

Avis de la Commission

16 juin 2004

**VIOXX 12,5 mg, comprimé**  
**VIOXX 25 mg, comprimé**  
**(Boîtes de 28 et 50)**

**VIOXX 12,5 mg/5 ml, suspension orale**  
**VIOXX 25 mg/5 ml, suspension orale**  
**(Flacon de 150 ml)**

**Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET**

rofécoxib

Liste I

Suite aux observations du laboratoire, l'avis du 19 mai 2004 est modifié comme suit.

Avis de la Commission

19 mai 2004

16 juin 2004

**VIOXX 12,5 mg, comprimé**  
**VIOXX 25 mg, comprimé**  
**(Boîtes de 28 et 50)**

**VIOXX 12,5 mg/5 ml, suspension orale**  
**VIOXX 25 mg/5 ml, suspension orale**  
**(Flacon de 150 ml)**

**Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET**

rofécoxib

Liste I

Date de l'AMM : 23 novembre 1999 – Rectificatifs : 2 mars 2004, 14 décembre 2001, 17 août 2001, 21 février 2001, 8 novembre 2000

Motif de l'examen : réévaluation suite à la saisine conjointe de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de la Santé en 2002 et suite à la réévaluation des Coxibs par le CSP (EMEA, février 2004).

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

rofécoxib

### 1.2. Indications

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte.

### 1.3. Posologie

VIOXX est administré par voie orale.

VIOXX peut être pris avec ou sans aliments.

VIOXX ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments contenant la même substance active, le rofécoxib.

#### **Arthrose**

Chez l'adulte, la dose de départ recommandée est de 12,5 mg une fois par jour. Certains patients peuvent bénéficier d'une amélioration supplémentaire en augmentant la dose à 25 mg, une fois par jour. La dose quotidienne de 25 mg ne doit pas être dépassée.

#### **Polyarthrite rhumatoïde**

La dose recommandée est de 25 mg une fois par jour. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), aucune efficacité supplémentaire significative n'a été observée avec la dose de 50 mg une fois par jour par rapport à celle de 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximum recommandée est de 25 mg.

Pour la posologie à 25 mg une fois par jour, un comprimé à 25 mg est également disponible.

#### **Sujet âgé :**

une attention particulière sera portée chez le sujet âgé lorsque la dose quotidienne est augmentée de 12,5 mg à 25 mg.

#### **Insuffisance rénale :**

aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients arthrosiques ayant une clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/mn (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). Actuellement, il n'existe que des données limitées chez les patients atteints de PR ayant une clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/mn.

**Insuffisance hépatique :** aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh

de 7 à 9 ou albumine sérique de 25 à 35 g/l), la dose recommandée la plus faible de 12,5 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. L'expérience clinique étant particulièrement limitée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, la prudence est recommandée (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Utilisation en pédiatrie : VIOXX n'est pas indiqué chez l'enfant.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2004

M	:	Muscle et squelette
01	:	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux
A	:	Anti-inflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens
H	:	Coxibs
02	:	Rofécoxib

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

Il s'agit de l'ensemble des AINS ayant les indications arthrose et polyarthrite rhumatoïde :

acéclofénac 100 mg – CARTREX, comprimé pelliculé

acide tiaprofénique - SURGAM 100 mg et 200 mg, comprimé sécable et leurs génériques

alminoprofène - MINALFENE 150 mg et 300 mg, comprimé sécable granules pour solution buvable, sachet-dose

célécoxib – CELEBREX 100 mg et 200 mg, gélule

diclofénac - VOLTARENE LP 75 et 100 mg, comprimé B/15 et ses génériques

diclofénac - VOLTARENE 25 mg, 50 mg, comprimé gastro-résistant B/30 et leurs génériques

diclofénac et misoprostol - ARTOTEC, comprimé à double noyau gastro-résistant B/30 et ARTOTEC 75 mg/0,2 mg, comprimé gastro-résistant

étodolac - LODINE LP 400 mg, comprimé pelliculé à LP

étodolac - LODINE 100 mg, 200 mg, 300 mg, comprimé enrobé

fénamate - NIFLURIL, gélule

flurbiprofène - ANTADYS 50 et 100 mg, comprimé pelliculé

flurbiprofène - CEBUTID LP 200 mg, gélule à LP

flurbiprofène - CEBUTID 50 et 100 mg, comprimé enrobé

ibuprofène - ANTARENE 100 mg, 200 mg, 400 mg comprimé pelliculé

ibuprofène - BRUFEN 400, comprimés dragéifiés B/30 et ses génériques

ibuprofène - NUREFLEX LP 200 et 300 mg, gélules à LP et 400 mg comprimé enrobé, granulés effervescents en sachet

indométacine - CHRONO-INDOCID 75 mg, gélule

indométacine INDOCID 25 mg, capsule B/30

kétoprofène - BI-PROFENID, comprimé sécable

kétoprofène - PROFENID 50 et 100 mg, gélule - LP 200 mg, comprimé, gélule et ses génériques  
méloxicam - MOBIC 7,5 et 15 mg, comprimé sécable  
nabumétone - NABUCOX 1 g, comprimé  
naproxène - APRANAX 250 mg, granulé pour suspension buvable – 275 mg, comprimé - 500 mg, granulé en sachet - 550 mg, comprimé - 750 mg, comprimé  
naproxène -NAPROSYNE 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg comprimé - 250 mg, 500 mg granulé en sachet  
naproxène -NAPROXENE Cox 250 mg, 500 mg et 1000 mg, comprimé  
naproxène - NAPROXENE RPG 500 mg, comprimé  
naproxène - NAPROXENE sodique Teva 250 mg, 275 mg, 500 mg et 550 mg, comprimé  
nimésulide - NEXEN 100 mg, comprimé et sachets granulés  
piroxicam - BREXIN 20 mg, comprimé effervescent et sécable, sachets pour suspension buvable  
piroxicam - CYCLADOL 20 mg, comprimé effervescent et sécable, sachets pour suspension buvable  
piroxicam - FELDENE 10 mg, gélule et 20 mg, comprimé sécable et ses génériques  
piroxicam - PROXALYOC 10 mg et 20 mg, lyophilisats oraux  
phénylbutazone - BUTAZOLIDINE, comprimé  
sulindac - ARTHROCINE 200 mg, comprimé  
ténoxicam - TILCOTIL 20 mg, comprimé pelliculé

#### 2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement  
acide tiaprofénique 200 mg, comprimé - SURGAM 200 mg B/15

Le plus économique en coût de traitement  
La spécialité ne peut être précisée du fait des variations de posologie inter-individuelles et des variations intra-individuelles au cours de la maladie.

