patients) et de 474 essais cliniques évaluant un AINS versus un autre AINS (229 296 patients, 165 456 années-patients). Parmi-eux, les résultats d'une comparaison entre un coxib et un AINS étaient disponibles dans 113 essais cliniques, parmi lesquels 33 avaient comme comparateur le diclofénac (61 572 participants, 90 644 années-patients).

L'objectif principal de cette méta-analyse était de caractériser et de quantifier les risques cardiovasculaire et gastro-intestinal associés à la prise de différents AINS. Les critères évalués étaient :

- les événements vasculaires majeurs (IDM non fatal, AVC non fatal ou décès d'origine vasculaire),
- les événements coronaires majeurs (IDM non fatal, décès d'origine coronaire),
- les AVC,
- la mortalité,
- l'insuffisance cardiaque,
- les complications gastro-intestinales supérieures (perforation, obstruction, saignement).

Les doses administrées dans les essais cliniques étaient élevées (**150 mg/j de diclofénac**, 2 400 mg/j d'ibuprofène ou 1 000 mg/j de naproxène). **La durée moyenne de traitement pour chaque AINS n'était pas renseignée.**

L'âge moyen des patients à la randomisation était de 61 ans. Les deux tiers des patients étaient de sexe féminin. Un faible nombre de patients présentait des antécédents d'athérosclérose (9%), de diabète (9%) ou d'ulcère gastro-duodénal supérieur (7%). A l'inclusion, un cinquième des patients prenait de l'aspirine, 17% un inhibiteur de la pompe à proton et 13% étaient fumeurs. Dans 4 cas sur 5 environ, la prise d'un AINS était liée à la prise en charge d'une PR ou d'une arthrose.

Comparé aux patients recevant le placebo, une augmentation significative du risque relatif a été observée concernant :

- les **événements vasculaires majeurs** RR=1,41, IC95% [1,12 ; 1,78], p=0,0036,
- les **événements coronaires majeurs** RR=1,70, IC95% [1,19 ; 2,41], p=0,0032,
- les **hospitalisations à la suite d'une insuffisance cardiaque** RR=1,85, IC95% [1,17 ; 2,94], p=0,0088,
- les **décès d'origine vasculaire** : RR=1,65, IC99 [0,95 ; 2,85], p=0,0187.

Toutefois, le risque relatif de présenter un AVC n'a pas été significativement augmenté chez les patients traités par diclofénac versus placebo RR=1,18 IC95% [0,79 ; 1,78], p=0,42.

Ces résultats chez les patients recevant du diclofénac étaient comparables à ceux recevant un coxib (Tableau 5).

⁴⁷ Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013;382:769-79.

Tableau 5 : Risque relatif associé aux différents événements en fonction du traitement reçu (coxib, diclofénac, placebo)

	Coxib vs placebo RR [IC95%]	Diclofénac vs placebo RR ajusté [IC95%]
Événements vasculaires majeurs	1,37 [1,14 ; 1,66], p=0,0009	1,41 [1,12 ; 1,78], p=0,0036
Événements coronaires majeurs	1,76 [1,31 ; 2,37], p=0,0001	1,70 [1,19 ; 2,41], p=0,0032
Hospitalisations à la suite d'une insuffisance cardiaque	2,28 [1,62 ; 3,20], p<0,0001	1,85 [1,17 ; 2,94], p=0,0088
Décès d'origine vasculaire	1,58 [1,11 ; 2,24], p=0,0103	1,65 [0,95 ; 2,85], p=0,0187
Complications de l'appareil gastro-intestinal supérieur	1,81, [1,17 ; 2,81], p=0,0070	1,89 [1,16 ; 3,09], p=0,0106
AVC	1,09 [0,78 ; 1,52], p=0,64	1,18 [0,79 ; 1,78], p=0,42

Une augmentation significative du risque d'événements coronaires majeurs a été observée avec l'ibuprofène à 2400 mg/jour en comparaison au placebo (RR=2,22, IC95% [1,10 ; 4,48], p=0,0253), ainsi qu'une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque (RR=2,49 IC95% [1,19 ; 5,20], p=0,0155). Il n'a pas été observé d'augmentation significative du risque relatif d'événements vasculaires majeurs (RR= 1,44, IC95% [0,89 ; 2,33], p=0,14).

Le naproxène à la posologie de 1000 mg/jour en comparaison au placebo n'a pas été associé à une augmentation du risque relatif d'événements vasculaires majeurs (RR= 0,93, IC95% [0,69 ; 1,27], p=0,66), a été associé à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque (RR=1,87 IC95% [1,10 ; 3,16], p=0,0197).

4.2.3 Revue systématique de la littérature des études observationnelles ayant évalué les risques cardiovasculaires associés aux AINS

Une revue systématique de la littérature⁴⁸ des études observationnelles contrôlées a inclus 30 études cas-témoin (184 946 événements cardiovasculaires) et 21 études de cohorte (portant sur plus de 2,7 millions de personnes exposées aux AINS). Parmi ces études, le diclofénac était évalué dans 29 études (16 études cas-témoins et 13 études de cohorte). **La durée d'utilisation des différents AINS n'était pas renseignée.**

A l'exception du piroxicam et du valdécoxib, **l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires a été observée pour l'ensemble des molécules étudiées et notamment pour le diclofénac (RR= 1,40, IC95% [1,27 ; 1,55]) (Tableau 6).**

⁴⁸ McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med. 2011. 8(9): e1001098.

