



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 décembre 2010

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

Code ATC : M01AH01

Liste I

Date d'AMM : 24 mai 2000 (reconnaissance mutuelle)

Date du dernier rectificatif : 04 janvier 2010 (mise à jour des mises en garde spéciales et des effets indésirables relatives notamment aux réactions hépatiques graves rapportés avec le célécoxib)

Motif de la demande : Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu à la demande du laboratoire suite au dépôt de nouvelles données, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale.

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

CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Célécoxib

1.2. Indications

« Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.

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

« 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.

Spondylarthrite ankylosante

La dose journalière recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises. Pour un petit nombre de patients dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 400 mg répartie en une ou deux prises peut accroître l'efficacité. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

La dose journalière maximale recommandée pour toutes les indications est de 400 mg. Celebrex peut être pris pendant ou en dehors des repas.

1.4. Populations particulières :

« 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.

Insuffisants hépatiques

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

Femmes enceintes :

Il n'existe pas de données cliniques concernant des grossesses exposées au célécoxib. Les études réalisées chez l'animal (rats et lapins) ont mis en évidence une toxicité sur les fonctions de reproduction incluant des malformations.

Dans l'espèce humaine, le risque au cours de la grossesse est inconnu mais ne peut être exclu. Comme les autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, le célécoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel lors du dernier trimestre de la grossesse. Le célécoxib est contre-indiqué au cours de la grossesse et chez les femmes pouvant devenir enceintes. En cas de découverte d'une grossesse au cours du traitement, le célécoxib devra être arrêté.

Allaitement :

Les patientes traitées par célécoxib ne devront pas allaiter.

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Le risque d'effets indésirables dose-dépendants étant plus élevé, il convient d'administrer avec précaution le célécoxib aux patients connus ou suspectés être des métaboliseurs lents du CYP2C9, sur la base du génotypage ou des antécédents/expériences antérieurs avec d'autres substrats du CYP2C9. Une réduction de la dose, à la moitié de la dose la plus faible recommandée, est à envisager. »

Pour plus d'information, se référer au RCP.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

M :	Muscle et squelette
M01:	Anti-inflammatoire et anti-rhumatismaux
M01A:	Anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens
M01AH:	Coxibs
M01AH01:	Célécoxib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens indiqués dans le traitement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde (PR) et de la spondylarthrite ankylosante (SA).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres traitements symptomatiques d'action immédiate à savoir l'ensemble des antalgiques non anti-inflammatoires indiqués dans les douleurs chroniques non cancéreuses.

3 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Tableau 1. Historique des niveaux de service médical rendu (SMR) et d'Amélioration du service médical rendu (ASMR) attribuées au célécoxib

Date de l'avis	Demande	SMR	ASMR
11 octobre 2000	Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'arthrose et la PR	important	ASMR III 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 ASMR modeste de niveau III en termes de tolérance par rapport aux AINS exceptés les pyrazolés.
16 juin 2004	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).	important	ASMR IV 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 cardio-vasculaire notable par rapport aux AINS. Par conséquent, compte tenu d'une meilleure tolérance digestive, cette spécialité apporte une ASMR mineure (niveau IV) par rapport aux AINS conventionnels.
09 mai 2007	Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux	important	ASMR V 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'EMEA, la commission de la transparence considère que cette spécialité n'apporte pas d'ASMR (V) par rapport aux AINS non sélectifs.
21 octobre 2009	Inscription dans l'extension d'indication Spondylarthrite ankylosante	important	ASMR V Dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, CELEBREX n'apporte pas d'ASMR (V) par rapport aux autres AINS.

4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Efficacité

Pour rappel, dans son avis du 09 mai 2007, la Commission de la transparence avait baissé le niveau d'ASMR de CELEBREX dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose de IV à V sur la base de l'argumentation suivante :

- « 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. »

Par ailleurs, la Commission n'avait pas attribué d'ASMR à CELEBREX lors de son inscription dans la spondylarthrite ankylosante en octobre 2009.

Le présent dossier a pour objet une réévaluation du niveau de l'ASMR de CELEBREX dans ses trois indications. Il s'appuie essentiellement sur des données relatives à la tolérance digestive notamment sur les résultats d'une nouvelle étude clinique comparant la tolérance digestive du célécoxib à celle de l'association diclofénac + IPP (étude CONDOR¹). Ont également été versées au dossier, 6 publications (études cliniques, observationnelles et revues de la littérature) issues de la recherche bibliographique effectuée par le laboratoire depuis mai 2007, date du dernier avis de renouvellement d'inscription de CELEBREX.