Le dernier inscrit  
kétoprofène 200 mg, gélule à libération prolongée - kétoprofène IVAX LP 200 mg B/14 (JO du 19/03/04)

#### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antalgiques.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

29 études ont été déposées par la firme dans le dossier de mars 2004 afin de documenter la tolérance du rofécoxib.

22 études ont été retenues par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'EMA dans le cadre de la réévaluation du RCP pour les tolérances gastro-intestinale et cardio-vasculaire.

Sont analysées ci-après

- 11 des 20 études retenues par le CSP
- 9 études sélectionnées parmi les 18 autres études déposées.

### **3.1. efficacité**

La Commission considère que les compléments d'information fournis à l'occasion de ce nouveau dépôt ne sont pas de nature à modifier son avis sur l'efficacité de VIOXX.

### **3.2. effets indésirables**

Une attention particulière a été portée à la tolérance de VIOXX dont l'analyse constitue le motif de la réévaluation.

### 3.2.1 Etude VIGOR

Etude ayant inclus plus de 8 000 patients atteints de **polyarthrite rhumatoïde** a comparé la sécurité d'emploi durant 9 mois de :

- rofécoxib 50 mg une fois par jour (2 fois la dose maximale recommandée)
- naproxène 500 mg deux fois par jour.

Les patients recevant de l'aspirine pour prévention secondaire cardiovasculaire ont été exclus de l'étude.

Il a été observé une moindre survenue d'événements gastro-intestinaux graves (perforations ou sténoses, ulcères, saignements) (PUS) dans le groupe rofécoxib (n=4047) : 56 événements soit 1,4%, que dans le groupe naproxène (n=4029) : 121 événements soit 3%. Toutefois, l'incidence des événements indésirables cardiovasculaires thrombo-emboliques graves a été significativement plus élevée chez les malades recevant du rofécoxib que chez les malades traités par le naproxène: 1,67 versus 0,70 pour 100 années-patients.

Cette étude n'avait pas pour objectif l'étude de la tolérance cardiovasculaire du rofécoxib. Seule une étude spécifique incluant des malades ayant une indication de l'aspirine en prévention cardio-vasculaire, permettrait de l'évaluer avec précision.

### 3.2.2 Etude ADVANTAGE

Etude prospective randomisée de 12 semaines, ayant inclus 5 557 patients **arthrosiques**, et ayant comparé la tolérance digestive de rofécoxib 25 mg par jour à celle du naproxène 500 mg 2 fois par jour.

La prise d'aspirine à faible dose, à visée cardio-vasculaire ( 100 mg/jour), était autorisée.

Critère de jugement principal : incidence cumulée à 12 semaines des sorties d'étude pour événements indésirables digestifs ou douleur abdominale.

Critère secondaire : prise concomitante de médicaments pour traiter des symptômes gastro-intestinaux.

Résultats :

L'âge moyen des patients était de 63 ans  $\pm$ 11.

	rofécoxib 25 mg/j (N=2 785)	naproxène 1000 mg/j (N=2 772)	p
Incidence cumulée à 12 semaines des sorties d'étude pour événements indésirables digestifs ou douleur abdominale			
Semaine 6	117 (4,4%)	154 (5,8%)	0,020
Semaine 12	148 (5,9 %)	198 (8,1%)	0,005
Incidence des PUS	0,2%	0,4%	-
Nombre de PUS confirmés	2 (0,1%)	9 (0,3%)	0,038
Effets indésirables cardiovasculaires	0,4 %	0,3 %	>0,2

Le taux d'arrêt de traitement a été significativement plus faible sous rofécoxib (5,9%) que sous naproxène (8,1 %).

L'analyse du sous-groupe de patients sous aspirine à faibles doses (13% de la population) montre des résultats comparables à ceux observés sur la population globale, c'est à dire une réduction du nombre d'arrêt de traitement inférieur sous Vioxx 25 mg, RR : 0.56 [0.31-1.01].

Il n'a pas été effectué de tests statistiques sur l'incidence des PUS non confirmés. L'analyse a porté sur les PUS confirmés par un comité d'experts. Il a été observé statistiquement significativement moins de PUS confirmés sous rofécoxib (0,1%) que sous naproxène (0,3%).

Il n'a pas été noté de différence entre les 2 groupes en termes de fréquence des effets indésirables cardio-vasculaires (rofécoxib : 0,4 % ; naproxène : 0,3 %).

A 12 semaines, la prise concomitante de médicaments pour traiter des symptômes gastro-intestinaux a été significativement plus faible dans le groupe rofécoxib (9,1%) que dans le groupe naproxène (11,2%).

### 3.2.3 Konstam (2002)

Analyse combinée de 23 études chez 28 000 arthrosiques

Une analyse combinée de 23 études ayant duré au moins 4 semaines, ayant inclus 28 000 malades **arthrosiques ou atteints de polyarthrite rhumatoïde**, âgés de 54 à 73 ans a comparé l'incidence des événements cardio-vasculaires chez des malades traités par rofécoxib 12,5 et 25 mg, placebo, naproxène 1 000 mg/j ou AINS autres que naproxène (diclofénac 150 mg/j, ibuprofène 2 400 mg/j, nabumétone 1 500 mg/j).

Les malades traités étaient à faible risque cardio-vasculaire.

Critère de jugement : indice de l'Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTCC) c'est-à-dire incidence combinée de :



- décès cardio-vasculaire par hémorragie ou cause inconnue
- infarctus du myocarde non fatal
- accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal

Résultats : Evénements APTC pour 100 patients-années

	rofécoxib (N=6 901) vs placebo (N=4 035)	rofécoxib (N=4 761) vs « AINS classiques » (N=2 971 (diclofénac, ibuprofène, nabumétone)	rofécoxib (N=9 312) vs naproxène (N=8 104)
Risque relatif IC 95 %	0,94 (0,62-1,42)	0,87 (0,48-1,58)	1,61 (1,04-2,50)

Il y a eu plus d'événements cardio-vasculaires sous rofécoxib que sous naproxène. En revanche, la comparaison du rofécoxib aux « AINS classiques » et au placebo n'a pas montré de différence significative.

L'actualisation des résultats de cette étude (au 31 janvier 2002) portant sur 1043 patients supplémentaires a confirmé les données précédentes.