Tableau 6 : Résumé des RR concernant les risques cardiovasculaires associés à chaque AINS

RR [IC95%]	Nombre d'études total	Evénement cardiovasculaire	Hétérogénéité I ² (%)
Etoricoxib	4	2,05 [1,45 ; 2,88]	0
Etodolac	5	1,55 [1,28 ; 1,87]	57,70
Rofécoxib*	34	1,45 [1,33 ; 1,59]	84,20
Diclofénac	29	1,40 [1,27 ; 1,55]	86,60
Indométacine	14	1,30 [1,19 ; 1,41]	32,60
Méloxicam	7	1,20 [1,07 ; 1,33]	0
Ibuprofène	38	1,18 [1,11 ; 1,25]	81,90
Célécoxib	35	1,17 [1,08 ; 1,27]	84,40
Naproxène	41	1,09 [1,02 ; 1,16]	70,70
Piroxicam	8	1,08 [0,99 ; 1,30]	18,90
Valdécoxib*	3	1,05 [0,81 ; 1,36]	77,60

*non commercialisés en France (depuis 2004 pour le rofécoxib)

Ce risque était majoré avec l'augmentation de la dose du diclofénac (à dose « faible » RR=1,22, IC95% [1,12 ; 1,33] versus à dose « forte », RR=1,98, IC95% [1,40 ; 2,82])⁴⁹.

Des limites ont été relevées par les auteurs : il s'agit d'une revue basée sur des études observationnelles non dénuées de biais et des hétérogénéités ont été mises en évidence.

4.2.4 Méta-analyse évaluant le risque de survenue d'infarctus du myocarde sous AINS

Une méta-analyse⁵⁰ en réseau a été réalisée à partir de 31 essais cliniques randomisés, représentant un total de 116 429 patients (soit un suivi de plus de 115 000 années-patients). Les patients recevaient soit du naproxène, de l'ibuprofène, du diclofénac, du célécoxib, de l'étoricoxib, du rofécoxib, du lumiracoxib, à des posologies et dans des pathologies diverses ou un placebo.

Le critère principal de jugement était la survenue d'un infarctus du myocarde (IM). Les critères secondaires évaluaient les AVC hémorragiques ou ischémiques, les décès d'origine cardiovasculaire, les décès toutes causes confondues ou d'origine inconnue. L'étoricoxib et le diclofénac étaient les AINS avec le suivi le plus long disponible, avec respectivement 26 025 et 27 819 années-patients.

Le rofécoxib était la molécule exposant au plus grand risque d'IM en comparaison au placebo (critère principal) (Tableau 7). **Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque relatif d'IM avec le diclofénac comparé au placebo (RR=0,82, IC95% [0,29 ; 2,20]). Le risque relatif de survenue d'un AVC était significativement augmenté avec le diclofénac comparé au placebo, RR 2,86, IC95% [1,09 ; 8,36] ; l'ibuprofène était associé au risque le plus élevé RR 3,36, IC95% [1,00 ; 11,60].** Sur le critère secondaire, **décès d'origine cardiovasculaire, le diclofénac et l'étoricoxib étaient associés au risque le plus élevé**, statistiquement supérieur au placebo (diclofénac RR 3,98, IC95% [1,48 ; 12,70], étoricoxib RR 4,07, IC95% [1,23 ; 15,70]).

⁴⁹ 10 des 29 études mentionnaient la dose. Dose « faible »/dose « forte » : 6 études ≤100mg/>100 mg, 2 études <100mg/≥100mg, 2 études <150mg/≥150mg

⁵⁰ Trelle S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011. 342: c7086.

Tableau 7 : Risque relatif de présenter un IDM, un AVC, un décès d'origine cardiovasculaire et un décès toutes causes confondues en fonction de l'AINS

RR [IC95%]	IDM (critère principal)	AVC	Décès d'origine cardiovasculaire	Décès toutes causes confondues
AINS non sélectifs				
Diclofénac	0,82 [0,29 ; 2,20]	2,86 [1,09 ; 8,36]	3,98 [1,48 ; 12,70]	2,31 [1,00 ; 4,95]
Naproxène	0,82 [0,37 ; 1,67]	1,76 [0,91 ; 3,33]	0,98 [0,41 ; 2,37]	1,23 [0,71 ; 2,12]
Ibuprofène	1,61 [0,50 ; 5,77]	3,36 [1,00 ; 11,60]	2,39 [0,69 ; 8,64]	1,77 [0,73 ; 4,30]
AINS sélectifs				
Célécoxib	1,35 [0,71 ; 2,72]	1,12 [0,60 ; 2,06]	2,07 [0,98 ; 4,55]	1,50 [0,96 ; 2,54]
Etoricoxib	0,75 [0,23 ; 2,39]	2,67 [0,82 ; 8,72]	4,07 [1,23 ; 15,70]	2,29 [0,94 ; 5,71]
Rofécoxib*	2,12 [1,26 ; 3,56]	1,07 [0,60 ; 1,82]	1,58 [0,88 ; 2,84]	1,56 [1,04 ; 2,23]
Lumiracoxib*	2,00 [0,71 ; 6,21]	2,81 [1,05 ; 7,48]	1,89 [0,64 ; 7,09]	1,75 [0,78 ; 4,17]

* non commercialisé en France

A noter que dans leur analyse, les auteurs n'ont pas pris en compte de nombreux facteurs (âge, sexe, posologies utilisées et durée moyenne d'exposition) susceptibles d'impacter l'évaluation des différents risques. De plus, aucune étude incluse dans la méta-analyse ne comparait directement le diclofénac au placebo et la majorité des patients recevant le placebo ne provenait pas d'études réalisées chez des patients avec une arthrose ou une PR, principales indications du diclofénac. Enfin, le faible nombre d'événements rapportés dans les études incluses dans la méta-analyse a conduit à une incertitude relativement grande dans les estimations.