Aucune nouvelle étude évaluant spécifiquement la tolérance cardio-vasculaire de CELEBREX n'a été fournie.

4.1.1. Nouvelle étude clinique : CONDOR²

Cette étude contrôlée, randomisée, en double aveugle s'est déroulée du 31 octobre 2005 au 11 mai 2009. Son objectif principal était de démontrer la supériorité de 6 mois de traitement par célécoxib (200 mg deux fois par jour) par rapport à l'association du diclofénac à libération prolongée (75 mg deux fois par jour) et de l'oméprazole (20 mg par jour) sur l'incidence des événements digestifs hauts et bas cliniquement significatifs chez des patients atteints d'arthrose et/ou de polyarthrite rhumatoïde.

Ont été inclus des :

- patients âgés de 60 ans ou plus avec ou sans antécédents d'ulcères gastro-duodénaux
- ou des patients âgés de plus de 18 ans avec une symptomatologie clinique d'ulcère gastro-duodénal dans les 90 jours ou plus précédant la visite,
- patients ayant un test négatif pour *H. pylori*.

1 Celecoxib vs Omeprazole and Diclofenac for at-risk Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis patients

2 Chan et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. The Lancet, Early Online Publication, 17 June 2010.

N'ont pas été inclus notamment, les patients ayant :

- un ulcère hémorragique gastro-intestinal ou un ulcère gastro-intestinal actif moins de 90 jours avant la visite de sélection,
- des antécédents de chirurgie gastrique ou duodénale autre que traitement chirurgical ou laparoscopique d'un ulcère gastroduodénal,
- la recommandation de poursuivre un traitement par IPP (ex : complications récurrentes d'ulcères, reflux gastro-œsophagien sévère),
- un traitement par anticoagulants, y compris aspirine à faible dose, autres agents antiplaquettaires (ticlodipine, clopidrogel, dipyridamole),
- besoin, selon l'investigateur, de faibles doses d'aspirine à titre de prophylaxie cardiovasculaire mais non encore traités,
- un diagnostic suspecté ou confirmé de maladie inflammatoire de l'intestin,
- une œsophagite érosive ou une sténose gastrique,
- une anémie avec un taux d'hémoglobine < 11,5 g/dL,
- des antécédents établis de cardiopathies ischémiques (angor stable, angor instable...), artériopathies et/ou maladie cérébrovasculaire,
- une insuffisance cardiaque congestive.

Le critère principal de jugement d'efficacité était un critère composite : Clinically Significant Upper and/or Lower GI Events (CSULGIE) à 6 mois. Il mesurait l'incidence des événements digestifs hauts et bas cliniquement significatifs.

Le critère CSULGIE est composé des éléments suivants :

- Hémorragie gastroduodénale,
- Hémorragie du colon,
- Hémorragie de l'intestin grêle,
- Hémorragie gastro-intestinale aiguë d'origine inconnue (y compris des possibles hémorragies de l'intestin grêle),
- Perforation sur l'ensemble du tractus gastro-intestinal,
- Diminution cliniquement significative de l'hémoglobine déterminée d'origine digestive comme la chute de l'hématocrite $\geq 10\%$ et de l'hémoglobine ≥ 2 g/dL,
- Diminution cliniquement significative de l'hémoglobine (définie comme une chute de l'hémoglobine ≥ 2 g/dL et/ou de l'hématocrite $\geq 10\%$) présumée d'origine digestive (y compris des possibles saignements de l'intestin grêle) »,
- Sténose gastrique.

Un comité indépendant composé de 4 gastro-entérologues a été mis en place afin de vérifier en aveugle pour chaque patient ayant une hématomérose, un méléna, ou tout autre type d'événement gastro-intestinal (obstruction, perforation, saignement) si cet événement pouvait être classé comme faisant partie du critère CSULGIE.

Résultats :

Caractéristiques des patients inclus :

Au total, 4 460 patients ont été inclus et randomisés pour recevoir soit :

- célécoxib 200 mg deux fois par jour, n = 2 223,
- diclofénac LP 75 mg deux fois par jour + oméprazole 20 mg/j, n = 2 237.

L'âge moyen était de 65 ans (65,2 [26-89] ans dans le groupe célécoxib versus 65,3 [25-93] ans dans le groupe diclofénac + oméprazole. Moins de 18% des patients avaient un antécédent d'ulcère gastro-duodénal.

La proportion de patients âgés de 65 ans et plus était de 54,4% dans le bras célécoxib et de 54,7% dans le bras diclofénac +IPP.

