



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 octobre 2009

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)

Derniers rectificatifs d'AMM :

09/07/2007 : Extension d'indication SA

10/06/09 : Modifications des rubriques du RCP (posologie, mises en garde et précautions d'emploi, interactions, grossesse et allaitement, effets indésirables, propriétés pharmacodynamiques, propriétés pharmacocinétiques)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication
« Soulagement des symptômes dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante. »

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.

- 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

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. »

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

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

Médicaments de comparaison

Il s'agit des autres AINS indiqués dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante.

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
- traitements de fond notamment les anti-TNF alpha étanercept (Enbrel), adalimumab – (Humira), infliximab (Remicade).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1 Efficacité

L'efficacité du célécoxib à la posologie de 200 mg ou 400 mg par jour dans la spondylarthrite ankylosante (SA) a été évaluée chez 1 645 patients inclus dans quatre études cliniques d'une durée de 6 à 12 semaines.

4.1.1 Etudes de supériorité versus placebo et comparateur actif (Dougados et al 2001¹ et Barkhuizen et al 2006²)

Deux études contrôlées versus placebo et comparateur actif, randomisées en double aveugle ont eu pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du célécoxib dans le traitement de la SA. Un des objectifs secondaires était de comparer le célécoxib à un autre AINS (kétoprofène dans l'étude Dougados, naproxène dans l'étude Barkhuisen). Tous les patients pouvaient recevoir du paracétamol 500 mg en traitement de secours en cas de douleur (2 à 6 prises par jour).

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- SA active selon les critères modifiés de New-York,
 - o avec atteinte axiale,
 - o avec ou sans enthésite,
 - o sans atteinte articulaire périphérique (hors hanche et/ ou épaule),
 - o avec un score EVA \geq 40 mm (étude Dougados) ou \geq 50 mm (étude Barkhuisen) et une augmentation d'au moins 30% de la douleur après l'arrêt du traitement par AINS.

Les critères principaux de jugement de l'efficacité étaient l'évolution entre l'inclusion et la fin du traitement (6 semaines dans l'étude Dougados et 12 semaines dans l'étude Barkhuisen) de :

- l'intensité de la douleur mesurée sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100 mm ;
- l'évaluation par le patient de l'activité de la maladie³ sur une EVA (uniquement dans l'étude Barkhuisen) ;
- la gêne fonctionnelle mesurée à l'aide de l'indice BASFI⁴.

Résultats :

Etude Dougados :

Les deux cent quarante six (246) patients inclus dans cette étude avaient en moyenne 39 ans, étaient majoritairement des hommes (69%) et avaient une SA depuis en moyenne 11 ans.

1 Dougados M. et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis & Rheumatism*, 2001; (1) : 180-185.

2 Barkhuizen A. et al. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology* 2006 ; 33 (9) : 1805-1812.

3 l'évaluation par le patient de l'activité de la maladie sur l'échelle EVA de 100 mm, en réponse à la question suivante : « Comment évaluez-vous l'activité de votre maladie au cours des 2 derniers jours, en tenant compte de votre douleur mais aussi de votre gêne dans vos activités quotidiennes et des répercussions de votre maladie sur votre vie sexuelle, sociale, professionnelle et familiale ? » (0 mm correspond à l'absence d'activité de la maladie et 100 mm à une maladie extrêmement active).

4 Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, indice fonctionnel obtenu à partir des réponses à 10 questions sur le degré de mobilité fonctionnelle. Pour chaque question, le patient évalue sa mobilité fonctionnelle sur l'échelle EVA de 0 à 100 mm, l'indice BASFI étant la moyenne des 10 scores.