4.2.5 Méta-analyse d'études observationnelles évaluant le risque de survenue d'infarctus du myocarde sous AINS

Une méta-analyse⁵¹ publiée dans le cadre du projet SOS a été réalisée à partir de 8 études de cohorte, de 12 études cas-témoins conduites en Europe, aux Etats-Unis ou au Canada et de 3 études observationnelles cas-témoins ayant évalué le risque d'infarctus du myocarde associé à la prise d'AINS et publiées entre le 1^{er} janvier 1990 et le 4 mai 2011. Les AINS évalués dans ces études étaient le naproxène, l'ibuprofène, le diclofénac, le célécoxib et le rofécoxib. **Le diclofénac était associé à une augmentation du risque de présenter un infarctus du myocarde tous patients confondus RR=1,38, IC95% [1,26 ; 1,52] et dans la population des patients à risque cardiovasculaire élevé RR=1,34, IC95% [0,91 ; 1,98].**

Tableau 8 : Risque relatif groupé concernant le risque d'IM en fonction des AINS

AINS	Nombre d'études	RR [IC 95%]	Hétérogénéité
Tous patients confondus			
Naproxène	17	1,06 [0,94 ; 1,20]	<0,00001
Célécoxib	18	1,12 [1,00 ; 1,24]	<0,0001
Ibuprofène	13	1,14 [0,98 ; 1,31]	<0,00001
Rofécoxib	17	1,34 [1,22 ; 1,48]	0,0005
Diclofénac	11	1,38 [1,26 ; 1,52]	<0,005
Chez les patients à risque cardiovasculaire élevé			
Naproxène	5	1,13 [0,87 ; 1,46]	0,12
Célécoxib	5	1,28 [0,99 ; 1,64]	0,0003
Ibuprofène	3	1,32 [1,14 ; 1,52]	0,28
Diclofénac	4	1,34 [0,91 ; 1,98]	0,0002
Rofécoxib	5	1,37 [1,06 ; 1,79]	0,003

⁵¹ Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2013; 22: 559-570.

4.2.6 Etude cas-témoins évaluant le risque de survenue d'un infarctus du myocarde avec et sans sus-décalage du segment ST sous AINS

Une étude cas-témoins⁵² a comparé des patients présentant un premier épisode non fatal d'IM à des témoins provenant des mêmes régions géographiques. Les patients, recrutés de manière consécutive et prospective grâce à un registre français comprenant 55 centres de cardiologie, étaient âgés de 18 à 75 ans et ne devaient pas présenter d'antécédent d'IM, d'intervention coronarienne percutanée, de pontage aorto-coronarien, ni aucun autre antécédent de maladie coronarienne ou d'insuffisance cardiaque. Les patients devaient avoir été exposés à un traitement par AINS au cours des deux mois précédents le début de l'étude. Les posologies moyennes et la durée de traitement des différents AINS n'étaient pas renseignées. Une fois le diagnostic d'IM posé, les patients étaient classés selon la présence ou l'absence d'un sus-décalage du segment ST. Le recrutement des témoins a été réalisé par des médecins généralistes sélectionnés aléatoirement dans les régions où étaient situés les centres de cardiologie participant à l'étude.

Entre le 1^{er} avril 2007 et le 31 mai 2009, 1 548 cas présentant un 1^{er} épisode non fatal d'IM ont été recrutés dans l'étude. Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, 1 125 cas ont été inclus dans la population d'analyse. Les cas avaient un âge moyen de 56,8 ans et 78,1% d'entre eux étaient des hommes. Parmi les cas retenus pour l'analyse, 67,3% d'entre eux présentaient un sus-décalage du segment ST. Par ailleurs, un total de 2 790 cas contrôles a été recruté. Ceux-ci avaient un âge moyen de 57,7 ans et 48,2% d'entre eux étaient des hommes.

Aucune augmentation significative de l'odd ratio concernant l'IM non fatal n'a été mise en évidence sur l'analyse groupée avec l'ensemble des AINS (OR ajusté=0,96, IC95% [0,75 ; 1,23]) et en particulier avec le diclofénac par rapport aux témoins (OR ajusté=1,47, IC95% [0,87 ; 2,48]). **Une augmentation du risque d'IDM sans sus-décalage du segment ST a été observée avec le diclofénac (OR ajusté=2,82, IC95% [1,23 ; 6,48]) (Tableau 9).**

Tableau 9 : OR ajusté en fonction de l'AINS reçu et selon les caractéristiques de l'IM (avec ou sans sus-décalage du segment ST)

OR ajusté [IC95%]	Infarctus du myocarde	Infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST	Infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST
	Cas exposés n=1125 Cas contrôles n=2790	Cas exposés n=757 Cas contrôles n=1884	Cas exposés n=368 Cas contrôles n=906
Diclofénac	1,47 [0,87 ; 2,48]	0,90 [0,43 ; 1,87]	2,82 [1,23 ; 6,48]
Ibuprofène	0,91 [0,65 ; 1,27]	0,98 [0,65 ; 1,48]	0,75 [0,41 ; 1,38]
Naproxène et autres dérivés de l'acide arylpropionique	0,72 [0,45 ; 1,16]	0,97 [0,55 ; 1,68]	0,37 [0,15 ; 0,91]
Autres AINS	1,08 [0,71 ; 1,66]	1,00 [0,58 ; 1,73]	1,29 [0,64 ; 2,60]
Ensemble des AINS	0,96 [0,75 ; 1,23]	0,95 [0,70 ; 1,28]	0,96 [0,63 ; 1,46]

4.2.7 Méta-analyse d'études observationnelles évaluant le risque d'AVC sous AINS

Une méta-analyse⁵³ publiée dans le cadre du projet SOS a été réalisée à partir de 4 études de cohorte et de 2 études cas-témoins conduites en Europe ou aux Etats-Unis, ayant évalué le risque d'AVC associé à la prise d'AINS et publiées entre le 1^{er} janvier 1990 et le 30 novembre 2008. Les AINS les plus fréquemment évalués dans ces études étaient le naproxène, l'ibuprofène, le diclofénac, le célécoxib et le rofécoxib. Les posologies moyennes et les durées d'utilisation des différents traitements n'étaient pas renseignées.