Résultats sur le critère principal :

Une différence statistiquement significative en faveur du célécoxib a été mise en évidence sur le critère principal : 20 patients sur 2 238 (0,9%) dans le groupe célécoxib et 81 patients sur 2 246 (3,6%) dans le groupe diclofénac + oméprazole ont été considérés par le comité indépendant comme ayant eu un événement gastro-intestinal haut et bas (CSULGIE), $p < 0,0001$. La différence observée sur le critère composite est essentiellement attribuable à la diminution de l'hémoglobine.

Tableau 2. Score CSULGIE - population en ITT

Population en ITT	Nombre de patients (%)	
	Célécoxib (200 mg 2x /j) N = 2 238 n (%)	Diclofénac LP (75 mg x2/j) + oméprazole (20 mg /j) N = 2 246 n (%)
score CSULGIE n (%)	20 (0,9)	81 (3,6)
	$p < 0,0001$	
Hémorragie gastro-duodénale	3 (0,1)	3 (0,1)
Obstruction gastrique	0	0
Perforation sur l'ensemble du tractus gastro-intestinal	0	0
Hémorragie du colon	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Hémorragie de l'intestin grêle	0	0
Hémorragie gastro-intestinale aiguë d'origine inconnue	1 (<0,1)	0
Diminution cliniquement significative de l'hémoglobine (≥ 2 g/dL) ou de l'hématocrite ($\geq 10\%$) confirmée d'origine gastro-intestinale	5 (0,2)	24 (1,1)
- érosion/ulcère gastroduodénal	5	20
- cancer gastrique prématurée	0	1
- saignement gastro-intestinaux bas	0	1
- érosion/ulcère gastro-intestinale basse	0	2
Diminution cliniquement significative de l'hémoglobine (≥ 2 g/dL) ou de l'hématocrite ($\geq 10\%$) présumée d'origine gastro-intestinale	10 (0,4)	53 (2,3)

La proportion de patients ayant arrêté l'étude pour événements indésirables gastro-intestinaux (critère secondaire) a été plus importante dans le groupe diclofénac + oméprazole (7,4%) que dans le groupe célécoxib (5,1%) ; $p < 0,0006$.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes en ce qui concerne les effets indésirables sévères³ liés au traitement : 38 (1,7%) dans le groupe célécoxib versus 44 (2%) dans le groupe diclofénac + IPP. La proportion de patients ayant des syndromes abdominaux modérés à sévères a été de 15% avec le célécoxib et de 17,1% avec le diclofénac + IPP.

Au total, il y a eu 2 décès dans le groupe célécoxib et 4 dans le groupe diclofénac+ IPP. Un décès dans chaque groupe a été considéré comme lié au traitement (embolie pulmonaire et choc cardiogénique dans le groupe célécoxib, raison non spécifiée dans le groupe diclofénac + IPP).

Les résultats de l'étude CONDOR sont difficiles à interpréter compte tenu du fait que le critère principal choisi est un nouveau critère composite dont la validité est discutable et que la différence observée est essentiellement attribuable au critère intermédiaire, diminution de l'hémoglobine.

4.1.2. Revue de la littérature

Le laboratoire a fait état des données suivantes issues de deux nouvelles études cliniques.

Etude Goldstein et al 2007⁴

Cette étude contrôlée, randomisée, en double aveugle a comparé l'incidence à 12 semaines des ulcères gastro-duodénaux chez les patients traités par célécoxib 200 mg/j à ceux traités par l'association naproxène 500 mg/j 2 fois par jour et lansoprazole 30 mg/j. Ont été inclus, 1 045 patients ayant une arthrose et traités par de faible dose d'aspirine (prescrite en ouvert à la posologie de 81 ou 325 mg /j).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes : le pourcentage de patients ayant un ulcère gastroduodéal confirmé par endoscopie à la 12ème semaine (ou dernière visite en cas d'arrêt prématuré) a été de 9,9% avec le célécoxib et de 8,9% avec l'association fixe.

Cependant, parmi les critères de non-inclusion figuraient : les antécédents d'ulcères gastro-duodénaux ou d'hémorragies digestives, ce qui ne permet pas d'extrapoler les résultats de cette étude à une population à risque digestif élevé. De plus, la portée des résultats est limitée par la non-réalisation de l'analyse des résultats en ITT (population randomisée, n= 1 045) mais sur la population ayant eu des endoscopies aux visites initiale et finale, soit 854 patients. Par ailleurs, une des limites majeures de cette étude tient au critère principal endoscopique dont la validité est discutée, particulièrement dans la population traitée par aspirine faible dose, du fait de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine.

