



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

09 mai 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 25 mars 2002 (JO du 19 novembre 2000).

CELEBREX 100 mg, gélule
B/30 - Code CIP 354 368.1

CELEBREX 200 mg, gélule
B/30- Code CIP 354 370.6

Laboratoire PFIZER

célécoxib

Liste I

Date d' AMM : 24 mai 2000

Rectificatifs d'AMM depuis le dernier avis de la transparence (juin 2004)

24/08/04 : effets indésirables

02/08/05: indications thérapeutiques, posologie, mises en garde et précautions d'emploi,
contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions,
effets indésirables

19/05/06:contre-indications, mise en garde, effets indésirables, propriétés
pharmacodynamiques

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables
aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

célécoxib, AINS inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase 2

1.2. Indications

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde. **La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient.**

1.3. Posologie

Cf RCP.

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du célécoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose.

- Arthrose

La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Chez certains patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 200 mg deux fois par jour peut accroître l'efficacité.

En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

- Polyarthrite rhumatoïde

La dose initiale journalière recommandée est de 200 mg répartie en 2 prises.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

La dose journalière maximale recommandée pour les deux indications est de 400 mg.

- Sujet âgé (> 65 ans)

Comme pour tout patient, le traitement sera débuté à 200 mg par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. Une attention particulière doit être portée aux sujets âgés de poids corporel inférieur à 50 kg.

- Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée avérée avec une albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l, le traitement doit être initié à la moitié de la dose recommandée. L'expérience chez ce type de patients se limite à celle des patients cirrhotiques.

- Insuffisance rénale

L'expérience avec le célécoxib chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée étant limitée, ces patients devront être traités avec précaution.

- Enfants

Le célécoxib n'est pas indiqué chez l'enfant

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 11 octobre 2000

Le service médical rendu est important. Un essai versus AINS + antisécrétoire, ou versus AINS+misoprostol, aurait permis une meilleure évaluation de l'intérêt en terme de tolérance digestive de ce nouvel AINS.

Cette spécialité présente une amélioration du service médical rendu modeste de niveau III en termes de tolérance par rapport aux AINS, excepté les pyrazolés.

Avis de la commission du 16 juin 2004

Si l'incidence des ulcères compliqués ou symptomatiques sous célécoxib a été dans l'ensemble inférieure à celle observée avec les autres AINS, la différence absolue a été minime. La plupart des études déposées, y compris SUCCESS et CLASS, ne permettent pas l'extrapolation sans réserves des résultats observés aux conditions réelles d'utilisation.

Enfin, on ne dispose pas d'étude permettant d'évaluer l'intérêt, chez les patients à risque d'événement gastro-intestinal, de l'association célécoxib+inhibiteur de la pompe à proton (IPP) par rapport à une association AINS + IPP.

Concernant la tolérance cardio-vasculaire, bien qu'aucune étude n'ait montré de différence significative sur la mortalité globale ou cardiovasculaire, les résultats observés ne permettent cependant pas d'exclure un risque majoré d'infarctus du myocarde, particulièrement dans les populations à risque (sujets âgés, fumeurs, traités pendant des longues périodes).

Le service médical rendu est important.

L'analyse des résultats disponibles montre que la meilleure tolérance digestive de CELEBREX par rapport aux AINS anti-cox 1 est minime, en l'état actuel des données et du niveau de preuve présentés. Il n'a pas été retenu de différence cardiovasculaire notable par rapport aux AINS. Par conséquent, compte-tenu d'une probable meilleure tolérance digestive, cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport aux AINS conventionnels.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2007)

M : Muscle et squelette

O1: Anti-inflammatoire et anti-rhumatismaux

A : Anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens

H : Coxibs

O1 : Célécoxib

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

AINS exceptés les pyrazolés indiqués dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antalgiques.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS (16 juin 2004)

4.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'a été présentée par le laboratoire.

4.2 Tolérance

Une attention particulière a été portée à la tolérance digestive du célécoxib dans la mesure où la commission de la transparence dans son dernier avis daté du 16 juin 2004 avait fait l'hypothèse d'une meilleure tolérance digestive du célécoxib justifiant l'octroi d'une ASMR IV par rapport aux AINS non sélectifs.

4.2.1 Tolérance gastro-intestinale

Dans le présent dossier, le laboratoire présente de nouvelles données, notamment :

- la méta-analyse Moore et al (2005),
- l'étude Lai et al (2005) ayant comparé le célécoxib au naproxène + IPP chez des patients à hauts risques digestifs,
- trois études observationnelles (Hippisley-Cox et al 2005, Norgard et al 2004 et Lanans et al 2006).

Par ailleurs, d'autres études ont été déposées par la firme mais ne seront pas détaillées dans le présent avis :

- deux études non retenues car uniquement disponibles sous forme de résumés (Cryer 2005 - étude célécoxib vs AINS + IPP chez des patients traités par l'aspirine à faible dose et Rahme 2005 - étude observationnelle, rétrospective sur base de données comparant le célécoxib ± IPP aux AINS non sélectifs ± IPP),
- une étude en cours (CONDOR),
- l'étude Scheiman 2006, évaluant l'efficacité de l'ésoméprazole vs placebo dans la prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS) non retenue car non réalisée spécifiquement pour comparer l'association coxib + IPP à coxib seul (cf avis de la commission INEXIUM du 08 juin 2005),
- l'étude GOLSTEIN 2006, réalisée chez des volontaires sains.

4.2.1.1 Célécoxib versus « AINS non sélectifs »

Moore et al¹

Méta-analyse de 31 études contrôlées (n = 39 605 patients), randomisées, double aveugle, d'une durée de suivi supérieure ou égale à 2 semaines, ayant évalué la tolérance digestive et cardio-rénale du célécoxib dans le traitement de la PR et de l'arthrose.

Les critères de jugement ont été : les arrêts de traitement (toutes causes, manque d'efficacité, événement indésirable, événement indésirable gastro-intestinal), les ulcères endoscopiques, les événements gastro-intestinaux et cardio-rénaux et les modifications majeures des paramètres hématologiques.