Tableau 1. Résultats sur les critères principaux de l'étude Dougados (entre J0 et J42) – Analyse en ITT

Effectif	Placebo N =76	Célécoxib 100 mg x2/j N =80	Kétoprofène 100 mg x2/j N = 90	Différence p
Douleur (EVA 0-100 mm)				
à l'inclusion	70 ± 15	70 ± 16	66 ± 15	Célécoxib vs Pbo, p = 0,007 Kétoprofène vs Pbo, (p=0,051)
Variation à J42	-12,8 ± 28,8	-27,4 ± 30,1	-21,1 ± 26,1	Célécoxib vs Kétoprofène, NS
BASFI				
à l'inclusion	42,1 ± 24,6	47 ± 22,9	39,1 ± 18,7	Célé vs Pbo, p = 0,0006 Kéto vs Pbo : p=0,04
Variation à J42	1,3 ± 17,7	-11,9 ± 22	-6 ± 20,8	Célé vs Kéto, NS

Etude Barkhuizen

Six cent onze patients (611) ont été inclus. Ils avaient en moyenne 45 ans et étaient majoritairement des hommes (74%). L'ancienneté de la SA n'a pas été documentée.

Tableau 2. Résultats sur les critères principaux de l'étude Barkhuizen (entre J0 et J42) – Analyse en ITT

Effectif	Placebo N =156	Célécoxib 200 mg x1/j N =137	Célécoxib 400 mg x1/j N =161	Naproxène 500 mg x2/j N =157	Différence p
Douleur (EVA 0-100 mm)					
à l'inclusion	73,5 ± 16,6	70,8 ± 15,6	71,4 ± 15,4	71,7 ± 15,6	Célé 200 vs Pbo , Célé 400 vs Pbo et Napro vs Pbo : p < 0,001
Variation à J84	-11,6 ± 27,6	-30,3 ± 27,6	-30,9 ± 28,3	-36,4 ± 30	Napro vs Célé 200 et Napro vs Célé 400, NS
Activité					
à l'inclusion	69,1± 21,4	65,9± 20,5	65,3± 22,5	66,1± 20,1	Célé 200 vs Pbo, Célé 400 vs Pbo, Napro vs Pbo : p < 0,001
Variation à J84	-6 ± 29	-21,5 ± 29,7	-22,7 ± 28,6	-27,7 ± 30,5	Napro vs Célé 200 : p=0,04 Napro vs Célé 400, NS
BASFI					
à l'inclusion	54,4± 22,2	50± 25	51,7± 24,2	52± 21,8	Célé 200 vs Pbo, Célé 400 vs Pbo : p < 0,001
Variation à J84	1,6 ± 22,2	-8,6 ± 19,3	-12,5 ± 22,8	-16,1 ± 26,2	Napro vs Célé 200, p =0,006 Napro vs Célé 400, NS

Dans ces deux études, le célécoxib administré à la posologie journalière de 200 mg ou 400 mg a été supérieur au placebo pour la réduction de l'intensité de la douleur (différence absolue de 14 à 19 points) et l'amélioration de la mobilité fonctionnelle (différence absolue de 7 à 11 points).

En objectif secondaire, la comparaison du célécoxib à un autre AINS a mis en évidence :

- l'absence de différence statistiquement significative entre le célécoxib 200 mg/j et le kétoprofène 200 mg/j sur la douleur et la fonction dans l'étude Dougados ;
- une différence statistiquement significative en faveur du naproxène 500 mg 2 fois par jour par rapport au célécoxib 200 mg/j sur l'activité de la maladie et la fonction mais pas sur la douleur (étude Barkhuisen) et ;
- l'absence de différence statistiquement significative entre le célécoxib 400 mg/j et le naproxène 500 mg 2 fois par jour sur les 3 critères principaux de l'étude Barkhuisen.

4.1.2 Etudes de non-infériorité versus autre AINS (Sieper 2007⁵ et Kvien 2005 (non publiée)

Deux études cliniques d'une durée de 12 semaines, de méthodologie similaire : contrôlée, randomisée, double aveugle étaient destinées à démontrer la non-infériorité du célécoxib administré aux posologies de 200 mg/j et 400 mg/j par rapport au diclofénac 150 mg/j.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

SA active selon les critères modifiés de New-York,

- o sans atteinte articulaire périphérique (hors hanche et/ ou épaule),
- o avec atteinte axiale et,
- o ayant nécessité un traitement quotidien par AINS au cours du mois précédent l'étude.
- o avec un score EVA ≥ 40 mm et une augmentation d'au moins 30% de la douleur après l'arrêt du traitement par AINS.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'intensité de la douleur mesurée sur une EVA de 100 mm à la semaine 12. L'hypothèse avait été faite que le célécoxib serait considéré comme non-inférieur au diclofénac si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence était inférieure à 10 mm.