Etude Dahlberg et al 2009⁵

Cette étude contrôlée, randomisée, en double aveugle a comparé le pourcentage d'arrêt de traitement pour événements indésirables entre un groupe de patients traité pendant 1 an par célécoxib 200 mg/j et un autre traité par diclofénac 50 mg x 2/j. Ont été inclus, 925 patients (population randomisée) âgés de 60 ans et plus ayant une arthrose du genou ou de hanche.

L'analyse des résultats a été réalisée en ITT modifiée c'est-à-dire sur la population de patients ayant pris au moins une dose de traitement soit 916 patients.

Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les 2 groupes : le pourcentage d'arrêt de traitement pour événements indésirables a été de 27% avec célécoxib et de 31% avec le diclofénac. La raison la plus fréquente d'arrêt de traitement a été la tolérance digestive : 68 événements digestifs dans le groupe célécoxib versus 66 dans le groupe diclofénac.

Deux revues de la littérature ont été analysées.

Revue Chen et al 2008⁶

Cette revue de la littérature avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et le rapport coût-efficacité des coxibs (étodolac, méloxicam, célécoxib, rofécoxib, étoricoxib, valdécoxib et lumiracoxib) dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde. Seuls les résultats d'efficacité du célécoxib seront présentés.

Quatorze (14) études randomisées ayant comparé le célécoxib 200-800 mg/j au placebo ou à certains AINS classiques (diclofénac, ibuprofène, naproxène) ont été incluses dans cette analyse. Il y a eu moins d'événements gastro-intestinaux symptomatiques (RR = 0,55 IC 95% : [0,40 ; 0,76] et moins d'événements gastro-intestinaux compliqués (RR = 0,57 IC 95% : [0,35 ;

4 Goldstein J.L. et al. Celecoxib plus aspirin versus naproxen and lansoprazole plus aspirin: a randomized, double-blind, endoscopic trial. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007; 5: 1167-74.

5 Dahlberg L.E. et al. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. Scand J Rheumatol, 2009; 38: 133-43.

6 Chen, Y.F. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. HTA 2008; 12(11):IL MANQUE LES PAGES

0,95] avec le célécoxib qu'avec les autres AINS. Le risque d'infarctus du myocarde est apparu plus élevé avec le célécoxib (RR = 1,77 IC95% : 1,00 ; 3,11]. La posologie des AINS classiques utilisée dans les études n'a pas été documentée.

Revue Rostom et al 2007⁷

Cette revue systématique de la littérature Cochrane avait pour objectif d'évaluer la tolérance gastro-intestinale haute des coxibs (célécoxib, rofécoxib, étoricoxib, méloxicam, valdécoxib et lumiracoxib) versus celle des autres AINS ou du placebo chez des patients âgés de plus de 18 ans, atteints d'arthrose.

Soixante neuf (69) études cliniques ont été incluses dans cette analyse. Seuls les résultats d'efficacité du célécoxib sont présentés.

Il a été mis en évidence moins d'ulcères gastroduodénaux (détectés par endoscopie) : RR = 0,21 IC 95% : [0,16 – 0,28] (5 études ; N=2 439) et moins de complications d'ulcères : 0,23 IC 95% : [0,07 – 0,76] (4 études ; N= 31 106 patients) avec le célécoxib qu'avec les AINS non sélectifs.

Cependant, des analyses en sous-groupes chez les patients traités concomitamment par de l'aspirine, n'ont pas montré de différence statistiquement significative sur les complications d'ulcère : RR = 0,89 IC 95% : [0,52 ; 1,53] entre les coxibs et les AINS non sélectifs (4 études dont 2 réalisées avec le célécoxib, environ 7000 patients).

4.1.3. Deux études observationnelles

Laharie et al 2010⁸

Il s'agit d'une publication de l'étude observationnelle CADEUS déjà examinée par la Commission de la transparence. Elle a porté sur 46 454 patients et analysé le nombre d'hospitalisations pour événements gastro-intestinaux ou cardio-vasculaires observés en vie réelle lors de l'utilisation des AINS. Il y a eu 12 hospitalisations pour événements gastro-intestinaux avec les coxibs versus 9 avec les autres AINS, sans différence statistique entre les groupes. Il y a eu 13 hospitalisations pour événements gastro-intestinaux avec les coxibs versus 8 avec les autres AINS ; sans différence statistique entre les groupes.