## Etudes versus diclofénac

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats Résumés tabulés ou publication																					
034	Double-aveugle, versus diclofénac, Durée : 52 semaines	693 malades rofécoxib 12,5 mg et 25 mg 1 fois/j : 463 diclofénac 150 mg 1 fois/j : 230	Arthrose de genou ou de la hanche	<u>Tolérance</u> fréquence des effets indésirables	<p>L'incidence globale des effets indésirables n'a pas été différente entre les 2 groupes.</p> <p>Nombre de PUS à 26 et 52 semaines :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre de PUS</th> <th>rofécoxib</th> <th>diclofénac</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>à 26 semaines</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>à 52 semaines</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Taux d'effets indésirables cardio-vasculaires pour 100 patients -années (IC 95%) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rofécoxib</th> <th>diclofénac</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Critère APTC*</td> <td>0,79 (0,26-1,84)</td> <td>0,97 (0,20-2,84)</td> </tr> <tr> <td>Infarctus du myocarde</td> <td>0,47 (0,10-1,38)</td> <td>0,32 (0,01-1,80)</td> </tr> <tr> <td>Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques</td> <td>1,74 (0,87-3,11)</td> <td>1,3 (0,35-3,32)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Critère APTC* : Antiplatelet Trialists Collaboration inclut les décès de cause cardio-vasculaire, inconnue, par hémorragie, de l'infarctus du myocarde et de l'accident vasculaire cérébral.</p>	Nombre de PUS	rofécoxib	diclofénac	à 26 semaines	4	4	à 52 semaines	1	1		rofécoxib	diclofénac	Critère APTC*	0,79 (0,26-1,84)	0,97 (0,20-2,84)	Infarctus du myocarde	0,47 (0,10-1,38)	0,32 (0,01-1,80)	Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	1,74 (0,87-3,11)	1,3 (0,35-3,32)
Nombre de PUS	rofécoxib	diclofénac																								
à 26 semaines	4	4																								
à 52 semaines	1	1																								
	rofécoxib	diclofénac																								
Critère APTC*	0,79 (0,26-1,84)	0,97 (0,20-2,84)																								
Infarctus du myocarde	0,47 (0,10-1,38)	0,32 (0,01-1,80)																								
Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	1,74 (0,87-3,11)	1,3 (0,35-3,32)																								
035	Double-aveugle, versus diclofénac, Durée : 52 semaines	784 patients rofécoxib 12,5 mg et 25 mg 1 fois/j : 516 diclofénac 150 mg 1 fois/j : 268	Arthrose de genou ou de la hanche	<u>Tolérance</u> fréquence des effets indésirables	<p>L'incidence globale des effets indésirables n'a pas été différente entre les 2 groupes.</p> <p>Nombre de PUS à 26 et 52 semaines :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre de PUS</th> <th>rofécoxib</th> <th>diclofénac</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>à 26 semaines</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>à 52 semaines</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Taux d'effets indésirables cardio-vasculaires pour 100 patients -années (IC 95%) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rofécoxib</th> <th>diclofénac</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Critère APTC</td> <td>0,62 (0,17-1,59)</td> <td>2,23 (0,89-4,59)</td> </tr> <tr> <td>Infarctus du myocarde</td> <td>0,31 (0,04-1,12)</td> <td>0,95 (0,20-2,79)</td> </tr> <tr> <td>Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques</td> <td>2,02 (1,07-3,45)</td> <td>3,83 (1,98-6,69)</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre de PUS	rofécoxib	diclofénac	à 26 semaines	1	1	à 52 semaines	1	1		rofécoxib	diclofénac	Critère APTC	0,62 (0,17-1,59)	2,23 (0,89-4,59)	Infarctus du myocarde	0,31 (0,04-1,12)	0,95 (0,20-2,79)	Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	2,02 (1,07-3,45)	3,83 (1,98-6,69)
Nombre de PUS	rofécoxib	diclofénac																								
à 26 semaines	1	1																								
à 52 semaines	1	1																								
	rofécoxib	diclofénac																								
Critère APTC	0,62 (0,17-1,59)	2,23 (0,89-4,59)																								
Infarctus du myocarde	0,31 (0,04-1,12)	0,95 (0,20-2,79)																								
Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	2,02 (1,07-3,45)	3,83 (1,98-6,69)																								

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats Résumés tabulés ou publication																		
034 C	Cette étude regroupe les résultats des 26 dernières semaines sur 52 semaines des études 034 et 035 et les résultats des extensions de ces 2 études à 52 semaines.	943 patients  rofécoxib 12,5 mg et 25 mg 1 fois/j diclofénac 150 mg 1 fois/j	Arthrose de genou ou de la hanche	Critère de jugement : fréquence des effets indésirables	<p>Critère de jugement : fréquence des effets indésirables Tolérance gastro-intestinale de l'étude 034 incluant toutes les extensions : Nombre de PUS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rofécoxib 12,5 mg et 25 mg/j (N=637)</th> <th>diclofénac 150 mg/j (N=306)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PUS</td> <td>7</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Taux de PUS pour 100 patients-année</td> <td>1,10</td> <td>2,29</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tolérance gastro-intestinale de l'étude 035 incluant toutes les extensions Nombre de perforations + ulcères + saignements (PUS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rofécoxib 12,5 mg et 25 mg/j (N=645)</th> <th>diclofénac 150 mg/j (N=315)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PUS</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Taux de PUS pour 100 patients -année</td> <td>0,78</td> <td>1,59</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pas de différence entre rofécoxib et diclofénac pour la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux pour les 26 dernières semaines sur 52 semaines de traitement. L'incidence globale des effets indésirables n'a pas été différente entre les 2 groupes pour les 26 dernières semaines des études 034 et 035.</p>		rofécoxib 12,5 mg et 25 mg/j (N=637)	diclofénac 150 mg/j (N=306)	PUS	7	7	Taux de PUS pour 100 patients-année	1,10	2,29		rofécoxib 12,5 mg et 25 mg/j (N=645)	diclofénac 150 mg/j (N=315)	PUS	5	5	Taux de PUS pour 100 patients -année	0,78	1,59
	rofécoxib 12,5 mg et 25 mg/j (N=637)	diclofénac 150 mg/j (N=306)																					
PUS	7	7																					
Taux de PUS pour 100 patients-année	1,10	2,29																					
	rofécoxib 12,5 mg et 25 mg/j (N=645)	diclofénac 150 mg/j (N=315)																					
PUS	5	5																					
Taux de PUS pour 100 patients -année	0,78	1,59																					
902 (902 OA et 902 OB)	multicentrique, en double-aveugle  902 OA durée : 6 semaines + 902 OD durée : 6 semaines	483 patients  rofécoxib 12,5 mg 1 fois/j ARTOTEC (200 µg de misoprostol + 50 mg de diclofénac) 2 fois par jour	Arthrose	incidence de diarrhée, douleur abdominale et autres effets indésirables	<p><u>902 OA :</u> Aucun cas de PUS n'a été rapporté. Moins de diarrhée dans le groupe rofécoxib (6, 2%) que dans le groupe diclofénac + misoprostol (ARTOTEC) (19,9%) mais pas de différence entre les 2 groupes pour la douleur abdominale.</p> <p><u>902 OD</u> Pas de PUS. Pas de différence pour la survenue de diarrhée et douleur abdominale entre les 2 groupes.</p>																		