Le célécoxib (50 à 800 mg/j) a été comparé aux autres AINS (rofécoxib (25 mg/j), naproxène (1000 mg/j), ibuprofène (2400 mg/j), diclofénac (100-150 mg/j) et loxoprofène (180 mg/j)), au paracétamol (4 g/j) et au placebo.

Les analyses ont été effectuées en ITT.

1 Moore RA et al. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis : systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports, Arthritis Research & Therapy 2005; 7 : R644-665

Résultats :

Les résultats de cette méta-analyse montrent qu'aux doses thérapeutiques de célécoxib (200-400 mg/j) :

- les arrêts de traitements (toutes causes confondues) n'ont pas été significativement différents entre les groupes célécoxib et AINS non sélectifs, pris à leur posologie maximale (RR : 0,96 ; IC 95% :0,91-1,01);
- les arrêts de traitements pour un événement digestif ont été moins fréquents sous célécoxib que sous AINS non sélectifs (RR : 0,7 ; IC 95% :0,6-0,8) ;
- l'incidence des événements gastro-intestinaux a été moindre sous célécoxib que sous AINS non sélectifs (RR : 0,84 ; IC 95% :0,81-0,87). Par ailleurs, l'incidence des ulcères symptomatiques et des saignements digestifs a été moindre sous célécoxib que sous AINS non sélectifs (RR : 0,35 ; IC 95% :0,22-0,56); néanmoins, l'incidence des événements indésirables graves n'a pas différé entre célécoxib et AINS non sélectifs, (RR : 0,91 ; IC95% :0,91-1,08);
- la tolérance cardiovasculaire du célécoxib a été comparable à celle des AINS non sélectifs. A noter toutefois, une incidence d'infarctus du myocarde plus élevée sous célécoxib (20/13 509 soit 0,15%) que sous AINS non sélectifs (3/8309 soit 0,04%)

Concernant cette méta-analyse, il convient notamment de souligner que :

- aucun test d'hétérogénéité n'a été effectué,
- contrairement au célécoxib, les AINS non sélectifs ont été utilisés aux posologies maximales autorisées dans la plupart des essais,
- la durée de suivi a été courte, en moyenne 12 semaines,
- l'exhaustivité des essais inclus n'est pas assurée.

4.2.1.2 Etude célécoxib versus « AINS non sélectifs » + IPP

Etude Lai et al 2005²

Essai randomisé, en ouvert ayant eu pour objectif de démontrer la non-infériorité du célécoxib par rapport à l'association naproxène + lansoprazole pour la réduction des récurrences de complications d'ulcères gastro-duodénaux chez 224 patients ayant des antécédents d'ulcères hémorragiques liés à la prise d'AINS. Les patients ont été traités par célécoxib 200 mg /j (n=120) ou naproxène (750 mg/j) + lansoprazole (30 mg/j) (n=122) pendant 24 semaines.

Le critère principal a été la récurrence d'ulcères gastro-duodénaux compliqués.

Hypothèse de non-infériorité : le célécoxib serait considéré comme non inférieur à l'association naproxène + lansoprazole si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des récurrences d'ulcères compliqués des 2 traitements était inférieure ou égale à 7%.

Résultats

Analyse en ITT :

La fréquence cumulée des récurrences d'ulcères compliqués a été de 3,7% [0% ; 7,3%] dans le groupe célécoxib et 6,3% [1,6% ;11,1%] dans le groupe naproxène+lansoprazole. La différence entre les deux groupes a été de -2,6% (IC 95% [-9,1% ; 3,7%]). Le célécoxib a donc été considéré comme non inférieur à l'association naproxène/lansoprazole dans la réduction des récurrences de complications

2 Lai et al, Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications, The American Journal of Medicine 2005; 118 : 1271-1278

d'ulcère. Aucune analyse sur la population per protocole n'a été présentée dans la publication.

Les résultats de cette étude ouverte sans groupe contrôle placebo sont à prendre avec précaution en raison d'une randomisation imparfaite « par enveloppe scellée », de l'analyse principale des résultats uniquement en ITT alors qu'il s'agit d'un essai de non-infériorité et enfin, du choix discutable de la borne de non-infériorité. Il en résulte un faible niveau de preuve. Ces réserves faites, il apparaît que la fréquence des complications gastro-duodénales sévères est élevée quand le célécoxib ou l'association AINS non sélectifs + IPP sont prescrits à des patients ayant un risque digestif élevé vis-à-vis des AINS, confirmant les résultats d'une étude antérieure (Chan et al. N Engl J Med 2002 ;347 :2104-10).

4.2.1.3 Études observationnelles

Trois études cas-témoin ont évalué le risque d'événements indésirables gastro-intestinaux chez des patients traités par inhibiteurs de la COX-2 et par des AINS non sélectifs au Royaume-Uni (Hippisley-Cox³), en Espagne (Lanas⁴) et au Danemark (Norgard⁵). Les doses de célécoxib utilisées dans ces études n'ont pas été précisées.

Comparé au groupe témoin (non-utilisateurs d'AINS), les résultats de ces études suggèrent que le célécoxib n'est pas associé à une augmentation significative du risque de survenue d'événements indésirables digestifs contrairement au rofécoxib et aux AINS non sélectifs.

Cependant, compte tenu des limites de ce type d'études réalisées sur base de données (caractère rétrospectif, biais de sélection des patients, biais d'information, prise en compte non exhaustive des variables confondantes), les résultats de ces études doivent être considérés avec prudence.

Conclusion générale sur les données de tolérance digestive

Concernant la classe des coxibs, l'EMA dans son rapport public d'évaluation du 7 novembre 2006 a considéré qu'il existait des données suggérant une meilleure tolérance digestive des coxibs par rapport aux AINS non sélectifs. Cependant les résultats de l'essai CLASS (célécoxib vs ibuprofène ou diclofénac) n'ont pas montré de différence entre célécoxib et AINS non sélectifs concernant les événements indésirables gastro-intestinaux compliqués. A noter que le programme MEDAL (étoricoxib vs diclofénac) aboutit aux mêmes conclusions notamment chez les patients prenant de l'aspirine ou des anti-plaquettaires. Au total, même si les données disponibles suggèrent un bénéfice en termes de tolérance digestive des coxibs, des données complémentaires sont nécessaires.