7 Rostom, A. et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007; 5 : 818-28.

8 Laharie D et al. Hospitalizations for gastrointestinal and cardiovascular events in the CADEUS cohort of traditional or Coxib NSAID users. Br J Clin Pharmacol, 2010; 69 : 295-302.

Van der Linden et al. 2009⁹

Cette étude de cohorte Danoise avait pour objectif de comparer le pourcentage d'hospitalisation pour événements gastro-intestinaux hauts et bas entre utilisateurs de façon chronique (plus de 60 jours de prescription la 1^{ère} année) ou aiguë d'AINS classiques associés à un IPP et de coxibs. Cette étude a été réalisée entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2004 à partir d'une base de données Danoise incluant 3 millions de personnes.

Au total, 597 190 nouveaux utilisateurs d'AINS, définis comme les patients n'ayant pas reçu de traitement par AINS dans les 6 mois précédents cette étude, ont été inclus. Plus de 90% d'entre-eux utilisaient les AINS pour des traitements de courte durée. Ils devaient avoir un an ou plus d'historique dans la base de données avant la prise de leur 1^{er} AINS et devaient également avoir un an ou plus de suivi après leur 1^{ère} hospitalisation pour événement gastro-intestinal.

Dans la cohorte, 544 210 patients ont été traités par AINS classiques seuls, 23 999 par AINS classiques + IPP, 25 977 par coxibs et 3 004 par coxibs + IPP.

L'âge moyen était de 43,9 ± 17,2 ans dans le groupe AINS classiques seuls, 58,1 ± 15,5 ans dans le groupe AINS classiques + IPP, de 56,7 ± 17,5 ans dans le groupe coxibs, et de 63,7 ± 14,1 ans dans le groupe coxibs+ IPP.

Parmi les utilisateurs d'AINS en cure courte, il a été mis en évidence :

- moins de risque d'hospitalisation pour événement gastro-intestinal haut (RR : 0,21 IC 95% : [0,16 ; 0,28]) et événement gastro-intestinal bas (RR : 0,26 IC 95% : [0,16 ; 0,42]) avec les coxibs seuls qu'avec les AINS classiques + IPP;
- moins de risque d'hospitalisations pour événement gastro-intestinaux hauts avec les AINS classiques seuls qu'avec les AINS classiques + IPP (RR : 0,26 IC 95% : [0,18 ; 0,37]) et moins de risque d'hospitalisations pour événement gastro-intestinaux bas (RR : 0,25 IC 95% : [0,16 ; 0,39])
- une absence de différence statistique sur le pourcentage d'hospitalisations pour événement gastro-intestinaux hauts et bas entre les patients traités par coxib+ IPP et ceux traités par AINS + IPP.

Chez les utilisateurs chroniques, il a été mis en évidence :

- moins de risque d'hospitalisations pour événements gastro-intestinaux hauts (RR : 0,35 IC 95% : [0,22 ; 0,55]) et événement gastro-intestinaux bas (RR : 0,43 IC 95% : [0,25 ; 0,75]) avec les coxibs seuls qu'avec les AINS classiques + IPP.
- moins de risque d'hospitalisations pour événements gastro-intestinaux hauts (RR : 0,41 IC 95% : [0,27 ; 0,62]) et événement gastro-intestinaux bas (RR : 0,43 IC 95% : [0,26 ; 0,72]) avec les AINS classiques seuls qu'avec les AINS non sélectifs + IPP.
- aucune différence statistiquement significative entre coxibs + IPP et AINS classiques + IPP.

Les résultats de cette étude observationnelle doivent être interprétés avec prudence.

Par ailleurs, le laboratoire a présenté les résultats d'une étude observationnelle rétrospective canadienne¹⁰ qui a comparé le pourcentage d'hospitalisations pour événements gastro-intestinaux hauts et bas associés aux AINS non sélectifs et au paracétamol. Le célécoxib n'étant pas inclus dans cette étude, les résultats ne sont pas décrits.

9 Van der Linden et al. COX-2 inhibitors: complex association with lower risk of hospitalization for gastrointestinal events compared to traditional NSAIDs plus proton pump inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 880-90.