## Etudes versus ibuprofène

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats Résumés tabulés ou publication																					
033	Double-aveugle, versus ibuprofène, Durée : 6 semaines	575 patients rofécoxib 12,5 mg et 25 mg 1 fois/j : 386 ibuprofène 2400 mg 1 fois/j : 189	Arthrose de genou ou de la hanche	<u>Tolérance</u> fréquence des effets indésirables	<p>un cas de PUS dans le groupe ibuprofène et aucun dans le groupe rofécoxib. Nombre de perforations + ulcères + saignements (PUS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>rofécoxib 12,5 mg et 25 mg/j</th> <th>Ibuprofène 2 400 mg/j</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PUS</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Taux de PUS pour 100 patients -année</td> <td>0</td> <td>3,09</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pas de différence entre rofécoxib et ibuprofène pour le taux d'effets indésirables gastro-intestinaux.</p> <p>Taux d'effets indésirables cardio-vasculaires pour 100 patients -années (IC 95%) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rofécoxib N=446</th> <th>Ibuprofène N=221</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Critère APTC</td> <td>0,00 (0,00-5,61)</td> <td>3,09 (0,08-17,22)</td> </tr> <tr> <td>Infarctus du myocarde</td> <td>0,00 (0,00-5,61)</td> <td>0,00 (0,00-11,39)</td> </tr> <tr> <td>Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques</td> <td>3,04 (0,37-11,00)</td> <td>3,09 (0,08-17,22)</td> </tr> </tbody> </table>		rofécoxib 12,5 mg et 25 mg/j	Ibuprofène 2 400 mg/j	PUS	0	1	Taux de PUS pour 100 patients -année	0	3,09		Rofécoxib N=446	Ibuprofène N=221	Critère APTC	0,00 (0,00-5,61)	3,09 (0,08-17,22)	Infarctus du myocarde	0,00 (0,00-5,61)	0,00 (0,00-11,39)	Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	3,04 (0,37-11,00)	3,09 (0,08-17,22)
	rofécoxib 12,5 mg et 25 mg/j	Ibuprofène 2 400 mg/j																								
PUS	0	1																								
Taux de PUS pour 100 patients -année	0	3,09																								
	Rofécoxib N=446	Ibuprofène N=221																								
Critère APTC	0,00 (0,00-5,61)	3,09 (0,08-17,22)																								
Infarctus du myocarde	0,00 (0,00-5,61)	0,00 (0,00-11,39)																								
Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	3,04 (0,37-11,00)	3,09 (0,08-17,22)																								
040	Double-aveugle, versus ibuprofène, Durée : 6 semaines	709 patients rofécoxib 12,5 mg et 25 mg 1 fois/j ibuprofène 2400 mg 1 fois/j	Arthrose de genou ou de la hanche	<u>Tolérance</u> fréquence des effets indésirables	<p>2 cas de PUS dans le groupe ibuprofène. Pas de différence entre les groupes ibuprofène et rofécoxib 25 mg/j pour la survenue de symptômes gastro-intestinaux. Moins de symptômes gastro-intestinaux dans le groupe placebo que dans le groupe rofécoxib 25 mg. Pas de différence entre le groupe ibuprofène et le groupe rofécoxib 25 mg pour la survenue de symptômes gastro-intestinaux.</p> <p>Taux d'effets indésirables cardio-vasculaires pour 100 patients -années (IC 95%) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rofécoxib N=486</th> <th>Ibuprofène N=249</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Critère APTC</td> <td>1,38 (0,03-7,70)</td> <td>0,00 (0,00-10,06)</td> </tr> <tr> <td>Infarctus du myocarde</td> <td>1,38 (0,03-7,70)</td> <td>0,00 (0,00-10,06)</td> </tr> <tr> <td>Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques</td> <td>1,38 (0,03-7,70)</td> <td>0,00 (0,00-10,06)</td> </tr> </tbody> </table>		Rofécoxib N=486	Ibuprofène N=249	Critère APTC	1,38 (0,03-7,70)	0,00 (0,00-10,06)	Infarctus du myocarde	1,38 (0,03-7,70)	0,00 (0,00-10,06)	Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	1,38 (0,03-7,70)	0,00 (0,00-10,06)									
	Rofécoxib N=486	Ibuprofène N=249																								
Critère APTC	1,38 (0,03-7,70)	0,00 (0,00-10,06)																								
Infarctus du myocarde	1,38 (0,03-7,70)	0,00 (0,00-10,06)																								
Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	1,38 (0,03-7,70)	0,00 (0,00-10,06)																								