⁵² Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Danchin N et al. Risk of ST versus non-ST elevation myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Heart 2011; 97: 1834-1840.

⁵³ Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2011; 20: 1225-1236.

Le risque de présenter un AVC était augmenté chez les patients recevant un traitement par rofécoxib (RR groupé=1,64, IC95% [1,15 ; 2,33]) et par diclofénac (RR=1,27, IC95% [1,08 ; 1,48]) comparé aux patients ne recevant pas d'AINS (Tableau 10).

Tableau 10 : Risque relatif groupé des études évaluant les AVC en fonction des AINS

AINS	RR groupé [IC 95%]	Hétérogénéité (p)
Célécoxib	1,04 [0,90 ; 1,21]	0,85
Ibuprofène	1,10 [0,89 ; 1,36]	0,05
Naproxène	1,14 [0,76 ; 1,69]	0,003
Diclofénac	1,27 [1,08 ; 1,48]	0,37
Rofécoxib*	1,64 [1,15 ; 2,33]	0,02

*plus commercialisé en France depuis 2004

04.3 Données sur le risque gastro-intestinal sous AINS

➤ Etude clinique (CONDOR)

Une étude clinique⁵⁴ randomisée en groupe parallèle, réalisée en double aveugle, chez les patients présentant une arthrose ou une PR a été conduite dans 196 centres de 32 pays.

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir besoin d'un traitement continu par AINS depuis au moins 6 mois, être âgés de 60 ans ou plus avec ou sans antécédents d'ulcères gastro-duodénaux ou de plus de 18 ans avec une symptomatologie clinique d'ulcère gastro-duodénal dans les 90 jours ou plus précédant la visite, avoir un test négatif pour *H. pylori*.

Ces patients étaient randomisés pour recevoir soit un traitement par célécoxib à 200 mg deux fois par jour (n=2 238), soit un traitement par diclofénac à 75 mg deux fois par jour concomitamment avec de l'oméprazole (n=2 246) pendant 6 mois.

Le critère principal évalué était un critère composite permettant d'évaluer cliniquement les événements gastro-intestinaux composé des événements suivants :

- hémorragie gastroduodénale, de l'intestin grêle ou du gros intestin,
- sténose pyloro-duodénale,
- perforation gastroduodénale, de l'intestin grêle ou du gros intestin,
- anémie cliniquement significative d'origine gastro-intestinale,
- hémorragie gastro-intestinale d'origine inconnue.

Les caractéristiques sociodémographiques étaient comparables entre les 2 groupes. Les patients avaient un âge moyen de 65 ans et 81% à 83% d'entre eux étaient des femmes. La proportion de patients âgés de 65 ans et plus était de 54,4% dans le bras célécoxib et de 54,7% dans le bras diclofénac +IPP.

Les patients du groupe recevant le diclofénac + oméprazole ont présenté plus d'événements gastro-intestinaux comparé aux patients recevant le traitement par célécoxib (respectivement 3,8% vs 0,9%, différence=2,9%, IC95% [2,0% ; 3,8%], p<0,0001). Le hazard ratio était en faveur du groupe célécoxib (HR=4,3, IC95% [2,6 ; 7,0], p<0,0001).

La proportion de patients ayant arrêté prématurément l'étude à cause d'événements indésirables gastro-intestinaux a été plus importante dans le groupe diclofénac + oméprazole comparé au groupe célécoxib (respectivement, 8% vs 6%, p=0,0006).

Une analyse réalisée dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 65 ans de l'étude CONDOR et qui présentaient un risque gastro-intestinal élevé a montré des résultats comparables sur le critère principal composite (OR ajusté de 6,27 en faveur du célécoxib p<0,0001) et sur la proportion de patients ayant arrêté prématurément l'étude (OR ajusté de 1,38 en faveur du célécoxib, p=0,045)⁵⁵.

⁵⁴ Chan FKL, Lanas A, Scheiman J et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet 2010; 376 : 173–79.

⁵⁵ Kellner HL, Li C, Essex MN. Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial. Current Medical Research & Opinion 2012; 28: 1537–1545.

✓ Méta-analyses évaluant les complications gastro-intestinales sous AINS

Une méta-analyse⁵⁶ réalisée sur 21 essais cliniques randomisés en groupe parallèle et réalisées chez des patients âgés de plus de 65 ans avec une arthrose, une polyarthrite rhumatoïde ou une spondylarthrite ankylosante (n=9 461, dont 2 334 sous diclofénac) a montré que les patients traités par célécoxib avaient moins fréquemment rapporté d'événements indésirables gastro-intestinaux comparé aux patients traités par diclofénac (respectivement, 16,7% vs 21,0%, $p<0,0001$) ou comparé au traitement par ibuprofène (26,5%, $p=0,0016$) ou naproxène (29,4%, $p<0,0001$). La proportion de patients ayant arrêté leur traitement en raison de la survenue d'événements indésirables d'origine gastro-intestinale était significativement inférieure chez les patients traités par célécoxib (4,0%) comparé aux patients traités par naproxène (8,1%, $p<0,0001$) et ibuprofène (7,3%, $p<0,05$). Aucune différence significative n'a été observée avec le diclofénac (4,2%, $p=0,75$).