Concernant plus particulièrement le célécoxib, une méta-analyse incluant 31 études contrôlées, randomisées et trois études observationnelles européennes récentes n'ont pas apporté des résultats de haut niveau de preuve concernant le risque gastro-intestinal du célécoxib comparé à celui des AINS non sélectifs.

Par ailleurs, une étude randomisée de faible niveau de preuve a suggéré la non-infériorité du célécoxib par rapport à l'association AINS + IPP chez des sujets ayant des antécédents d'ulcères hémorragiques liés à la prise d'AINS.

3 Hippisley-Cox J et al. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ 2005;331:1310-1316

4 Lanas A et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective Cox-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations, Gut, 10 mai 2006

5 Norgard B et al. Cox-2 selective inhibitors and the risk of upper gastrointestinal bleeding in high-risk patients with previous gastrointestinal diseases : a population-base case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19 : 817-25

Compte tenu des limites de ces études (concernant notamment la posologie des AINS non sélectifs dans les essais randomisés), aucune conclusion formelle n'est possible quant à l'existence d'un bénéfice sur le plan digestif du célécoxib par rapport aux AINS non sélectifs en pratique quotidienne.

Annexe 1 : Nouvelles données de tolérance digestive

Études randomisées

Référence	Méthodologie	Nombre de sujets,	critères d'inclusion	Critères d'évaluation de la tolérance	Résultats de tolérance
Moore (2005)	Méta-analyse de 31 études randomisées, double-aveugle Durée moyenne des études : 12 semaines	n = 39 605 patients Âge moyen : 60 ans Célécoxib : 50-800 mg/j Rofécoxib : 25 mg/j Naproxène : 1000/j Ibuprofène : 2400 mg/j Diclofénac : 100 à 150 mg/j Loxoprofène : 800 mg/j Paracétamol : 4 g/j	Arthrose et PR	<u>Tolérance digestive</u> : -les arrêts de traitement -Risque de survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux : dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, hémorragies digestives, ulcères et ulcères endoscopiques <u>Tolérance cardio-vasculaire</u> : - fréquence des effets indésirables cardio-vasculaires	Analyse ITT <u>Tolérance digestive</u> Arrêts de traitements pour EI gastro-intestinal : Célécoxib vs AINS : RR=0,75 [0,7 ; 0,8] <u>Risque de survenue d'EI gastro-intestinal</u> : Célécoxib vs AINS : RR=0,84 [0,81 ; 0,87] <u>Risque d'ulcère et hémorragies digestives</u> : Célécoxib vs AINS : RR = 0,61 [0,46 ; 0,81] <u>Risque d'ulcère endoscopique chez les patients traités ou non par aspirine)</u> : Célécoxib vs AINS : RR=0,29 [0,24 ; 0,36] <u>Risque d'ulcère endoscopique chez les patients sous aspirine</u> : Célécoxib vs AINS : RR=0,48 [0,28 ; 0,83] <u>Tolérance gastro-intestinale (nausées, dyspepsie, douleurs abdominales)</u> : Célécoxib vs AINS : RR=0,61 [0,55 ; 0,67] <u>Tolérance cardiovasculaire</u> Célécoxib vs AINS non sélectifs : fréquence des infarctus du myocarde : RR = 1,9 [0,87 ; 4,1]). Insuffisance cardiaque : RR = 0,54 [0,29 ; 1,02]) Survenue ou aggravation d'une HTA : RR = 0,92 [0,79 ; 1,2]).
Lai et al (2005)	Étude ouverte de non infériorité, randomisée	n = 224 patients Célécoxib 200 mg/j; n=120 Naproxène 750 mg/j + 30 mg lansoprazole ; n=122	Patients atteints d'arthrose et PR avec ulcères cicatrisés et éradication d' <i>H.Pylori</i>	Récidive des complications d'ulcères gastriques et duodénales.	Fréquence cumulée d'ulcère : Célécoxib : 3,7% [0,0%-7,3%]) Naproxène + Lansoprazole : 6,3% [1,6% ; 11,1%] Différence : -2,6% (IC à 95% [-9,1% ; 3,7%] Limite de non infériorité : 7% : le célécoxib a été non inférieur à l'association naproxène + lansoprazole

études cas-témoins

Référence	Méthodologie	Nombre de sujets,	critères d'inclusion	Critères d'évaluation de la tolérance	Résultats de tolérance (Analyse ITT)
Hippisley-Cox (2005)	Cas-témoins à partir de la base de données QSEARCH (Royaume-uni) du 01.08.2000 au 31.07.2004	9 407 cas 88 867 témoins	25 ans ou + Prise d'AINS	Evénements indésirables GI	Incidence globale des événements gastro-intestinaux (GI): 1,36/1000 personnes années IC à 95% [1,34 ; 1,39]. Une augmentation du risque d'événements GI a été observée aussi bien chez les patients traités par AINS non sélectifs que par COX2. Après ajustement, le risque d'événements GI par rapport aux non utilisateurs : Naproxène : OR = 2,12 ; IC à 95% [1,73 ; 2,58] Diclofénac : OR = 1,96 ; IC à 95% [1,78 ; 2,15] Rofécoxib : OR = 1,56 ; IC à 95% [1,30 ; 1,87] Célécoxib : OR = 1,11 ; IC à 95% [0,87 ; 1,41] (non significatif)
Norgard (2004)	Cas-témoins à partir d'une base de données hospitalières au Danemark du 01.01.2000 au 31.12.2002	789 cas 2 906 témoins	Hospitalisation pour hémorragie digestive + facteurs de risque GI	Risque d'hémorragie digestive	Risque d'hémorragie digestive vs non utilisateurs : Célécoxib : OR = 1,3 ; IC à 95% [0,7 ; 2,8] Rofécoxib : OR = 2,1 ; IC à 95% [1,2 ; 3,5] AINS non sélectifs : OR = 3,3 ; IC à 95% [2,4 ; 4,4]
Lanas (2006)	Cas témoins à partir d'une base de données hospitalières espagnoles	2 777 cas 5 532 témoins	Patients hospitalisés pour hémorragie digestives.	Risque d'hémorragie digestive haute	Risque d'hémorragie digestive haute vs non utilisateurs : AINS non sélectifs : RR = 5,3 ; IC à 95% [4,5 ; 6,2] Célécoxib : RR = 1,0 ; IC à 95% [0,4 ; 2,1]