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats Résumés tabulés ou publication																											
044	Etude endoscopique, contre placebo Durée : 24 semaines	689 patients placebo rofécoxib 25 mg/j rofécoxib 50 mg/j ibuprofène 2400mg/j	Arthrose	incidence des ulcérations gastro-duodénales ( ≥ 3 mm)	<p>Les pourcentages de malades ayant un ulcère gastro-duodéal détecté à l'endoscopie ont été similaires sous placebo et sous rofécoxib 25 mg et 50 mg par jour.</p> <p>Incidences des ulcérations gastro-duodénales ( ≥ 3 mm ) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>à 12 semaines</th> <th>à 24 semaines</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (N=158)</td> <td>9,92%</td> <td>arrêt du placebo à S16</td> </tr> <tr> <td>rofécoxib 25 mg/j (N=186)</td> <td>4,10%</td> <td>9,60%</td> </tr> <tr> <td>rofécoxib 50 mg/j (N=178)</td> <td>7,31%</td> <td>14,65%</td> </tr> <tr> <td>ibuprofène 2 400 mg/j (N=167)</td> <td>27,69%</td> <td>45,84%</td> </tr> </tbody> </table> <p>L'incidence cumulée des ulcères gastro-duodénaux sur 12 et 24 semaines a été significativement inférieure chez les malades traités par le rofécoxib comparativement à ceux traités par ibuprofène à la dose de 2 400 mg/jour. 9 cas de PUS dans le groupe rofécoxib 6 cas de PUS dans le groupe ibuprofène. Une analyse en sous-groupes a montré que l'incidence ne variait pas avec l'âge, les antécédents gastro-duodénaux, la présence à l'inclusion d'érosions, la prise antérieure d'AINS ou le tabagisme.</p> <p>Taux d'effets indésirables cardio-vasculaires pour 100 patients -années (IC 95%) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rofécoxib N=381</th> <th>Ibuprofène N=184</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Critère APTC</td> <td>1,95 (0,40-5,69)</td> <td>0,00 (0,00-6,19)</td> </tr> <tr> <td>Infarctus du myocarde</td> <td>0,00 (0,00-2,39)</td> <td>0,00 (0,00-6,19)</td> </tr> <tr> <td>Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques</td> <td>2,60 (0,71- 6,65)</td> <td>0,00 (0,00-6,19)</td> </tr> </tbody> </table>		à 12 semaines	à 24 semaines	Placebo (N=158)	9,92%	arrêt du placebo à S16	rofécoxib 25 mg/j (N=186)	4,10%	9,60%	rofécoxib 50 mg/j (N=178)	7,31%	14,65%	ibuprofène 2 400 mg/j (N=167)	27,69%	45,84%		Rofécoxib N=381	Ibuprofène N=184	Critère APTC	1,95 (0,40-5,69)	0,00 (0,00-6,19)	Infarctus du myocarde	0,00 (0,00-2,39)	0,00 (0,00-6,19)	Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	2,60 (0,71- 6,65)	0,00 (0,00-6,19)
	à 12 semaines	à 24 semaines																														
Placebo (N=158)	9,92%	arrêt du placebo à S16																														
rofécoxib 25 mg/j (N=186)	4,10%	9,60%																														
rofécoxib 50 mg/j (N=178)	7,31%	14,65%																														
ibuprofène 2 400 mg/j (N=167)	27,69%	45,84%																														
	Rofécoxib N=381	Ibuprofène N=184																														
Critère APTC	1,95 (0,40-5,69)	0,00 (0,00-6,19)																														
Infarctus du myocarde	0,00 (0,00-2,39)	0,00 (0,00-6,19)																														
Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	2,60 (0,71- 6,65)	0,00 (0,00-6,19)																														

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats Résumés tabulés ou publication																											
045	Etude endoscopique, contre placebo Durée : 24 semaines	738 patients placebo rofécoxib 25 mg/j rofécoxib 50 mg/j ibuprofène 2400mg/j	Arthrose	incidence des ulcérations gastro-duodénales ( ≥ 3 mm)	<p>Les pourcentages de malades ayant un ulcère gastro-duodéal détecté à l'endoscopie ont été similaires sous placebo et sous rofécoxib 25 mg et 50 mg par jour.</p> <p>Incidences des ulcérations gastro-duodénales ( ≥ 3 mm ) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>à 12 semaines</th> <th>à 24 semaines</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (N=182)</td> <td>5,10 %</td> <td>arrêt du placebo à S16</td> </tr> <tr> <td>rofécoxib 25 mg/j (N=187)</td> <td>5,29 %</td> <td>9,87 %</td> </tr> <tr> <td>rofécoxib 50 mg/j (N=182)</td> <td>8,82 %</td> <td>12,43 %</td> </tr> <tr> <td>ibuprofène 2 400 mg/j (N=187)</td> <td>29,18 %</td> <td>46,83 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>L'incidence cumulée des ulcères gastro-duodénaux sur 12 et 24 semaines a été significativement inférieure chez les malades traités par le rofécoxib comparativement à ceux traités par ibuprofène à la dose de 2 400 mg/jour. 4 cas de PUS dans le groupe rofécoxib 2 cas de PUS dans le groupe ibuprofène.</p> <p>Une analyse en sous-groupes a montré que l'incidence ne variait pas avec l'âge, les antécédents gastro-duodénaux, la présence à l'inclusion d'érosions, la prise antérieure d'AINS ou le tabagisme.</p> <p>Taux d'effets indésirables cardio-vasculaires pour 100 patients -années (IC 95%) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rofécoxib N=486</th> <th>Ibuprofène N=1249</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Critère APTC</td> <td>0,00 (0,00-2,35)</td> <td>0,00 (0,00-5,80)</td> </tr> <tr> <td>Infarctus du myocarde</td> <td>0,00 (0,00-2,35)</td> <td>0,00 (0,00-5,80)</td> </tr> <tr> <td>Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques</td> <td>1,91 (0,39- 5,59)</td> <td>1,57 (0,04-8,76)</td> </tr> </tbody> </table>		à 12 semaines	à 24 semaines	Placebo (N=182)	5,10 %	arrêt du placebo à S16	rofécoxib 25 mg/j (N=187)	5,29 %	9,87 %	rofécoxib 50 mg/j (N=182)	8,82 %	12,43 %	ibuprofène 2 400 mg/j (N=187)	29,18 %	46,83 %		Rofécoxib N=486	Ibuprofène N=1249	Critère APTC	0,00 (0,00-2,35)	0,00 (0,00-5,80)	Infarctus du myocarde	0,00 (0,00-2,35)	0,00 (0,00-5,80)	Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	1,91 (0,39- 5,59)	1,57 (0,04-8,76)
	à 12 semaines	à 24 semaines																														
Placebo (N=182)	5,10 %	arrêt du placebo à S16																														
rofécoxib 25 mg/j (N=187)	5,29 %	9,87 %																														
rofécoxib 50 mg/j (N=182)	8,82 %	12,43 %																														
ibuprofène 2 400 mg/j (N=187)	29,18 %	46,83 %																														
	Rofécoxib N=486	Ibuprofène N=1249																														
Critère APTC	0,00 (0,00-2,35)	0,00 (0,00-5,80)																														
Infarctus du myocarde	0,00 (0,00-2,35)	0,00 (0,00-5,80)																														
Effets indésirables cardio-vasculaires thrombotiques	1,91 (0,39- 5,59)	1,57 (0,04-8,76)																														
083	Etude versus ibuprofène, contrôlée partiellement par placebo Durée : 15 mois	305 patients placebo rofécoxib 25 mg/j ibuprofène 2400mg/j	Arthrose	marqueurs biologiques du remodelage osseux : ostéocalcine sérique, phosphatase alcaline osseuse, N-télopeptide du collagène (critères de jugement intermédiaires)	<p>Aucun cas de PUS.</p> <p>Pas de différence entre les 2 groupes pour les effets sur la densité minérale de l'os de la colonne lombaire ni sur les indices biologiques du remodelage osseux.</p>																											