Deux méta-analyses^{57,58}, portant respectivement sur 28 et 9 études observationnelles, ont montré que le risque de présenter une complication⁵⁷ et le risque de présenter un saignement de l'appareil gastro-intestinal supérieur⁵⁸ étaient significativement augmentés chez les patients traités par AINS sélectif ou non. Une augmentation du risque de présenter une complication de l'appareil gastro-intestinal supérieur était notamment observée pour le naproxène (RR=4,10, IC95% [3,22 ; 5,23]), le diclofénac (RR=3,34, IC95% [2,79 ; 3,99]), l'ibuprofène (RR=1,84, IC95% [1,54 ; 2,20]) et le célécoxib (RR=1,45, IC95% [1,17 ; 1,81])⁵⁷. Une augmentation du risque de présenter un saignement de l'appareil gastro-intestinal supérieur était notamment observée pour le naproxène (RR=5,63, IC95% [3,83 ; 8,28]), le kétoprofène (RR=5,57, IC95% [3,94 ; 7,87]) et le diclofénac (RR=3,98, IC95% [3,36 ; 4,72])⁵⁸. A noter que pour l'ensemble des AINS non sélectif, le RR était estimé à 4,50, IC95% [3,82% ; 5,31%])⁵⁸.

La méta-analyse⁵⁹ réalisée à partir de 280 essais cliniques évaluant des AINS versus placebo (124 513 patients, 68 342 années-patients) et de 474 essais cliniques évaluant un AINS versus un autre AINS (229 296 patients, 165 456 années-patients) a mis en évidence une augmentation significative du risque relatif de complications de l'appareil gastro-intestinal supérieur (perforation, saignement, obstruction) chez les patients traités par diclofénac versus placebo RR=1,89, IC95% [1,16 ; 3,09], $p=0,0106$. Avec l'ibuprofène à 2400 mg/jour, une augmentation significative du risque de complication gastro-intestinale supérieure a été mise en évidence (RR=3,97, IC95% [2,22 ; 7,10] $p<0,0001$). En comparaison au placebo, le naproxène à la posologie de 1000 mg/jour a été associé à une augmentation significative du risque de complication gastro-intestinale supérieure (RR=4,22, IC95% [2,71 ; 6,56], $p<0,0001$).

⁵⁶ Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Current Medical Research & Opinion*. 2011. 27(7): 1359–1366.

⁵⁷ Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Saf*. 2012. 35(12): 1127-1146.

⁵⁸ Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S et al. Variability Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Arthritis & Rheumatism*. 2010. 62(6): 1592–1601.

⁵⁹ Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. May 30, 2013;382:769-79. Published online.

04.4 Etude sur le risque tératogène du diclofénac au cours du premier trimestre de grossesse

Une étude de cohorte, prospective, observationnelle a évalué le risque tératogène du diclofénac au cours du premier trimestre de grossesse⁶⁰. Les femmes enceintes étaient recrutées parmi celles ayant contacté un service d'information sur les risques tératogènes entre 1988 et 2008. Au total, 145 femmes enceintes ayant été exposées au diclofénac entre la 5^{ème} et la 14^{ème} semaine de grossesse ont été recrutées. Les patientes non exposées (n=501) étaient sélectionnées aléatoirement parmi les femmes enceintes qui avaient contacté ce même service.

Aucune différence significative n'a été montrée sur les malformations congénitales entre les femmes ayant été exposées au diclofénac et celles qui ne l'ont pas été (respectivement, 5,6% vs 2,4%, OR=2,5, IC95% [0,9 ; 6,6], p=0,07).

Rappelons que le RCP des spécialités à base de diclofénac précise que la prescription d'AINS ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse et que la prescription d'AINS est contre-indiquée à partir du 6^{ème} mois de grossesse.

05 AUTRES DONNEES

05.1 Analyse de la Société Française de Rhumatologie

En Octobre 2013, la Société Française de Rhumatologie, consultée par la HAS, a notamment précisé :

« Le risque cardiovasculaire du diclofénac est bien étayé dans la littérature internationale, du même ordre que celui qui avait été observé avec les coxibs, lorsque ce traitement est prescrit au long cours, à dose maximale, et en particulier chez les patients à risque cardiovasculaire.

L'analyse des différentes études publiées et des dossiers soumis aux tutelles ne permet pas de montrer une efficacité supérieure du diclofénac par rapport aux autres AINS à posologies comparables...La balance bénéfice/risque du diclofénac est inférieure à celle des autres AINS classiques chez les patients à risque cardiovasculaire nécessitant un traitement AINS au long cours. »

05.2 Données des RCP

En date du 25/10/2011, le RCP des spécialités à base de diclofénac avait été modifié suite aux recommandations du CHMP concernant l'utilisation des médicaments appartenant à la classe pharmacologique des AINS et en particulier les spécialités à base de diclofénac par voie systémique. Il avait été ajouté :

- Section 4.2 Posologie et mode d'administration :

« 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. »

« La dose quotidienne maximale de 150 mg ne doit pas être dépassée ».

- Section 4.3 Contre-Indications :

« Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcérations objectivés ».

⁶⁰ Cassina M, De Santis M, Cesari E et al. First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. Reproductive Toxicology 2010 ; 30 : 401–404.

- Section 4.4 Mises en garde spéciale et précautions d'emploi :

« Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire) ne devront être traités par diclofénac qu'après un examen attentif.»

- Section 4.8 Effets Indésirables :

« Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du diclofénac, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (150 mg/jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associé à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou AVC).

Suite à la dernière réévaluation du bénéfice/risque des médicaments à base de diclofénac menée par l'EMA, les RCP des produits concernés sont en cours de mise à jour⁶¹ afin de préciser les règles de bon usage des AINS et de renforcer l'information par des messages de mise en garde, conformément au rappel de l'ANSM (Rappel des règles de Bon usage des AINS, juillet 2013). Il est prévu d'ajouter :

- Section 4.3 Contre-indications : « insuffisance cardiaque congestive avérée (stade NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale »
- Section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : « les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs. Les risques cardiovasculaires associés à la prise du diclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement. »
- Section 4.8 Effets indésirables : « les données des essais cliniques et d'études épidémiologiques indiquent constamment une augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) associé à un traitement par le diclofénac, particulièrement à forte dose (150 mg/jour) et lors d'administration prolongée. »

Pour les spécialités VOLTARENDOLO et VOLTARENE, suite aux recommandations du PRAC, une lettre d'information sur le profil de tolérance cardiovasculaire du diclofénac (formes systémiques) a été envoyée aux professionnels de santé le 19 août 2013.