10 Rahme E et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 872-82.

4.2. Tolérance

Le dossier présenté apporte de nouvelles données relatives à la tolérance digestive du célécoxib, mais aucune étude évaluant spécifiquement sa tolérance cardio-vasculaire n'a été fournie. Des modifications du RCP sont intervenues depuis le dernier avis d'octobre 2009 concernant CELEBREX et sont les suivantes :

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Ajout de :

Quelques cas de réactions hépatiques graves ont été rapportés avec le célécoxib, parmi lesquelles des hépatites fulminantes (certaines d'issue fatale), nécroses hépatiques et insuffisances hépatiques (certaines d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie). Dans les cas pour lesquels le délai de survenue était rapporté, la plupart des réactions hépatiques graves sont apparues dans le mois suivant le début du traitement.

4.8. Effets indésirables

Remplacement de : « Hépatite, ictère, Insuffisance hépatique »

Par : « Insuffisance hépatique (parfois d'issue fatale ou nécessitant une greffe du foie), hépatite fulminante (parfois fatale), nécrose hépatique, hépatite, ictère

4.3 Conclusion

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription daté du 09 mai 2007 et relatif à la spécialité CELEBREX (célécoxib), la Commission de la transparence avait considéré que « cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (V) par rapport aux AINS non sélectifs compte tenu de son risque cardiovasculaire et de l'absence de preuve formelle de sa meilleure tolérance digestive en termes de complications graves par rapport aux AINS non sélectifs, en particulier chez les patients à risque ».

Par ailleurs, dans son avis du 21 octobre 2009 relatif à l'inscription de CELEBREX dans l'extension d'indication : spondylarthrite ankylosante, la Commission de la Transparence ne lui a pas attribué d'ASMR.

Sur la base des résultats d'une nouvelle étude clinique (CONDOR) ayant évalué la tolérance digestive du célécoxib, le laboratoire a sollicité une révision du niveau d'amélioration du service médical rendu de ce médicament.

Dans cette étude, le célécoxib (200 mg deux fois par jour) a été comparé à l'association diclofénac à libération prolongée (75 mg deux fois par jour) et oméprazole (20 mg par jour) sur l'incidence des événements digestifs hauts et bas cliniquement significatifs chez des patients atteints d'arthrose et/ou de polyarthrite rhumatoïde et âgés de 60 ans ou plus avec ou sans antécédents d'ulcères gastro-duodénaux ; ou patients âgés de plus de 18 ans avec une évidence clinique d'ulcère gastro-duodéal dans les 90 jours ou plus précédant la visite.

Le critère principal de jugement était composite : le Clinically Significant Upper and/or Lower GI Events (CSULGIE). Il mesurait l'incidence des événements gastro-intestinaux hauts et bas.

Une différence statistiquement significative en faveur du célécoxib a été mise en évidence : 20 patients sur 2 238 (0,9%) dans le groupe célécoxib et 81 patients sur 2 246 (3,6%) dans le groupe diclofénac + oméprazole ont été considérés par le comité indépendant comme ayant eu un événement gastro-intestinal haut et bas (CSULGIE), $p < 0,0001$. La différence observée sur le critère composite repose toutefois essentiellement sur un critère intermédiaire « diminution de l'hémoglobine ».

Le RCP fait état désormais de cas de réactions hépatiques graves parmi lesquelles des hépatites fulminantes dont certaines d'issue fatale, de nécroses hépatiques et d'insuffisances hépatiques (certaines d'issue fatale ou nécessitant une greffe hépatique).

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

La polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et la spondylarthrite ankylosante sont des maladies chroniques invalidantes.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est :

- moyen dans l'arthrose
- important dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

Intérêt de santé publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, maladies chroniques graves et invalidantes, est important.

Améliorer la prise en charge thérapeutique de ces pathologies est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre des objectifs du GTNDO¹¹ et du plan pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011.

Au vu des nouvelles données disponibles, il n'existe pas d'impact de CELEBEX sur la morbidité et la qualité de vie des patients. Cependant, CELEBEX contribue, au même titre que les autres AINS, à répondre au besoin identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, l'absence d'intérêt de santé publique qui avait été attribué à Celebex en 2009 dans la spondylarthrite ankylosante est confirmée dans l'ensemble de ses indications.

CELEBEX comme tous les AINS est un médicament :

- de première intention dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante et,
- de deuxième intention dans l'arthrose.

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

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

5.2. Réévaluation de l'Amélioration du service médical rendu

La Commission de la Transparence considère que les nouvelles données présentées, notamment les résultats de l'étude CONDOR, ne sont pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu de CELEBEX attribué le 09 mai 2007 dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde et le 21 octobre 2009 dans la spondylarthrite ankylosante à savoir : « CELEBEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (V) par rapport aux autres AINS. »

11 GTNDO : Groupe Technique National de définition de Objectifs (DGS) 2003