## Etudes versus naproxène

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats Résumés tabulés ou publication
096	étude contre placebo Durée : 12 puis 40 semaines	909 patients  rofécoxib 12,5mg :148 rofécoxib 25 mg 1 fois/j :311 naproxène 1000 mg 1 fois/j : 149 placebo : 301	Polyarthrite rhumatoïde	<u>Tolérance</u> fréquence des effets indésirables	<u>1<sup>ère</sup> partie de l'étude : résultats à 12 semaines</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 cas de PUS dans le groupe rofécoxib</li> <li>• l'incidence globale des effets indésirables a été plus importante dans le groupe naproxène que dans le groupe rofécoxib.</li> <li>• la tolérance digestive de rofécoxib 25 mg et 50 mg a été meilleure que celle du naproxène (effets indésirables digestifs et douleur abdominale).</li> </ul> <u>2<sup>ème</sup> partie de l'étude : résultats à 52 semaines</u> Pas de PUS dans le groupe rofécoxib 1 cas de PUS dans le groupe naproxène Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les groupes rofécoxib et naproxène.
097	étude contre placebo Durée : 12 puis 40 semaines	1058 patients  Rofécoxib 25mg :315 rofécoxib 50 mg 1 fois/j :297 naproxène 1000 mg 1 fois/j : 147 placebo : 299	Polyarthrite rhumatoïde	<u>Tolérance</u> fréquence des effets indésirables	<u>1<sup>ère</sup> partie de l'étude : résultats à 12 semaines</u> 5 cas de PUS dans le groupe rofécoxib 4 cas de PUS dans le groupe naproxène L'incidence de l'hypertension a été plus importante dans le groupe rofécoxib 25 et 50 mg (6,7 % et 6,4 %) que dans les groupes naproxène (2,7 %) et placebo (2,3 %). La tolérance gastro-intestinale du rofécoxib 25 mg et 50 mg a été meilleure que celle du naproxène 1 000 mg (douleur abdominale, dyspepsie et inconfort épigastrique).  <u>2<sup>ème</sup> partie de l'étude. résultats à 52 semaines</u> 3 cas de PUS dans le groupe rofécoxib 6 cas de PUS dans le groupe naproxène L'incidence globale des effets indésirables n'a pas été différente entre les groupes.

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats Résumés tabulés ou publication												
98 et 103	analyse combinée de 2 études étude randomisée, endoscopique durée : 12 semaines	660 patients  rofécoxib 50 mg 1 fois/j naproxène 1000 mg 1 fois/j placebo	Polyarthrite rhumatoïde	incidence des ulcères gastro-intestinaux ( ≥ 3 mm)	<p>l'incidence des ulcères gastro-intestinaux ( ≥ 3 mm)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>à 6 semaines</th> <th>à 12 semaines</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (N=221)</td> <td>1,89%</td> <td>2,90%</td> </tr> <tr> <td>rofécoxib 50 mg/j (N=219)</td> <td>4,30%</td> <td>6,81%</td> </tr> <tr> <td>naproxène 1 000 mg/j (N=220)</td> <td>16,34%</td> <td>25,52%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pas de différence entre les pourcentages de malades avec un ulcère gastro-duodéal détecté à l'endoscopie.</p> <p>Une analyse en sous-groupes a montré que l'incidence des ulcères ne variait pas avec l'âge, les antécédents gastro-duodénaux, la présence à l'inclusion d'érosions, la prise antérieure d'AINS, le tabagisme ou la prise de corticostéroïdes.</p> <p>1 cas de PUS dans le groupe rofécoxib 2 cas de PUS dans le groupe naproxène</p> <p>L'incidence de l'hypertension a été supérieure dans le groupe rofécoxib (6,4 %) par rapport au placebo (2,3 %) et au groupe naproxène (0,9 %). Meilleure tolérance digestive de rofécoxib versus naproxène (douleur abdominale, dyspepsie, douleur épigastrique).</p>		à 6 semaines	à 12 semaines	Placebo (N=221)	1,89%	2,90%	rofécoxib 50 mg/j (N=219)	4,30%	6,81%	naproxène 1 000 mg/j (N=220)	16,34%	25,52%
	à 6 semaines	à 12 semaines															
Placebo (N=221)	1,89%	2,90%															
rofécoxib 50 mg/j (N=219)	4,30%	6,81%															
naproxène 1 000 mg/j (N=220)	16,34%	25,52%															
901	durée : 12 semaines	900 patients rofécoxib 12,5 mg 1 fois/j naproxène 1000 mg 1 fois/j	arthrose	<u>Tolérance</u> fréquence des effets indésirables	Les effets indésirables gastro-intestinaux ont été plus fréquents dans le groupe naproxène (24,2 %) que dans le groupe rofécoxib (12,8 %).												
068	Etude randomisée, en double aveugle et groupes parallèles durée : 52 semaines	658 patients rofécoxib 5 mg, 25 mg et 50 mg 1 fois/j naproxène 1000 mg 1 fois/j	Polyarthrite rhumatoïde	<u>Tolérance</u> fréquence des effets indésirables	<p><u>Résultats sur la tolérance à la fin de l'étude et des extensions.</u> A la fin de l'étude et des extensions, un PUS a été observé dans le groupe rofécoxib et 3 PUS dans le groupe naproxène.</p> <p>Etude non conclusive en termes de tolérance digestive.</p>												



## Etudes versus nabumétone

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats Résumés tabulés ou publication
	étude contre placebo Durée : 6 sem	626 patients rofécoxib 12,5mg et 25 mg : 199 nabumétone 1500 mg 1 fois/j : 128 placebo : 299	Polyarthrite rhumatoïde	<u>Tolérance</u> fréquence des effets indésirables	Davantage d'effets indésirables digestifs dans les groupes rofécoxib et nabumétone que dans le groupe placebo. Aucun cas de PUS dans les 2 groupes