4.2.2 Nouvelles données de tolérance cardio-vasculaire

La tolérance cardiovasculaire du célécoxib a fait l'objet d'une procédure d'arbitrage de l'EMA dont les conclusions ont été rendues le 23 juin 2005. Par ailleurs, une réévaluation de l'ensemble des AINS a été réalisée par l'EMA (Public CHMP Assessment Report – 7 novembre 2006). A l'issue de ces réévaluations, le rapport bénéfice/risque du célécoxib a été jugé favorable, mais des modifications ont été apportées au RCP afin de renforcer l'information sur le risque cardio-vasculaire (cf annexe 1).

Le dossier fourni par le laboratoire repose sur :

- Trois études long terme (>2 ans) : deux études dans la prévention de récurrences de polypes colo-rectaux APC⁶ et PreSAP (non publiée) et une étude dans l'Alzheimer (ADAPT⁷).
- Des méta-analyses d'études randomisées : méta-analyse du dossier d'arbitrage (non publiée), Moore et al 2005, Kearney et al 2006, Aw et al 2005, Zhang et al 2006
- Une méta-analyse d'études observationnelles (Mc Gettigan et al 2006)
- Des études observationnelles (Hippisley-Cox J et al 2005, Helin-Salmivaara et al 2006, Andersohn et al 2006, Velentgas et al 2006, Hudson et al 2005)

Nouvelles études cliniques randomisées : APC, PreSAP et ADAPT

Des données de tolérance issues de 3 essais avec suivi à long terme (33 mois pour PreSAP et APC) évaluant le célécoxib chez des patients atteints de polyposse adénomateuse sporadique ou prédisposés à développer la maladie d'Alzheimer ont été présentées.

Dans l'étude APC (Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with Celecoxib), une augmentation dose-dépendante des décès liés à des événements cardiovasculaires (principalement infarctus du myocarde IDM) a été observée aux doses de 400 mg/j et 800 mg/j (en deux prises), comparativement au placebo.

L'augmentation du risque est apparue après environ 1 an de traitement. Le risque de décès d'origine cardiovasculaire, par IDM, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque (critère composite) a été de 3,4% dans le groupe célécoxib 800 mg/j (RR par rapport au placebo = 3,4 ;IC 95% : 1,4-7,8), de 2,3% dans le groupe célécoxib 400 mg/j (RR =2,3 ;IC 95% : 0,9-5,5) et de 1% dans le groupe placebo.

Les résultats des deux autres essais cliniques avec suivi à long terme interrompus par précaution sur la base des résultats de l'étude APC, n'ont pas montré d'augmentation significative du risque cardiovasculaire avec le célécoxib 200 mg 2 fois par jour et 400 mg 1 fois par jour, comparativement au placebo.

Méta-analyses d'études randomisées :

Le laboratoire a présenté les résultats de plusieurs méta-analyses (Kearney et al 2006⁸, Moore et al 2005⁹, Aw et al 2005¹⁰, Zhang et al 2006¹¹ et une méta-analyse non publiée, demandée dans le cadre de la procédure d'arbitrage).

6 Solomon et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005; 352 (11) : 1071-1080.

7 ADAPT research group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial (ADAPT). PLoS Clin Trials November 2006; 1(7).

8 Kearney P et al, Do selective cyclo-oxygenase 2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis ? Meta-analysis of randomised trials. BMJ 2006; 332 : 1302-5

9 Moore RA et al. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis : systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports, Arthritis Research & Therapy 2005; 7 : R644-665

10 Aw TJ et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure, Arch Intern Med 2005; 165 : 1-7

Ces différentes méta-analyses n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes de tolérance cardio-vasculaire et rénale (décès CV, IDM/AVC, HTA ; dysfonctionnement rénal) entre le célécoxib et les AINS non sélectifs . Cependant, on peut s'interroger sur la validité des données de méta-analyses d'essais cliniques dans lesquels la tolérance cardiovasculaire était habituellement un critère d'évaluation défini a posteriori. Le niveau de preuve de ces résultats est d'autant plus faible que :

- la durée de suivi médiane est inadaptée et trop courte,
- la fréquence des événements attendus est trop faible sur la durée de suivi étudiée, limitant la puissance de la méta-analyse,
- le codage des événements de nature « cardiologique » nécessite une démarche a priori, un comité « ad hoc » pour leur validation et une description complète et appropriée de chaque événement,

De plus, ces méta-analyses sont difficiles à interpréter du fait de l'hétérogénéité des résultats (Kearney, Zhang et Aw) ou de l'absence de réalisation de test d'hétérogénéité (Moore).

Méta-analyse d'études observationnelles : Mc Gettigan 2006¹²

Les résultats d'une méta-analyse d'études cas-témoins ou de cohorte suggèrent également que le célécoxib n'est pas associé à une élévation significative du risque cardiovasculaire par rapport aux AINS non sélectifs .

Cependant, en raison de l'hétérogénéité des résultats des études incluses et des limites des études cas-témoins, les résultats de cette méta-analyse ne permettent pas de conclure avec un niveau de preuve satisfaisant.

D'autres études observationnelles de faible niveau de preuve (Helin-Salmivaara¹³, Andersohn¹⁴, Velentgas¹⁵, Hudson¹⁶) dont les conclusions vont dans le même sens que la méta-analyse, à savoir la non-association du célécoxib à une sur-élévation significative du risque cardio-vasculaire, ont été présentées.