VOLTARENE :

7 DMI sont actuellement en cours d'évaluation :

Pour l'ensemble des spécialités VOLTARENE :

- mise à jour du RCP sur la base d'une analyse complète des médicaments appartenant à la classe des AINS et des résultats des essais cliniques concernant la sécurité cardiovasculaire du diclofénac
- description plus détaillée des effets indésirables hépatiques rapportés
- ajout de nouvelles interactions médicamenteuses
- mise à jour du RCP selon le « Core Safety Profile » établi à la suite de la procédure de PSUR WS des spécialités à base de diclofénac
- ajout de recommandations posologiques pour les populations spéciales et de mise en garde sur les facteurs de risque cardio-vasculaire, révisions des termes des effets indésirables...

⁶¹ ANSM. Diclofénac par voie systémique-nouvelles contre-indications et mises en garde après une revue européenne de son profil de sécurité cardiovasculaire. Lettre aux professionnels de santé. Août 2013.

Une demande de modification liée à la présence d'excipients à effet notoire a été déposée pour VOLTARENE 25 mg, comprimé enrobé gastro-résistant, VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant, VOLTARENE 75 mg/3 ml, solution injectable
Une demande d'ajout d'informations concernant l'utilisation chez l'enfant est en cours d'examen pour les spécialités indiquées chez l'enfant.

05.3 Données de pharmacovigilance issues des PSUR

✓ ARTOTEC

L'analyse du PSUR couvrant du 19 juillet 2009 au 17 juillet 2012 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Plus de 951 469 746 unités standards de diclofénac-misoprostol ont été vendues à travers le monde, correspondant environ à une exposition de 1 303 383 patients-années sur cette période. Les événements cardio-vasculaires ont représenté 4,5% des cas rapportés sur la période.

✓ FLECTOR

L'analyse des PSUR couvrant la période du 09/11/1999 au 08/11/2004, du 09/11/2004 au 21/08/2009, du 22/08/2009 au 30/09/2012 et du dernier Line Listing couvrant la période du 01/10/2012 au 30/04/2013 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

✓ VOLTARENDOLO

Environ 80,6 millions de patients dans le monde ont été exposés à une formulation de diclofénac (sodique ou potassique) à faible dosage (≤ 25 mg) depuis la première commercialisation en 1983. Dans la revue cumulative menée jusqu'au 29 février 2012, 12 événements indésirables graves d'origine cardiovasculaire ont été rapportés (3 cas de décès et 9 cas événements indésirables graves).

L'analyse des PSUR couvrant la période du 01/10/2006 au 30/09/2009, du 01/10/2009 au 30/09/2012, du 01/10/2012 au 30/04/2013 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

✓ VOLTARENE

L'analyse des PSUR couvrant du 1^{er} octobre 2009 au 30 septembre 2012 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

05.4 Plan de gestions des risques

✓ VOLTARENDOLO

Une mise à jour du Plan de Gestion des Risques européen (PGR) a été réalisée pour le diclofénac potassique (12,5 mg et 25 mg) et sodique (25 mg) en juillet 2012. Les risques importants identifiés sont :

- Réactions allergiques ;
- Affections cardiovasculaires ;
- Affections gastro-intestinales ;
- Affections hépatiques ;
- Réactions cutanées ;
- Affections rénales ;
- Diverses réactions telles que : effets hématologiques transitoires, affections psychiatriques, affections du système nerveux, affections oculaires, affections de l'oreille, affections respiratoires, œdème et altération réversible de la fertilité féminine ;

Il n'y a pas de risques importants potentiels.

Les informations manquantes sont :

- Grossesse ;
- Patients pédiatriques (en-dessous de 14 ans).

05.5 Données de prescription et d'utilisation

Les données de prescriptions et d'utilisation issues du panel IMS en cumul mobile annuel Août 2013 figurent dans le tableau ci-dessous.

Spécialité	Nombre de prescriptions (000)	Posologie moyenne	Durée de traitement (jour)
ARTOTEC 50 mg/0,2 mg, comprimé (B/30)	149	1,8	25
ARTOTEC 75 mg/0,2 mg, comprimé (B/20)	341	1,8	15,9
FLECTOR 50 mg, Granulés pour solution buvable en sachet-dose (B/21)	230	2,8	9,4
VOLTARENDOLO 12,5 mg (Ex VOLTADOL), comprimé enrobé (B/30)	55	3,9	13,3
VOLTARENE 25 mg, comprimé enrobé gastro-résistant (B/30)	64	2,0	7,8
VOLTARENE 50 mg, comprimé enrobé gastro-résistant (B/30)	359	2,5	11,9
VOLTARENE LP 75 mg, comprimé enrobé à libération prolongée (B/30)	2 467	1,7	13,4
VOLTARENE LP 100 mg, comprimé enrobé à libération prolongée (B/15)	274	1,1	24,8
VOLTARENE 25 mg, suppositoire (B/10)	-	-	-
VOLTARENE 100 mg, suppositoire (B/10)	34	1,1	20,8
VOLTARENE 75 mg/3 ml, solution injectable (B/2)	82	1,4	6,1

06 RESUME & DISCUSSION

Il n'a pas été identifié de nouvelles données sur l'efficacité des formes systémiques du diclofénac, notamment de données comparatives aux autres AINS.