## Etude en coprescription avec l'aspirine

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats Résumés tabulés ou publication															
	Etude endoscopique randomisée en double aveugle, groupes parallèles  Etude citée ds le RCP	1519 patients  Placebo : 381 aspirine 81 mg : 387 rofécoxib + aspirine 81 mg : 377 Ibuprofène : 374	arthrose	Incidence des ulcères gastro-intestinaux ( ≥ 3 mm) à 12 semaines	<table border="1"> <thead> <tr> <th>A 12 semaines</th> <th>Nombre de patients avec un ulcère endoscopique ≥ 3 mm</th> <th>Taux d'ulcères endoscopiques ≥ 3 mm (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>21</td> <td>5,83</td> </tr> <tr> <td>AAS</td> <td>27</td> <td>7,26</td> </tr> <tr> <td>Rofécoxib+AAS</td> <td>58</td> <td>16,12</td> </tr> <tr> <td>Ibuprofène</td> <td>62</td> <td>17,12</td> </tr> </tbody> </table> <p>A 12 semaines, l'incidence des ulcères gastro-duodénaux endoscopiques n'a pas été différente entre les groupes ibuprofène (17,1%) et rofécoxib+AAS (16,1%) mais a été plus importante que dans les groupes AAS seul et placebo.</p>	A 12 semaines	Nombre de patients avec un ulcère endoscopique ≥ 3 mm	Taux d'ulcères endoscopiques ≥ 3 mm (%)	Placebo	21	5,83	AAS	27	7,26	Rofécoxib+AAS	58	16,12	Ibuprofène	62	17,12
A 12 semaines	Nombre de patients avec un ulcère endoscopique ≥ 3 mm	Taux d'ulcères endoscopiques ≥ 3 mm (%)																		
Placebo	21	5,83																		
AAS	27	7,26																		
Rofécoxib+AAS	58	16,12																		
Ibuprofène	62	17,12																		

## Analyse combinée

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats Résumés tabulés ou publication
029 034C 902 033 040 044C 053 058	Durée : 6 semaines à un an selon les études	5 435 patients rofécoxib 12,5 mg (n= 1209), rofécoxib 25 mg (n=1603) rofécoxib 50 mg (n=545), ibuprofène 2400 mg/j (n= 847) diclofénac 150 mg/j (n=590) nabumétone 1500 mg/j (n=127).	arthrose	fréquence des PUS	L'incidence à un an des PUS sous rofécoxib (1,3 %) a été significativement inférieure à celle sous les autres AINS : 1,8 % (p = 0,046). L'incidence pour 100 patients-années a été de 1,33 pour le rofécoxib et de 2,60 pour les autres AINS (Risque Relatif = 0,51 ; IC à 95 % = 0,26 – 1,00).  Le nombre d'événements digestifs non graves observés à 6 mois, a été statistiquement inférieur sous rofécoxib (23,5%) à celui observé sous AINS (25,5 %) (p=0, 02).

### 3.3. Conclusion

La Commission de la Transparence a analysé les données fournies par la firme ainsi que le contenu de la réévaluation du RCP par le CSP.

**Concernant la tolérance gastro-intestinale**, les principaux résultats sont les suivants :

- dans l'étude VIGOR, il a été observé une moindre survenue d'événements gastro-intestinaux graves (perforations ou sténoses, ulcères, saignements) dans le groupe rofécoxib (1,4%) que dans le groupe naproxène (3%) à 9 mois ( $p < 0,001$ ).
- dans l'étude ADVANTAGE, (résultats à 12 semaines), le taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables digestifs a été significativement plus faible sous rofécoxib (5,9%) que sous naproxène (8,1 %). L'analyse du sous-groupe de patients sous aspirine à faibles doses (13% de la population), prédéfinie dans le plan d'analyse statistique, montre des résultats comparables à ceux observés sur la population globale. Il a été observé significativement moins de PUS sous rofécoxib (0,1%) que sous naproxène (0,3%)  $p = 0,038$ . Il n'a pas été noté de différence entre les 2 groupes en termes de fréquence des effets indésirables cardio-vasculaires. La prise concomitante de médicaments pour traiter des symptômes gastro-intestinaux a été statistiquement plus faible dans le groupe rofécoxib (9,1%) que dans le groupe naproxène (11,2%).
- dans les autres études, il n'a pas été observé de différence en termes d'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux entre les groupes rofécoxib et diclofénac et entre les groupes rofécoxib et ibuprofène.

Si l'incidence des perforations, ulcères et saignements a été dans l'ensemble inférieure sous rofécoxib à celle observée avec les AINS comparateurs, la différence absolue a été d'ordre minime. Par ailleurs, il est à noter que l'étude ADVANTAGE a été réalisée sur un temps relativement court.

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

**Concernant la tolérance cardio-vasculaire**, les principaux résultats ont été les suivants :

- dans l'étude VIGOR, l'incidence des événements indésirables cardiovasculaires thrombo-emboliques graves a été significativement plus élevée chez les malades ayant reçu du rofécoxib que chez les malades sous naproxène : 1,67 versus 0,70 pour 100 années-patients. Mais cette étude n'avait pas pour objectif l'étude de la tolérance cardiovasculaire du rofécoxib. Seule une étude spécifique incluant des malades ayant une indication de l'aspirine en prévention cardio-vasculaire, permettrait d'évaluer cette tolérance avec précision.

- dans l'étude ADVANTAGE, il n'a pas été noté de différence entre les 2 groupes en termes de fréquence des effets indésirables cardio-vasculaires (rofécoxib : 0,4 % ; naproxène : 0,3 %).
- dans l'analyse combinée de 23 études cliniques, il a été observé davantage d'événements cardio-vasculaires sous rofécoxib que sous naproxène (RR=1,61 [1,04-2,5]). En revanche, la comparaison aux autres AINS ou au placebo n'a pas montré de différence significative.

Les résultats observés ne permettent donc pas totalement d'exclure un risque majoré d'événements cardio-vasculaires, particulièrement dans les populations à risque (sujets âgés, fumeurs, traités par anti-cox2 pendant des longues périodes).

La Commission a, par ailleurs, pris connaissance de la teneur de l'actualisation de l'avis du CSP (EMA février 2004) relatif à la réévaluation de la tolérance de VIOXX et a tenu le plus grand compte des conclusions issues de cet avis et en particulier :

#### **Tolérance gastro-intestinale**

*Le CSP considère que les données disponibles ne démontrent pas d'avantage gastro-intestinal significatif et constant pour les inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS conventionnels.*

*Les données cliniques spécifiques du rofécoxib ont montré une meilleure tolérance digestive rapport au naproxène. Toutefois, l'avantage gastro-intestinal a été moindre par rapport au diclofénac.*

*On ignore si la tolérance gastro-intestinale des inhibiteurs de la COX-2 associés à l'acide acétylsalicylique est meilleure que celle des AINS conventionnels administrés avec de l'acide acétylsalicylique.*

#### **Tolérance cardio-vasculaire**

*On peut considérer qu'il y a une tendance à l'accroissement du risque cardio-vasculaire, en particulier du risque d'infarctus du myocarde, associé à l'utilisation du rofécoxib par rapport au naproxène. Contrairement aux AINS inhibiteurs de la COX-1, les inhibiteurs de la COX-2, y compris le rofécoxib, n'ont aucun effet antiplaquettaire à des doses thérapeutiques. En ce qui concerne le risque CV, on peut estimer que les inhibiteurs de la COX-2 pourraient présenter un léger désavantage de sécurité par rapport aux AINS conventionnels.*

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est :

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

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

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

Le niveau de service médical rendu est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

L'analyse des résultats disponibles montre que la meilleure tolérance digestive de VIOXX par rapport aux AINS anti-cox1 est minime, en l'état actuel des données et du niveau de preuve présentés.