Conclusion sur la tolérance cardiovasculaire

Les méta-analyses d'études randomisées et observationnelles présentées sont difficiles à interpréter en raison des limites méthodologiques qu'elles comportent. De plus, les études incluses, généralement de courte durée, n'avaient pas été spécifiquement réalisées pour évaluer la tolérance cardio-vasculaire.

Dans son rapport public d'évaluation du 7 novembre 2006, l'EMA a jugé que les études récentes (PreSAP, APC) confirment et renforcent

11 Zhang J et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events, meta analysis of randomized trials. JAMA 2006; 296 : E1- E14

12 Mc Gettigan et al. Cardiovascular Risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and non selective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA 2006; 296, 13 : E1-E12

13 Helin-salmivaara et al. NSAIS use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population : a nationwide case-control study from Finland. European Heart Journal, 26 mai 2006

14 Andersohn F et al, Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke. Stroke 2006; 37

15 Velentgas P et al. Cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and other non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006 Jan 4; [Epub ahead of print]

16 HUDSON M et al . Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed célécoxib, rofécoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. BMJ 2005;330(7504):1370

l'augmentation du risque thrombotique avec le célécoxib comparativement au placebo. Ce risque thrombotique est par ailleurs plus élevé chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires.

Tolérance cardio-vasculaire – méta-analyses d'études randomisées

Référence	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostics + critères d'inclusion	critères de tolérance	Résultats de tolérance
Méta-analyse du dossier d'arbitrage EMEA Non publiée	Méta- analyse de 41 études cliniques menées dans des indications chroniques Comparateurs (doses) : Célécoxib : 50 –800 mg Naproxène : 1000 mg/j Diclofénac : 100 -150 mg/j Ibuprofène : 2400 mg/j Kétoprofène : 200 mg/j Paracétamol : 4g/j Loxoprofène : 180 mg/j Rofécoxib : 25 mg/j	44 308 patients Age : 58 – 71 ans	-étude randomisée, double aveugle - au moins un groupe de traitement célécoxib à une dose ≥ 200 mg/jour et au moins un groupe placebo ou comparateur actif - Durée de l'étude supérieure à 2 semaines - Etude complétée et rapport disponible au 31.10.2004 Durée de traitement : 2 semaines à 1 an.	Critère composite APTC (décès CV, IDM/AVC)	Il n'a pas été observé d'augmentation significative du risque de survenue d'événements thrombo-emboliques par rapport au placebo et par rapport aux AINS non sélectifs . Célécoxib ≥ 200 mg vs placebo : RR = 0,84 [0,63 ; 1,13] Célécoxib ≥ 200 mg vs AINS non sélectifs RR = 1,14 [0,57 ; 2,27]
Kearney et al (2006)	Méta analyse de 138 études randomisées Durée de traitement d'au moins 4 semaines Comparaison d'un cox 2 à un placebo ou un AINS classique Recueil des données : 1966 – avril 2005	145 373 patients inclus		Evénements CV sévères IDM fatals et non fatals AVC Décès CV	Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les effets cardiovasculaires sévères entre les cox2 et les AINS non sélectifs . Test d'hétérogénéité significatif $p < 0,001$
Aw (2005)	Méta-analyse de 19 études randomisées contrôlées durée de traitement : 6 à 52 semaines. Cox 2 célécoxib, rofécoxib, étoricoxib vs placebo et vs AINS (naproxène, diclofénac, ibuprofène)	45 451 patients âge moyen non documenté	Arthrose et PR	RR de développer une HTA	<u>Risque de survenue d'une HTA :</u> Célécoxib vs placebo : RR = 0,81 [0,13 ; 5,21]) Célécoxib vs AINS : RR = 0,82 [0,6 ; 1,00]. Hétérogénéité des résultats

Tolérance cardio-vasculaire – Etudes randomisées au long cours

Référence	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostics + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance
APC (Solomon, 2005)	Randomisée, comparative, vs placebo dans la réduction des récives de polypes colo-rectaux Durée : 33 mois	n= 2 035 Célécoxib 400 mg/j: 695 Célécoxib 800 mg/j : 671 Placebo : 679 âge moyen : 60 ans	Patient à risque de développer un cancer colorectal fondé sur un historique médical d'adénome simple ou multiple d'une taille de 0,5 cm.	Critère composite prenant en compte la mortalité CV, IDM, AVC et insuffisance cardiaque	Le risque de décès d'origine cardiovasculaire, d'IDM ou d'accident vasculaire cérébral (critère composite) a été de 3% dans le groupe célecoxib 800 mg/j (RR par rapport au placebo = 3,4 ;IC 95% : 1,4-8,5), de 2,2% dans le groupe célecoxib 400 mg/j (RR =2,5 ;IC 95% : 1,0-6,4) et de 0,9% dans le groupe placebo.
PreSAP (non publiée)	Randomisée, comparative vs placebo dans la réduction des récives de polypes colo-rectaux. Durée : 32 mois	n=1 561 Célécoxib 400 mg/jour : 933 Placebo : 628 Age : 60,4 ans (placebo), 61,0 (célecoxib)	30 ans et + Colonoscopie dans les 4 mois	Critère composite prenant en compte la mortalité CV, IDM, AVC et insuffisance cardiaque	Arrêt de l'étude par précaution. Mortalité CV, IDM non fatal, AVC, insuffisance cardiaque : Pas d'augmentation significative du risque chez les patients sous Célécoxib vs placebo : RR=1,2 (IC à 95% [0,6 ; 2,5]).
ADAPT (non publiée)	Randomisée, comparative, double-aveugle, vs naproxène dans la réduction du risque de survenue de maladie d'Azheimer chez les sujets à haut risque Durée de l'étude : 3 ans	n= 2 400 Célécoxib 400 mg/j Naproxène 440 mg/j Placebo		Événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires	Pas d'augmentation significative du risque chez les patients sous célecoxib vs placebo. Arrêt de l'étude par précaution.