Caractéristiques des patients inclus dans les 2 études :

Dans l'étude Sieper 2007, 458 patients, majoritairement des hommes (69,2%), 44,8 ans en moyenne ont été inclus. Dans l'étude Kvien 2005, 330 patients, majoritairement des hommes (72,4%), 43,8 ans en moyenne et ayant une SA diagnostiquée depuis en moyenne 10 ans ont été inclus.

Résultats : Analyse en per protocole

Tableau 3. Résultats de l'étude Sieper 2007

	Célécoxib 200 x 1/j	Célécoxib 200 mg x 2/j	Diclofénac 75 mg x 2/j	Différence
Effectif	126	124	123	
Douleur (mm)				
A l'inclusion	66,5± 14,4	67,3± 14,9	65,9± 13,9	Célé 200 mgx1/j vs Diclo : 3,6± 3 [-2,3 ;9,4].
Variation à S12	-29,8± 26,3	-31,7± 24,9	-33± 25,4	Célé 200 mgx2/j vs Diclo : 1± 3 [-5 ;6,9]

5 Sieper J et al. Comparison of 2 different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised double-blind controlled study. Ann Rheum Dis. 2008;67(3):323-329.

Tableau 4. Résultats de l'étude Kvien 2005

	Célécoxib 200 x 1/j	Célécoxib 200 mg x 2/j	Diclofénac 50 mg x 3/j	Différence
N	107	108	115	
Douleur (mm)				
à l'inclusion	66,3± 14,1	63,1± 16,2	67,0± 15,9	Célé 200 mgx1/j vs Diclo : 2,3 [-5 ;9,7].
Variation à S 12	-26,3± 23,2	-29,4± 26,4	-28,3± 25,4	Célé 200 mgx2/j vs Diclo : -2,5 [-9,8 ;4,9]

La non-infériorité du célécoxib aux posologies de 200 mg et 400 mg par jour par rapport au diclofénac 150 mg par jour a été démontrée à 12 semaines dans ces deux études.

On peut toutefois s'interroger sur la pertinence d'un seuil de non-infériorité de 10 mm sur une EVA à 100 mm.

4.1.3 Autre donnée

Le laboratoire a également présenté une étude ouverte d'efficacité chez 215 patients. Cette étude ne sera pas décrite.

4.2 Tolérance

Données issues des essais cliniques :

Aucun nouvel effet indésirable par rapport à ceux mentionnés dans le RCP n'a été rapporté dans ces études. Les effets indésirables les plus fréquents ont été gastro-intestinaux : 16,2% avec le célécoxib et 24,2% avec les autres AINS (diclofénac, kétoprofène et naproxène). Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont concerné 7,1% des patients du groupe célécoxib et 7,7 % des patients sous autre AINS.

Données de pharmacovigilance

Selon les données du PSUR portant sur la période du 1^{er} juillet 2007 au 31 mars 2009, un total de 4 076 événements indésirables a été rapporté.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : rash, infarctus du myocarde, hémorragie gastro-intestinale, hypersensibilité et dyspnée. L'analyse de ces cas n'a pas mis en évidence de nouvelle information de tolérance.

4.3 Conclusion

L'efficacité et la tolérance du célécoxib dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante à la posologie de 200 ou 400 mg par jour ont été évaluées dans 4 études cliniques d'une durée allant de 6 à 12 semaines. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité commun à ces quatre études a été l'évolution de l'intensité de la douleur mesurée sur une EVA à 100 mm. Les résultats de ces études ont montré la supériorité du célécoxib (200 et 400 mg/j) par rapport au placebo (différence absolue de 14 à 19 points pour la réduction de la douleur) et sa non-infériorité (seuil delta = 10 mm) par rapport au diclofénac 150 mg par jour. On peut s'interroger sur la pertinence de ce seuil de non-infériorité.