Il n'a pas été retenu de différence cardio-vasculaire 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.

#### **4.3. 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 rofécoxib, comme celle de tous les AINS, se situe donc en deuxième intention.

La prescription de cette spécialité 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.

##### 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.

La prescription de cette spécialité 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.

#### **4.4. Population cible**

##### Population cible dans l'arthrose :

L'arthrose touche essentiellement les personnes de plus de 60 ans, les femmes plus fréquemment que les hommes (2 femmes pour un homme). Sa prévalence en France est très mal connue et repose souvent sur des données anciennes et approximatives.

Selon les données de l'enquête SPS du CREDES (rapport du Haut Comité de la Santé Publique, 2002) et les données du Panel THALES (2001-2002), la population des arthrosiques symptomatiques serait de l'ordre de 4 à 5 millions de patients.

Les AINS ne sont ni un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, ni un traitement au long cours de l'arthrose.

Les seules données épidémiologiques disponibles sur le recours aux AINS sont celles du Panel THALES 2001-2002. D'après ce Panel, environ 60 à 65 % des arthrosiques seraient traités par AINS.

Population cible dans la polyarthrite rhumatoïde :

Sur la base des données épidémiologiques disponibles, 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.

#### **4.5. Données d'utilisation**

Cf. Annexe

#### **4.6. 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.

##### 4.6.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription

##### 4.6.2 Taux de remboursement : 65 %

## Annexe

### Données du Régime Général - CNAMTS

En 2002, la prescription des AINS toutes indications confondues a atteint 35,7 millions (une même ordonnance pouvait comporter plusieurs types d'AINS).

La prescription des Coxibs a représenté 15,6 % de l'ensemble de ces prescriptions, VIOXX a représenté, quant à lui, 7,8% de l'ensemble de ces prescriptions.

En 2002, le taux de co-prescription d'antiulcéreux :

- avec les AINS toutes indications confondues a été de l'ordre de 17,8%
- avec les AINS indiqués dans l'arthrose, autres que les Coxibs, a été de l'ordre de 10,5%
- avec VIOXX a été de l'ordre de 16,8% .

Les co-prescriptions d'antiulcéreux ont été essentiellement des co-prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons (dans plus de 90 % des cas).

### Données d'utilisation

#### Panel THALES (Juillet-Décembre 2002)

L'étude a porté, sauf indication contraire dans le texte, sur les patients traités au moins une fois par VIOXX (n=625 606 patients) entre juillet et décembre 2002.

*Age (toutes indications confondues) :*

- âge moyen : 61,7 ans
- 57,5% des patients avaient moins de 65 ans. Cette proportion est de 83,8 % pour les autres AINS, mais ces derniers ont des indications plus larges.

#### *Indications :*

L'étude n'apporte pas d'élément sur les indications.

*Co-prescriptions (toutes indications confondues)*

- 69,1% des patients âgés de 65 ans et plus, traités par VIOXX, ont eu au moins une co-prescription avec un **traitement visant à prévenir un risque d'événement cardio-vasculaire** (aspirine à visée cardiovasculaire, anti-diabétiques oraux, insuline, antihypertenseurs, hypolipémiants). Ce taux a été de 63,8% pour les AINS conventionnels.
- 10,5% des patients âgés de 65 ans et plus, traités par VIOXX, ont eu une co-prescription avec de **l'aspirine à visée cardiovasculaire** . Ce taux a été de 8,3% pour les patients traités par AINS conventionnels.
- 20,6% des patients traités par VIOXX ont eu une co-prescription avec un **inhibiteur de la pompe à protons (IPP)** versus 21,5% pour ceux traités par AINS conventionnels. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, le taux de co-prescription avec les IPP a été de 22,4% pour VIOXX versus 31,8% pour les AINS conventionnels.

*Analyse des co-prescriptions de protecteur gastrique lors des transferts des AINS conventionnels vers VIOXX (toutes indications confondues)*

- 12,5% des patients âgés de 65 ans et plus précédemment traités par **AINS conventionnel seul** ont eu, lors du transfert vers VIOXX, une co-prescription d'un protecteur gastrique.
- 41% des patients âgés de 65 ans et plus précédemment traités par **AINS conventionnel + protecteur gastrique**, ont eu lors du transfert vers VIOXX une co-prescription d'un protecteur gastrique.

Panel THALES (Juillet 2001- Juin 2002)

L'étude a porté sur les patients traités par VIOXX (n=1,088 million de patients) entre Juillet 2001 et juin 2002.

Les données, toutes indications confondues et estimées seulement sur la base des nouveaux patients, concernant l'âge moyen des patients, la fréquence des co-prescriptions et les transferts des AINS conventionnels vers VIOXX, sont du même ordre que celles observées dans l'étude plus récente.

*Antécédents digestifs :*

4,8% des prescriptions de VIOXX, toutes indications confondues, ont été faites chez des patients avec antécédent de perforations, ulcères et saignements (PUS) versus 2,1% des prescriptions d'AINS conventionnels.

***Données de pharmacovigilance***

Au 6 juin 2002, 14 décès avaient été notifiés en France avec le rofécoxib. Les causes de décès par ordre de fréquence ont été les suivantes :

- 8 atteintes cardio-vasculaires (2 oedèmes aigus du poumon, 1 trouble du rythme, 3 arrêts cardiaques, 2 accidents vasculaires)
- 4 atteintes gastro-intestinales (3 ulcères hémorragiques, 1 hémorragie digestive)
- 1 avortement spontané et 1 mort ~~totale~~

Dans 9 cas, la responsabilité du rofécoxib a pu être suspectée. Le rofécoxib a été mis sur le marché français en mai 2000. Les données d'exposition au rofécoxib ont très largement progressé à partir de juillet 2001 (date du remboursement). Elles sont de 274 774 patients exposés entre mai 2000 et juin 2001 et de 2 282 351 patients exposés entre juillet 2001 et mars 2002.

Pour VIOXX, le taux de notification de perforations, ulcères et saignements digestifs a été de 1,5 /10 000 patients-années.