Les nouvelles données, issues de méta-analyses d'études cliniques ou d'études observationnelles ou de revues de la littérature, portent sur :

- la tolérance cardiovasculaire chez les patients traités par diclofénac qui montre **par rapport au placebo** :

- une augmentation significative du **risque relatif d'événements vasculaires majeurs** avec un RR de 1,41 (IC95% [1,12 ; 1,78], p=0,0036) selon une méta-analyse d'essais cliniques⁶², un RR de 1,40 (IC95% [1,27 ; 1,55]) selon une revue systématique de la littérature⁶³. Ce risque apparaît majoré avec l'augmentation de la dose du diclofénac (à dose faible (inférieure à 100 ou 150 mg selon les essais) RR=1,22, IC95% [1,12 ; 1,33] versus à dose forte (supérieure à 100 mg ou 150 mg selon les essais) RR=1,98, IC95% [1,40 ; 2,82])⁶³.

- une augmentation significative du risque de présenter **un événement coronaire majeur** (RR=1,70, IC95% [1,19 ; 2,41], p=0,0032) selon une méta-analyse d'essais cliniques⁶²,

⁶² Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013;382:769-79. Published online.

⁶³ McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med. 2011; 8: e1001098.

- une augmentation significative du risque relatif d'**hospitalisations à la suite d'une insuffisance cardiaque** (RR=1,85, IC95% [1,17 ; 2,94], p=0,0088) selon une méta-analyse d'essais cliniques⁶²,
- une augmentation significative du risque de **décès d'origine vasculaire** avec un RR de 1,65, (IC99 [0,95 ; 2,85], p=0,0187) selon une méta-analyse d'essais cliniques⁶². Dans une méta-analyse en réseau, le diclofénac et l'étoricoxib étaient associés au risque le plus élevé, statistiquement supérieur au placebo (diclofénac RR 3,98 [1,48 ; 12,70], étoricoxib RR 4,07 [1,23 ; 15,70]⁶⁴.

Concernant le **risque d'infarctus du myocarde**, une méta-analyse⁶⁴ identifie le rofécoxib comme la molécule exposant au plus grand risque d'infarctus du myocarde (IM) en comparaison au placebo et ne met pas en évidence d'augmentation du risque relatif d'IM avec le diclofénac comparé au placebo (RR=0,82, IC95% [0,29 ; 2,20]).

Selon une autre méta-analyse d'études observationnelles⁶⁵, le diclofénac était associé à une augmentation du risque de présenter un infarctus du myocarde tous patients confondus RR=1,38, IC95% [1,26 ; 1,52] et dans la population des patients à risque cardiovasculaire élevé RR=1,34, IC95% [0,91 ; 1,98].

Selon une étude cas-témoins⁶⁶ de comparaison de patients présentant un premier épisode non fatal d'IM à des témoins provenant des mêmes régions géographiques, une augmentation du risque d'IDM sans sus-décalage du segment ST a été observée avec le diclofénac (OR ajusté=2,82 IC95% [1,23 ; 6,48]).

Concernant le **risque d'AVC**, dans la méta-analyse de la CNT Collaboration, le risque n'était pas significativement augmenté chez les patients traités par diclofénac versus placebo (RR=1,18 IC95% [0,79 ; 1,78], p=0,42). Selon la méta-analyse en réseau de Trelle et al, le risque relatif de survenue d'un AVC était significativement augmenté avec le diclofénac comparé au placebo, RR 2,86 [1,09 ; 8,36] ; l'ibuprofène était associé au risque le plus élevé RR = 3,36 [1,00 ; 11,60]. Selon la méta-analyse⁶⁷ Varas-Lorenzo et al, le risque de présenter un AVC était augmenté chez les patients recevant un traitement par rofécoxib (RR groupé = 1,64, IC95% [1,15 ; 2,33]) et par diclofénac (RR =1,27, IC95% [1,08 ; 1,48]) comparé aux patients ne recevant pas d'AINS.

Il est à noter que les données issues des différentes méta-analyses ou revues de la littérature ne mentionnent pas toujours la posologie de diclofénac utilisée dans les études. Lorsque celle-ci est mentionnée, il s'agit de posologies élevées (100 à 150 mg/jour). De même, la durée de traitement par diclofénac n'est pas, dans la majorité des cas, renseignée. Lorsque celle-ci est renseignée, il s'agit d'un traitement de plusieurs semaines.

- La tolérance gastro-intestinale

Dans une étude clinique⁶⁸, les patients traités par du **diclofénac** (75 mg deux fois par jour) associé à l'**oméprazole** ont **présenté plus d'événements gastro-intestinaux comparé aux patients traités par célécoxib** (200 mg deux fois par jour) (respectivement 3,8% vs 0,9%, différence=2,9%, IC95% [2,0% ; 3,8%], p<0,0001). Le hazard ratio était en faveur du groupe célécoxib (HR=4,3, IC95% [2,6 ; 7,0], p<0,0001). La proportion de patients ayant arrêté prématurément l'étude à

⁶⁴ Trelle S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011. 342: c7086.

⁶⁵ Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. Pharmacoeconomics and Drug Safety. 2013. 22: 559-570.

⁶⁶ Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Danchin N et al. Risk of ST versus non-ST elevation myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Heart. 2011. 97: 1834-1840.

⁶⁷ Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. Pharmacoeconomics and Drug Safety. 2011; 20: 1225-1236.

⁶⁸ Chan FKL, Lan A, Scheiman J et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. Lancet. 2010. 376 : 173-79.

cause d'événements indésirables gastro-intestinaux a été plus importante dans le groupe diclofénac + oméprazole comparé au groupe célécoxib (respectivement, 8% vs 6%, $p=0,0006$).

Une analyse réalisée dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 65 ans de cette étude et qui présentaient un risque gastro-intestinal élevé a montré des résultats comparables⁶⁹.