Par ailleurs, aucune différence n'a été mise en évidence entre le célécoxib et le kétoprofène 200 mg/j et le naproxène 1g/j.

La tolérance a été globalement conforme à celle connue pour ce médicament avec principalement des effets indésirables d'ordre gastro-intestinal. Ces nouvelles données de tolérance ne modifient pas les conclusions précédentes de la Commission de la transparence ; elles n'apportent 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.

Au total, les données présentées n'apportent pas la preuve que le célécoxib est plus efficace ou mieux toléré que les AINS actuellement disponibles dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

La spondylarthrite ankylosante est une maladie chronique qui peut être grave et invalidante. Elle évolue le plus souvent par poussées inflammatoires, ses risques évolutifs principaux sont l'ankylose vertébrale, l'atteinte des hanches ou des atteintes extra-squelettiques (notamment cardiaques).

Le célécoxib est un traitement symptomatique.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important dans la spondylarthrite ankylosante.

Intérêt en termes de Santé Publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par la spondylarthrite ankylosante, maladie chronique grave et invalidante, est modéré.

Améliorer la prise en charge thérapeutique de la SA est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre des objectifs du GTNDO⁶.

D'après les données cliniques disponibles, par rapport aux autres AINS indiqués dans la SA, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients.

Toutefois, la spécialité CELEBREX devrait contribuer au même titre que les autres AINS à répondre au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CELEBREX dans cette indication.

CELEBREX comme tous les AINS est un médicament de première intention.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques : l'ensemble des AINS.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

5.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, CELEBREX[®] n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (V) par rapport aux autres AINS.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement médicamenteux de la spondylarthrite ankylosante a pour objectif de réduire la douleur et la raideur rachidienne pour préserver ou améliorer les capacités fonctionnelles et la qualité de vie. Il repose essentiellement sur l'utilisation en première intention des AINS à titre symptomatique lors des poussées. En cas d'échec ou d'insuffisance d'effet d'un AINS utilisé à la dose maximale tolérée, il peut être procédé à un changement d'AINS. Les antalgiques peuvent être associés aux AINS lors des poussées.

La sulfasalazine et le méthotrexate ne semblent efficaces que dans les formes avec atteintes articulaires périphériques. Leur efficacité dans les formes purement axiales n'a pas été démontrée.

Les anti-TNF peuvent être employés après échec, insuffisance, intolérance ou contre-indication aux AINS.

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

Place de CELEBREX dans la stratégie thérapeutique :

Le célécoxib comme tous les AINS, est un traitement symptomatique de première intention de la spondylarthrite ankylosante sous réserve du respect de ses contre-indications (dont grossesse et femmes en âge de procréer en l'absence d'une contraception efficace, certaines cardiopathies, ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal, antécédent d'asthme ... cf. RCP).

En raison de l'augmentation possible de ses risques cardiovasculaires en fonction de la dose et de la durée de traitement, ce médicament devra être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. Compte tenu des données disponibles, la commission de la transparence recommande de débiter systématiquement le traitement par la posologie de 200 mg par jour. En l'absence d'amélioration du bénéfice thérapeutique après 2 semaines, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

5.4. Population cible

D'après les données internationales, le taux de prévalence de la spondylarthrite ankylosante serait de l'ordre de 0,1% à 1,1%. Cependant, d'après l'enquête épidémiologique réalisée par la Société Française de Rhumatologie (2001), le taux de prévalence de la spondylarthrite ankylosante en France, dans la population âgée de 18 ans et plus serait au maximum de l'ordre de 0,14%⁷ soit environ 65 000 patients.

Sur ces bases, la population cible de CELEBREX dans la spondylarthrite ankylosante serait au maximum de l'ordre de 65 000 patients.

5.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et à la posologie de l'AMM.

5.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

5.5.2. Taux de remboursement : 65 %

7 Saraux A et al. Prevalence of spondylarthropathies in 2001. Ann Rheum Dis 2005 ; 64 : 1431-1435.