Tolérance cardio-vasculaire – Méta-analyses et études observationnelles

Référence	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostics + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance
Mc Gettigan (2006)	Méta-analyse de 23 études observationnelles	17 études cas-témoins 6 études de cohortes		Événements CV	Célécoxib vs non utilisateurs : RR=1,06 [0,91 ; 1,23]. Célécoxib vs AINS non sélectifs : RR=0,95 [0,85 ; 1,05]
Hudson (2005)	Etude rétrospective de cohorte BDD du Québec	2 256 patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque : Célécoxib : 717 Rofécoxib : 869 AINS : 280	65 et + inscrits au régime d'assurance maladie du Québec et hospitalisé pour une insuffisance cardiaque et ayant reçu une prescription de Cox 2 ou d'AINS	Temps avant la survenue d'une événement indésirable : décès et/ou insuffisance cardiaque	Le temps de survenue d'une insuffisance cardiaque et/ou décès (analyse de Kaplan-Meier) était plus long sous célécoxib. Risque de décès et/ou d'insuffisance cardiaque : AINS vs célécoxib : RR = 1,26 [1,00 ; 1,57]) Rofécoxib vs célécoxib : RR=1,27 [1,09 ; 1,4]
Velentgas (2006)	Etude de cohorte Base de donnée de l'United Healthcare (Etats-Unis)	Cohorte de 424 584 sujets	40–64 ans assurés à l'United Healthcade ayant reçu une prescription de coxibs ou d'AINS	Syndrome coronarien aigu avec critère composite : infarctus du myocarde et décès cardiaque	Célécoxib (utilisateurs courants) vs diclofénac/ibuprofène : OR=1,03 (IC à 95% [0,83 ; 1,27]). Augmentation significative du risque avec le rofécoxib.
Helin-Salmivaara (2006)	Etude cas-témoins Base de données hospitalière de Finlande	33 309 cas 138 949 témoins		Hospitalisation pour premier IDM	Célécoxib (utilisateurs courants) vs non utilisateurs d'AINS : OR = 1,06 [0,83 ; 1,34] AINS non sélectifs vs non utilisateurs d'AINS : OR=1,34 [1,26 ; 1,43]
Andersohn (2006)	Etude cas témoins Base de données GPRD (Royaume-Uni)	3 094 cas 11 859 témoins	40 ans et + Diagnostic d'AVC ischémique	AVC ischémique	Célécoxib (utilisateurs courants) vs non utilisateurs : OR = 1,07 [0,79 ; 1,44] En revanche, le risque était significativement augmenté pour rofécoxib, étoricoxib, diclofénac et les autres AINS (hors ibuprofène et naproxène).

4.2.3 Tolérance cutanée

A la suite de l'évaluation des données sur les réactions cutanées graves, le CHMP dans son rapport du 23 juin 2005 a conclu que célécoxib était associé à la survenue très rare de réactions cutanées graves. Des modifications ont donc été apportées au RCP :

- Ajout d'une mise en garde spécifiant que l'apparition des réactions cutanées se situe dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement.
- Ajout d'une mise en garde pour les patients présentant des antécédents d'allergie médicamenteuse.
- Renforcement de la mise en garde soulignant que des réactions cutanées graves d'issue fatale se sont produites avec le célécoxib.
- Ajout d'une description plus détaillée des premiers signes de réaction cutanée entraînant l'arrêt du traitement.

4.2.4 Données de pharmacovigilance

Des données de pharmacovigilance issues du PSUR¹⁷ du 1^{er} juin 2004 au 31 décembre 2005 ont été présentées. Un total de 452 cas d'effets cardiovasculaires a été rapporté dont infarctus du myocarde (240 cas), angine de poitrine (39 cas), insuffisance cardiaque (30 cas), insuffisance cardiaque congestive (29 cas) et coronaropathie. Par ailleurs, 46 cas d'effets cutanés graves ont été rapportés incluant érythème polymorphe (6 cas), syndrome de Stevens-Johnson (28 cas), nécrose épidermique toxique (Lyell) (7 cas) et des réactions assimilées aux effets cutanés graves. Ces données sont conformes au profil de tolérance déjà connu de cette spécialité.

17 periodic safety update report

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

5.1 Données issues de l'étude CADEUS (réalisée à la demande du CEPS - août 2003 et juin 2004)

L'étude CADEUS est une étude de cohorte de sujets affiliés à la CNAM-TS, ayant bénéficié entre août 2003 et juin 2004 d'une délivrance de coxibs (célécoxib, de rofécoxib) ou d'AINS non sélectifs, et sélectionnés par tirage au sort. Les objectifs de cette étude étaient de décrire la population des utilisateurs, les motifs de prescription et les conditions de traitement.

Résultats :

Sur les 171 531 patients ayant reçu une délivrance de célécoxib ou d'AINS non sélectifs, 20.2% (soit 34 699) ont été inclus dans l'étude.

L'âge moyen des patients inclus dans la cohorte AINS non sélectifs était de 50 ans et de 64 ans pour la cohorte célécoxib. Les médecins prescripteurs étaient principalement des généralistes (83.7%) et des rhumatologues (11.7%).

Les indications déclarées par les médecins, pour les patients ayant reçu du célécoxib, étaient essentiellement une arthrose des membres (43.6%), des douleurs dorsales, lombaires et sciatiques (34.3%), des douleurs ostéo-articulaires et musculaires (8.9%) et une polyarthrite rhumatoïde (6.1%).

Les patients traités par célécoxib avaient généralement plus d'antécédents cardiovasculaires (50.5%) que les patients sous AINS non sélectifs (26.5%), essentiellement hypertension artérielle (37.9% vs 19.1%) et hypercholestérolémie (22.6% vs 11.9%).

Le célécoxib était utilisé par des sujets ayant davantage d'antécédents digestifs (33,5% vs 17.1% dans la cohorte AINS non sélectifs), en particulier, la fréquence des antécédents d'ulcères était de 2% sous AINS non sélectifs vs 5% sous célécoxib.

Le célécoxib était prescrit à une dose comprise entre 100 mg et 200 mg par jour pour 79.5% des patients et pour 15% des patients à une dose supérieure à 200 mg/j. Il s'agissait d'une première prescription dans 43.7% des cas et d'un renouvellement dans 54.7% des cas. Dans 76.3% des cas, il s'agissait d'une prise continue régulière et dans 21.9% des cas d'une prise discontinue (à la demande).

Un gastroprotecteur était prescrit chez 25.4% des patients dans la cohorte célécoxib vs 23% des patients dans la cohorte AINS non sélectifs. Les motifs de co-prescription de gastroprotecteurs chez les patients traités par le célécoxib étaient la prévention systématique (59.7%), le traitement curatif d'une lésion gastrique (11.2%), à la demande du patient (9.6%) et une autre raison non liée à la prise d'AINS (18.7%).

Sans tenir compte d'autres paramètres, dans les indications de l'AMM, les co-prescriptions de gastroprotecteurs étaient moins fréquentes parmi les patients sous célécoxib que sous AINS non sélectifs :

- dans l'arthrose, 24.5% des patients sous célécoxib vs 40.1% des patients sous AINS non sélectifs ont eu des gastroprotecteurs
- dans la polyarthrite rhumatoïde, 36.8% des patients sous célécoxib vs 70.2% des patients sous AINS non sélectifs ont eu des gastroprotecteurs

Entre la date de délivrance et la date du remplissage du questionnaire patient (délai médian de 76 jours), 25.1% des patients sous célécoxib et 55.6% des patients sous AINS non sélectifs avaient arrêté leur traitement pour les raisons suivantes : « le patient n'en avait plus besoin » (46% dans la cohorte célécoxib vs 66.9% dans la cohorte AINS non sélectifs), « manque d'efficacité » (16.7% vs 7.6%), « le patient le supportait mal » (15.5% vs 7.5%) et

« le patient n'en avait plus » (7.1% vs 5.7%).

Au total, malgré son caractère rétrospectif et le faible taux de réponse, l'étude CADEUS, dont l'objectif n'était pas de documenter la tolérance, permet d'avoir un aperçu en pratique courante des modalités de prescription du célécoxib et plus généralement des AINS.

5.2 Données IMS (2006)

	Prescriptions (milliers) CMA/Mai/06	Posologie journalière moyenne CMA/Mai/06	Durée Moyenne de traitement (en jours) CMA/Mai/06
CELEBREX 200 mg	690	1,12	38,8
<u>Indications :</u>			
Arthrose	302 (43,8%)	1,12	46,2
Autres dorsopathies	127 (18,4%)	1,12	27,1
Autres affections des tissus mous	57 (8,3%)	1,08	24,9
Spondylopathies	55 (8 %)	1,09	42,4
Polyarthropathie inflammatoire	37 (5,3%)	1,12	60,6
Autres affections articulaires	23 (3,3 %)	1,21	18,6
Autres	89 (12,9 %)	-	-
Age (% prescription chez + 55 ans)	71,4%		
Sexe (% femmes)	64,6%		
<u>Co-prescriptions</u> (% des <u>prescriptions</u>)	60%		
Analgésiques	27%		
IPP	14,3%		
Tranquillisants	13,9%		
Vasoprotecteurs	12,2%		
Baumes révulsifs	12,2%		
Myorelaxants	9,4%		
Autres produits pour appareil locomoteur	9,1%		
Hypnotiques	8,0%		
Anti-rhumatismaux	7,0%		
Beta-bloquants	6,4%		
Statines	5,9%		
Antagonistes de l'angiotensine II	5,8%		
ISRS	5,7%		
Antagonistes CA			
CELEBREX 100 mg	75	1,39	51,0
<u>Indications :</u>			
Arthroses	40 (53,4%)	1,52	49,5
Autres affections des tissus mous	7 (9,4%)	1,46	18,2
Polyarthropathies inflammatoires	7 (9,4%)	1,09	25,0
Autres dorsopathies	6 (8%)	1,68	52,2
Spondylopathies	5 (6,8%)	1,00	89,5
Autres	10 (13%)	-	-
<u>Co-prescriptions</u> NA			

5.3 Données issues du panel THALES (2005).

	Médecine générale	Rhumatologues libéraux
Nombre de prescriptions	631 898	81 042
Nombre de patients	355 370	72 077
<u>Prescriptions par dosage :</u>		
100 mg (n,%)	74 160 (11,7%)	
200 mg (n,%)	557 738 (88,3%)	
<u>Diagnostics</u>		
Arthrose (n,%)	330 916 (52,4%)	29 316 (36,2%)
Autres rhumatologie (n,%)	130 246 (20,6%)	37 476 (46,2%)
Pathologie vertébrale (n,%)	73 039 (11,6%)	14 251 (17,6%)
Autres (divers traumatologie) (n,%)	97 696 (15,5%)	
<u>Co-prescriptions</u>		
IPP (n,%)	172 276 (27,3%)*	18 703 (23,1%)
Antalgiques (n,%)	349 876 (55,4%)	35 882 (44,2%)
IEC (n,%)	50 716 (8,0%)	
Bêta-bloquants (n,%)	71 638 (11,3%)	
Aspirine à visée cardio-protectrice (n,%)	34 885 (5,5%)	
AAP	48 755 (7,7%)	
<u>Posologie journalière moyenne</u>		
<u>100 mg (nb gélule)</u>	1,62	1,70
Arthrose	1,57	
Pathologie vertébrale	1,78	
Autres rhumato (hors PR)	1,88	
Polyarthrite rhumatoïde	1,50	
Autres divers (hors traumato)	1,60	
Traumato	1,55	
<u>200 mg (nb gélule)</u>	1,10	1,14
Arthrose	1,08	
Pathologie vertébrale	1,15	
Autres rhumato (hors PR)	1,15	
Polyarthrite rhumatoïde	1,25	
Autres divers (hors traumato)	1,13	
Traumato	1,08	
<u>Durée d'ordonnance (nb jours)</u>		
Arthrose	46,5	
Pathologie vertébrale	48,9	
Autres rhumato (hors PR)	34,4	
Polyarthrite rhumatoïde	38,4	
Autres divers (hors traumato)	54,5	
Traumato	41,3	
	41,9	

* la co-prescription d'IPP et d'AINS non sélectifs selon la même source a été de 32 % en 2005.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

La polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose sont des maladies chroniques invalidantes.

Le rapport efficacité/effets indésirables du célécoxib est :

- moyen dans l'arthrose
- important dans la polyarthrite rhumatoïde

Le célécoxib est un traitement symptomatique.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques : l'ensemble des AINS (excepté les pyrazolés).

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Compte tenu des données disponibles n'apportant pas la preuve formelle d'une meilleure tolérance digestive en termes de complications graves du célécoxib par rapport aux AINS non sélectifs notamment chez les patients à risque et compte tenu d'un risque cardiovasculaire ayant fait l'objet de modifications récentes du RCP par l'EMA, la commission de la transparence considère que cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (V) par rapport aux AINS non sélectifs.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Arthrose :

Dans le cadre d'un traitement symptomatique de l'arthrose, il convient de débiter le traitement symptomatique par le paracétamol. En cas d'échec, les AINS sont prescrits, en commençant par des doses faibles. Ils doivent être réservés aux poussées douloureuses et ne pas être prescrits au long cours. La place du célécoxib, comme celle de tous les AINS, se situe donc en deuxième intention.

Polyarthrite rhumatoïde :

Le traitement de la polyarthrite fait le plus souvent appel à des séquences successives de médicaments. Les anti-inflammatoires sont un traitement de première intention, associés aux traitements de fond.

Les AINS doivent toujours être prescrits et utilisés à la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible. La poursuite du traitement ne se justifie pas en dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde.

Le choix d'un AINS doit se faire en tenant compte de son profil de tolérance et des facteurs de risques individuels du patient.

La prescription du célécoxib aux patients à risque digestif (antécédents ulcéreux, sujet âgé, traitement anti-coagulant...) justifie de prendre les mêmes précautions que celles recommandées pour l'ensemble des AINS.

Concernant le risque cardiovasculaire, il convient de respecter les restrictions d'emploi (cf Annexe 1)

6.4. Population cible

Arthrose :

Selon les données du rapport DGS/GTND¹⁸, la prévalence de l'arthrose serait de l'ordre de 17 % en population générale soit 9 à 10 millions de patients cependant une partie seulement de ces arthroses seraient symptomatiques.

A titre indicatif, 3 millions de personnes seraient atteints de gonarthrose en France¹⁹, toutefois seules 1/3 des formes seraient symptomatiques.

Sachant que les AINS ne sont ni un traitement de 1^{ère} intention, ni un traitement au long cours de l'arthrose et que des contre-indications limitent l'utilisation du célécoxib, la population cible du célécoxib dans l'arthrose pourrait être estimée à 1 million de patients (avis d'expert).

Polyarthrite rhumatoïde :

Sur la base des données épidémiologiques disponibles^{20,21,22,23,24,25} la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde peut être estimée à 130 000 à 240 000 patients.

Selon les experts, la très grande majorité de ces patients est susceptible d'être traitée par des AINS.

6.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

6.5.1. Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.5.2. Taux de remboursement : 65 %

18 Groupe technique national de définition des objectifs

19 Cooper C. Epidemiology of osteoarthritis. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds Rheumatology, 2nd ed. London: Mosby, 1998:1–20.

20 Sany et al. Enquête épidémiologique transversale sur la polyarthrite rhumatoïde en milieu libérale : résultats descriptifs. Rev. Rhum 1998 ; 65(7-9) : 508-516.

21 Sarraux A et al. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde en France et dans le Monde. La lettre du Rhumatologue juin 1999 n253 : 18-21.

22 Kahn MF. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. Rev. Rhum Ed Fr 1993 ; 60 (5 pt 2) : 56S-60S.

23 Bregeon et al. Estimate of the prevalence of rheumatoid arthritis based on a rheumatology study in the district of Anger. Rev Rhum Mal osteoartic 1986 ; 53(2) :83-90.

24 Guillemin et al. Scand J Rheumatology 1994 ; 23(5) : 264-268.

25 Louvot et al. Rev Rhum 1996 ; 10 824.

ANNEXE 1 : Modifications du RCP afin de renforcer l'information sur le risque cardio-vasculaire.
--

Suite à la procédure d'arbitrage, les modifications concernant le risque cardiovasculaire ont apportées :

Dans l'indication (§4.1) : Ajout de la mention : « la décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient ».

Dans la section posologie (§4.2) : Ajout de « En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires avec la dose et la durée de traitement, il est recommandé d'utiliser la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement en particulier chez les patients atteints d'arthrose ». « Si nécessaire, la dose peut être augmentée ultérieurement à 200 mg deux fois par jour. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées ».

Ajout de contre-indications (§4.3):

« cardiopathie ischémique avérée et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris un accident ischémique transitoire) et/ou insuffisance cardiaque congestive (stades NYHA II-IV) et/ou artériopathie périphérique ».

Ajout d'une mise en garde (§ 4.4) :

« Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) devront être traités avec le célécoxib uniquement après une évaluation approfondie ».

Ajout d'une interaction médicamenteuse (§ 4.5) :

« Comme pour les AINS, le risque d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, peut être augmenté chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple : patients déshydratés ou patients âgés) lors de l'association avec des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II avec les AINS y compris le célécoxib ».

Ajout des effets indésirables (§ 4.8) :

Affections cardiaques : effets peu fréquents: Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires :

- Effet peu fréquent : aggravation de l'hypertension artérielle
- Effet rare : Accident ischémique cérébral

Ajout en rubrique propriétés pharmacodynamiques (§ 5.1) d'une information brève sur les conclusions cardiovasculaires des études APC, PreSAP et ADAPT.