La méta-analyse de Mallen⁷⁰ portant sur des patients âgés de plus de 65 ans avec une arthrose, une polyarthrite rhumatoïde ou une spondylarthrite ankylosante ($n=9\,461$, dont 2 334 sous diclofénac) a montré que les patients traités par célécoxib avaient moins fréquemment rapporté d'événements indésirables gastro-intestinaux comparé aux patients traités par diclofénac (respectivement, 16,7% vs 21,0%, $p<0,0001$) ou comparé au traitement par ibuprofène (26,5%, $p=0,0016$) ou naproxène (29,4%, $p<0,0001$). La proportion de patients ayant arrêté leur traitement en raison de la survenue d'événements indésirables d'origine gastro-intestinale était significativement inférieure chez les patients traités par célécoxib (4,0%) comparé aux patients traités par naproxène (8,1%, $p<0,0001$) et ibuprofène (7,3%, $p<0,05$). Aucune différence significative n'a été observée avec le diclofénac (4,2%, $p=0,75$).

Dans deux méta-analyses^{71,72}, une augmentation du risque de présenter une complication de l'appareil gastro-intestinal supérieur était notamment observée pour le naproxène ($RR=4,10$ [3,22 ; 5,23]), le diclofénac ($RR=3,34$, IC95% [2,79 ; 3,99]), l'ibuprofène ($RR=1,84$, IC95% [1,54 ; 2,20]) et le célécoxib ($RR=1,45$, IC95% [1,17 ; 1,81]). Une augmentation du risque de présenter un saignement de l'appareil gastro-intestinal supérieur était notamment observée pour le naproxène ($RR=5,63$, IC95% [3,83 ; 8,28]), le kétoprofène ($RR=5,57$, IC95% [3,94 ; 7,87]) et le diclofénac ($RR=3,98$, IC95% [3,36 ; 4,72]).

Une méta-analyse⁷³ évaluant les AINS versus placebo ou versus un autre AINS a mis en évidence une augmentation significative du risque relatif de complications de l'appareil gastro-intestinal supérieur (perforation, saignement, obstruction) chez les patients traités par diclofénac versus placebo ($RR=1,89$, IC95% [1,16 ; 3,09], $p=0,0106$). Avec l'ibuprofène à 2400 mg/jour, une augmentation significative du risque de complication gastro-intestinale supérieure a été mise en évidence ($RR=3,97$, IC95% [2,22 ; 7,10] $p<0,0001$). En comparaison au placebo, le naproxène à la posologie de 1000 mg/jour a été associé à une augmentation significative du risque de complication gastro-intestinale supérieure ($RR=4,22$, IC95% [2,71 ; 6,56], $p<0,0001$).

Il n'a pas été identifié de méta-analyse en réseau de méthodologie correcte qui permettrait de positionner le diclofénac par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents.

⁶⁹ Kellner HL, Li C, Essex MN. Efficacy and safety of celecoxib versus diclofenac and omeprazole in elderly arthritis patients: a subgroup analysis of the CONDOR trial. *Current Medical Research & Opinion* 2012; 28: 1537–1545.

⁷⁰ Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Current Medical Research & Opinion* 2011; 27: 1359–1366.

⁷¹ Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Saf* 2012; 35): 1127-1146.

⁷² Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S et al. Variability Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62: 1592–1601.

⁷³ Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les indications thérapeutiques des spécialités à base de diclofénac administrées par voie systémique diffèrent entre les spécialités en fonction du dosage par unité de prise en diclofénac et de la voie d'administration. Les spécialités à base de diclofénac (seul ou en association) administrées par voie systémique sont indiquées chez l'adulte et/ou l'enfant, pour soulager la douleur de différentes intensités et l'inflammation dans un large éventail de troubles, notamment les troubles arthritiques (par exemple la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la spondylarthrite ankylosante et la goutte aiguë), les troubles musculo-squelettiques aigus (telle que la périarthrite, la tendinite, la ténosynovite et la bursite) et d'autres pathologies douloureuses résultant d'un traumatisme (par exemple cas de fractures, douleurs lombaires, entorses, luxations, chirurgie orthopédique, dentaire et autres chirurgies mineures) ainsi que dans le traitement des dysménorrhées essentielles après bilan étiologique.

Le diclofénac doit être prescrit à la plus petite dose efficace pour la durée la plus courte possible.

Compte-tenu :

- des nouvelles données sur la tolérance cardio-vasculaire du diclofénac administré par voie systémique établissant le risque cardiovasculaire du diclofénac comme étant du même ordre que celui qui avait été observé avec les coxibs, lorsque ce traitement est prescrit au long cours, à dose maximale, et en particulier chez les patients à risque cardiovasculaire,
- de l'existence d'autres comparateurs de la même classe thérapeutique pour lesquels il n'a pas été émis d'alerte similaire en termes de tolérance cardio-vasculaire,

la Commission estime que le diclofénac n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des pathologies relevant d'un traitement par AINS des patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (notamment hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée, dyslipidémie, diabète traité ou non traité, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)^{74,75}.

⁷⁴ HAS. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005.

⁷⁵ Afssaps. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations. Mars 2005.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 01 mars 2006 doivent être modifiées.

08.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les douleurs et les états fébriles entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité, utilisée en cures de courte durée, entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen, en raison d'une possible augmentation du risque cardiovasculaire chez certains patients.
- ▮ Comme les autres AINS, cette spécialité doit être réservée aux poussées douloureuses et être prescrite à la posologie minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible. Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des douleurs et des états fébriles relevant d'un traitement par AINS des patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, le service médical rendu par cette spécialité dans ces indications reste important.

Il est insuffisant dans la sous-population des patients présentant des facteurs de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire.