

Avis de la Commission

19 mai 2004

16 juin 2004

CELEBREX 100 mg, gélule
CELEBREX 200 mg, gélule
(Boîtes de 30 et 100)

Laboratoire PFIZER

célécoxib

Liste I

Date de l'AMM : 24 mai 2000 – Rectificatifs : 16 février 2004

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

célécoxib

1.2. Indications

(AMM du 16 février 2004 pour CELEBREX 100 mg et AMM du 13 février 2004 pour CELEBREX 200 mg)

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

1.3. Posologie

Arthrose

La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises et si besoin, 200 mg, 2 fois par jour.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose journalière recommandée est de 200 à 400 mg répartie en 2 prises.

La dose journalière maximale recommandée est de 400 mg.

CELEBREX peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé (plus de 65 ans) le traitement sera initié à la plus faible dose (200 mg par jour). Si nécessaire, augmenter ultérieurement la dose à 400 mg par jour (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance hépatique

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée avérée avec une albumine sérique comprise entre 25 et 35 g/l, le traitement sera initié à la moitié de la dose recommandée. L'expérience chez ce type de patients se limite à celle des patients cirrhotiques (cf. 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance rénale

L'expérience avec le célécoxib chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée étant limitée, ces patients devront être traités avec précaution (cf. 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Enfants

Le célécoxib 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
01	:	Célécoxib

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
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, granules 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
rofécoxib – VIOXX 12,5 et 25 mg, 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

96 études ont été déposées par la firme dans le dossier du 18 mars 2004 afin de documenter la tolérance du célécoxib (études figurant dans le dossier d'AMM, études disponibles après l'obtention de l'AMM, méta-analyses, études observationnelles).

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 CELEBREX.

3.2. effets indésirables

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

Parmi les 96 études déposées, 20 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, dont 3 études observationnelles et 3 études de recherche de dose. Les 3 études de recherche de dose (012,013 et 047) ne seront pas détaillées ci-après dans l'analyse des données.

Parmi les 76 études restantes déposées, il est à noter :

- 30 études cliniques figurant déjà dans le dossier d'AMM mais non retenues car ce sont soit des études en simple aveugle soit des études hors indication: études chez sujets sains, chez des patients diabétiques, insuffisants rénaux, cirrhotiques, hypertendus, études dans la douleur post-chirurgicale
- 24 études cliniques disponibles après l'obtention de l'AMM dont 16 n'ont pas été retenues car ce sont soit des études hors indication, soit de nouvelles publications des études CLASS et SUCCESS, soit des études pour lesquelles seul l'abstract était disponible.
- 9 méta-analyses dont 5 n'ont pas été retenues car seul l'abstract en était disponible.
- 13 études observationnelles dont aucune n'a été retenue : la seule étude réalisée dans l'indication de l'AMM était uniquement disponible sous forme d'abstract.

Au total, sont analysées dans cet avis :

- 17 des 20 études retenues par le CSP
- 12 études sélectionnées parmi les 76 autres études déposées.

Les résultats de tolérance sont présentés dans les tableaux ci-après.

3.2.1 Etudes retenues par le CSP

Tolérance globale gastro-intestinale (études pré-AMM)

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance															
N49-96-02-020	Double-aveugle, randomisée, versus placebo et naproxène, groupes parallèles, doses variables Durée : 12 semaines	1093 patients Placebo :220 Célécoxib 50 mg 2 fois/j : 218 Célécoxib 100 mg 2 fois/j : 217 Célécoxib 200 mg 2 fois/j : 222 Naproxène 500 mg 2 fois/j : 216 Hommes et femmes, 21-89 ans	Arthrose du genou	Evénements indésirables gastro-intestinaux	L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux a été plus importante dans le groupe naproxène (32%) que dans les groupes célécoxib 50 mg (28%), célécoxib 100 mg (27%), et célécoxib 200 mg (24 %)															
N49-96-02-042	Double-aveugle, randomisée, versus diclofénac, groupes parallèles, doses variables Durée : 6 semaines	688 patients Célécoxib 100 mg 2 fois/j : 347 Diclofénac 50 mg 2 fois/j : 341 Hommes et femmes, 34-91 ans	Arthrose hanche ou genou	Evénements indésirables gastro-intestinaux	<p>Incidence des principaux effets secondaires observés</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Célécoxib 100 mg N=346</th> <th>Diclofénac 50 mg N=341</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diarrhée</td> <td>22 (6%)</td> <td>26 (8 %)</td> </tr> <tr> <td>Douleur abdominale</td> <td>17 (5%)</td> <td>23 (7%)</td> </tr> <tr> <td>Dyspepsie</td> <td>11 (3%)</td> <td>23 (7%)</td> </tr> <tr> <td>Nausée</td> <td>11 (3%)</td> <td>17 (5 %)</td> </tr> </tbody> </table>		Célécoxib 100 mg N=346	Diclofénac 50 mg N=341	Diarrhée	22 (6%)	26 (8 %)	Douleur abdominale	17 (5%)	23 (7%)	Dyspepsie	11 (3%)	23 (7%)	Nausée	11 (3%)	17 (5 %)
	Célécoxib 100 mg N=346	Diclofénac 50 mg N=341																		
Diarrhée	22 (6%)	26 (8 %)																		
Douleur abdominale	17 (5%)	23 (7%)																		
Dyspepsie	11 (3%)	23 (7%)																		
Nausée	11 (3%)	17 (5 %)																		

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance
N49-96-02-054	Double-aveugle, randomisée, versus placebo et naproxène, groupes parallèles, doses variables Durée : 12 semaines	1061 patients Placebo :218 Célécoxib 50 mg 2 fois/j : 216 Célécoxib 100 mg 2 fois/j : 207 Célécoxib 200 mg 2 fois/j : 213 Naproxène 500 mg 2 fois/j : 207 Hommes et femmes, 28-93 ans	Arthrose de la hanche	Evénements indésirables gastro-intestinaux	La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux a été de : 18 % dans le groupe placebo 17 % dans le groupe célécoxib 50 mg 29 % dans le groupe célécoxib 100 mg 30 % dans le groupe célécoxib 200 mg 35 % dans le groupe naproxène
N49-96-02-060	Double-aveugle, randomisée, versus placebo, groupes parallèles, doses variables Durée : 6 semaines	686 patients Placebo :232 Célécoxib 100 mg 2 fois/j : 231 Célécoxib 200 mg 1 fois/j : 223 Hommes et femmes, 29-88 ans	Arthrose du genou	Evénements indésirables gastro-intestinaux	La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux a été de : 14 % dans le groupe placebo 17 % dans le groupe célécoxib 100 mg 17 % dans le groupe célécoxib 200 mg La majorité des effets gastro-intestinaux ont été légers à modérés.
N49-98-02-087	Double-aveugle, randomisée, versus placebo, groupes parallèles, doses variables Durée : 6 semaines	718 patients Placebo :244 Célécoxib 100 mg 2 fois/j : 243 Célécoxib 200 mg 1 fois/j : 231 Hommes et femmes, 18-89 ans	Arthrose du genou	Evénements indésirables gastro-intestinaux	La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux a été de : 14 % dans le groupe placebo 20 % dans le groupe célécoxib 100 mg 15 % dans le groupe célécoxib 200 mg

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance
N49-96-02-023 Etude pivot	Double-aveugle, randomisée, versus placebo et naproxène, groupes parallèles, doses variables Durée : 12 semaines	Total N=1102 Placebo :221 Célécoxib 100 mg 2 fois/j : 228 Célécoxib 200 mg 2 fois/j : 218 Célécoxib 400 mg 2 fois/j : 217 Naproxène : 500 mg 2 fois/j : 218 Hommes et femmes, 21-84 ans	Polyarthrite rhumatoïde	Evénements indésirables gastro-intestinaux	La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux a été de : 18 % dans le groupe placebo 23 % dans le groupe célécoxib 100 mg 23 % dans le groupe célécoxib 200 mg 24 % dans le groupe célécoxib 400 mg 28 % dans le groupe naproxène 1000 mg

Tolérance gastro-intestinale : critère PUS

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance																								
N49-96-02-021	Double-aveugle, randomisée, versus placebo et naproxène, groupes parallèles, doses variables Durée : 12 semaines	1182 patients Placebo :247 Célécoxib 50 mg 2 fois/j : 258 Célécoxib 100 mg 2 fois/j : 207 Célécoxib 200 mg 2 fois/j : 237 Naproxène 500 mg 2 fois/j : 233 Hommes et femmes, 19-89 ans	Arthrose du genou	Endoscopie digestive haute : incidence des ulcères délai de survenue des ulcères, score endoscopique Evénements indésirables	<p>Résultats à 12 semaines de l'étude 021</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>% d'ulcères endoscopiques</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Célécoxib 50 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Célécoxib 100 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Célécoxib 200 mg</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Naproxène 500 mg</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table> <p>Moins d'ulcères endoscopiques sous célécoxib que sous naproxène (p<0,05)</p> <p><u>Résultats poolés à 12 semaines des études 021 et 022:</u> L'incidence des ulcérations gastriques et duodénales a été inférieure dans les groupes célécoxib (6,3 %) à celle du groupe naproxène (27,3%) et non différente de celle du groupe placebo.</p> <p><u>Résultats poolés à 12 semaines des études (021-022-062-071)</u> Une analyse stratifiée par groupe d'âge a montré que le taux d'ulcères gastroduodénaux a été moins important dans le groupe célécoxib que dans le groupe AINS, y compris chez les sujets âgés.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">traitement</th> <th colspan="2">Taux d'ulcères endoscopiques</th> </tr> <tr> <th><65 ans (%)</th> <th>>65 ans (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Célécoxib</td> <td>59/983 (6)</td> <td>35/414 (8,4)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>6/142 (4,2)</td> <td>2/63 (3,2)</td> </tr> <tr> <td>AINS</td> <td>166/748 (22,2)</td> <td>105/331 (31,7)</td> </tr> </tbody> </table>		% d'ulcères endoscopiques	Célécoxib 50 mg	3	Célécoxib 100 mg	3	Célécoxib 200 mg	6	Naproxène 500 mg	16	traitement	Taux d'ulcères endoscopiques		<65 ans (%)	>65 ans (%)	Célécoxib	59/983 (6)	35/414 (8,4)	Placebo	6/142 (4,2)	2/63 (3,2)	AINS	166/748 (22,2)	105/331 (31,7)
	% d'ulcères endoscopiques																												
Célécoxib 50 mg	3																												
Célécoxib 100 mg	3																												
Célécoxib 200 mg	6																												
Naproxène 500 mg	16																												
traitement	Taux d'ulcères endoscopiques																												
	<65 ans (%)	>65 ans (%)																											
Célécoxib	59/983 (6)	35/414 (8,4)																											
Placebo	6/142 (4,2)	2/63 (3,2)																											
AINS	166/748 (22,2)	105/331 (31,7)																											

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance										
N49-96-02-022	Double-aveugle multi-dose randomisée comparative Durée : 12 semaines	1149 patients Célécoxib 200 mg : 63 hommes, 177 femmes (22-85 ans) Célécoxib 400 mg : 64 hommes, 171 femmes (20-90 ans) Célécoxib 800 mg: 60 hommes, 158 femmes (22-85 ans) Naproxène 1000 mg : 64 hommes, 161 femmes (28-81 ans) Placebo : 63 h, 168 f (27-79 ans)	Signes et symptômes de polyarthrite rhumatoïde	Incidence des événements indésirables gastro-intestinaux (endoscopie) émergents sous traitement	<p>Résultats de l'étude 022</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>% d'ulcères endoscopiques</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Célécoxib 100 mg</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Célécoxib 200 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Célécoxib 400 mg</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Naproxène 500 mg</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table> <p>Moins d'ulcères endoscopiques sous célécoxib que sous naproxène (p<0,05)</p> <p><u>Résultats poolés des études 021 et 022 de tolérance :</u> => cf. résultats poolés de l'étude N49 96 02-21</p> <p><u>Résultats poolés de tolérance (021-022-062-071)</u> => cf. résultats poolés de l'étude N49 96 02-21</p>		% d'ulcères endoscopiques	Célécoxib 100 mg	4	Célécoxib 200 mg	3	Célécoxib 400 mg	4	Naproxène 500 mg	18
	% d'ulcères endoscopiques														
Célécoxib 100 mg	4														
Célécoxib 200 mg	3														
Célécoxib 400 mg	4														
Naproxène 500 mg	18														
I49-96-02-041	Randomisée, double-aveugle, double-placebo, comparative Durée : 24 semaines	655 patients célécoxib 400 mg : 79 hommes, 247 femmes (23-85 ans) Diclofénac SR 150 mg : 95 hommes, 234 femmes (20-81 ans)	Polyarthrite rhumatoïde	Incidence des ulcères gastro-duodénaux (endoscopie) Incidence des EI émergents sous ttt Tests de laboratoire Examen clinique (signes vitaux)	A 24 semaines , le taux d'ulcères gastriques et duodénaux (endoscopie) a été plus élevé dans le groupe diclofénac (15 %) que dans le groupe célécoxib (4 %) p< 0,001.										
N49-97-02-062	Double-aveugle, randomisée, versus naproxène, groupes parallèles Durée : 12 semaines	537 patients Célécoxib 200 mg 2 fois/j : 270 Naproxène 500 mg 2 fois/j : 267 Hommes et femmes, 22-86 ans	Arthrose Polyarthrite rhumatoïde	Endoscopie gastrique : incidence des ulcères , délai de survenue des ulcères, score endoscopique, biopsie Evénements indésirables	Il y a eu moins de lésions ulcéreuses dans le groupe célécoxib (8%) que dans le groupe naproxène (35%). <u>Résultats poolés de tolérance (021-022-062-071)</u> => cf. résultats poolés de l'étude N49 96 02-21										

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance								
N49-97-02-071	Double-aveugle, randomisée, versus diclofénac et ibuprofène, groupes parallèles Durée : 12 semaines	1099 patients Célécoxib 200 mg 2 fois/j :366 Diclofénac 75 mg 2 fois/j : 387 Ibuprofène 800 mg 3 fois/j : 346 Hommes et femmes, 22-87 ans	Arthrose Polyarthrite rhumatoïde	<u>Tolérance</u> Endoscopie gastrique : incidence des ulcères , délai de survenue des ulcères, score endoscopique, biopsie Evénements indésirables	<u>Résultats de l'étude 071</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>% d'ulcères endoscopiques</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Célécoxib 200 mg</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Ibuprofène 800 mg</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Diclofénac 75 mg</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <p>Moins d'ulcères endoscopiques sous célécoxib que sous ibuprofène (p<0,05) Pas de différence significative avec le diclofénac.</p> <p><u>Résultats poolés de tolérance (021-022-062-071)</u> => cf. résultats poolés de l'étude N49 96 02-21</p>		% d'ulcères endoscopiques	Célécoxib 200 mg	7	Ibuprofène 800 mg	23	Diclofénac 75 mg	10
	% d'ulcères endoscopiques												
Célécoxib 200 mg	7												
Ibuprofène 800 mg	23												
Diclofénac 75 mg	10												

Ref.	Méthodologie	Nombre de sujets, diagnostic, âge, sexe	Résultats de tolérance																																																																																	
CLASS	Double-aveugle, comparative Phase III b (protocoles N49-02-35 et N49-98-02-102) Min : 26 sem. Max : 52 ou 65 semaines	N=7968 Célécoxib 2x200 mg 2 fois par jour: 3987 Diclofénac 75 mg 2 fois /j : 1996 Ibuprofène 800 mg 3 fois par j: 1985 Diagnostic Arthrose ou PR nécessitant un ttt chronique par AINS Tolérance GI haute : Incidence des ulcères compliqués Incidence des CSUGIE + ulcères gastro-duodénaux Incidence des ulcères gastro-duodénaux Incidence de tous les CSUGIE reportés et des CSUGIE répondant à une définition différente de saignements, y compris résultats d'hémoglobine et hypotension Analyse des facteurs de risque associés aux CSUGIE/ulcères gastro-duodénaux * CSUGIE = Clinical Significant Upper GastroIntestinal events	Résultats chez l'ensemble des patients <table border="1"> <thead> <tr> <th>Critère</th> <th></th> <th>26 semaines</th> <th>p</th> <th>52 semaines</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Ulcères compliqués : critère principal</td> <td>célécoxib (N=3 987)</td> <td>11 (0,3%)</td> <td>-</td> <td>17 (0,4%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ibuprofène (N=1 985)</td> <td>11 (0,6%)</td> <td>NS</td> <td>11 (0,5 %)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>diclofénac (N=1 996)</td> <td>9 (0,5%)</td> <td>NS</td> <td>10 (0,5 %)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Ulcères compliqué + ulcères symptomatiques</td> <td>célécoxib (N=3 987)</td> <td>30 (0,7%)</td> <td>-</td> <td>43 (1,1%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ibuprofène (N=1 985)</td> <td>29 (1,5%)</td> <td>0,005</td> <td>36 (1,8%)</td> <td>0,017</td> </tr> <tr> <td>diclofénac (N=1 996)</td> <td>20 (1,0%)</td> <td>NS</td> <td>26 (1,3%)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>diclofénac+ ibuprofène (N=3 981)</td> <td>49 (1,2%)</td> <td>0,023</td> <td>62 (1,6%)</td> <td>0,040</td> </tr> </tbody> </table> <p>Pas de différence significative sur le critère ulcères compliqués seuls entre les trois groupes à la 26^{ème} et à la 52^{ème} semaine. L'incidence des ulcères compliqués ou ulcères symptomatiques à 52 semaines a été moins importante avec le célécoxib (0,75%) qu'avec les autres AINS (1,23%) (p=0,040), soit une différence de risque absolu d'ulcères compliqués et symptomatiques de l'ordre de 0.48%.</p> <p>Résultats en sous groupes (analyse non prévue dans le protocole) chez les patients avec ou sans aspirine : - Malades ne prenant pas d'aspirine (N = 6 229) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Critère</th> <th>Groupe de traitement</th> <th>Evénements à 26 semaines</th> <th>p</th> <th>Evénements à 52 semaines</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Ulcères compliqués : critère principal</td> <td>célécoxib (N=3105)</td> <td>5 (0,2%)</td> <td>-</td> <td>8 (0,3 %)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ibuprofène (N=1 573)</td> <td>10 (0,6%)</td> <td>0,005</td> <td>10 (0,6 %)</td> <td>0,037</td> </tr> <tr> <td>diclofénac (N=1 551)</td> <td>4 (0,3%)</td> <td>NS</td> <td>4 (0,3 %)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Ulcères compliqués + ulcères symptomatiques</td> <td>célécoxib (N=3 105)</td> <td>16 (0,5%)</td> <td>-</td> <td>21 (0,7 %)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ibuprofène (N=1 573)</td> <td>23 (1,5 %)</td> <td><0,001</td> <td>28 (1,8 %)</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>diclofénac (N=1 551)</td> <td>9 (0,6 %)</td> <td>NS</td> <td>10 (0,6 %)</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table>	Critère		26 semaines	p	52 semaines	p	Ulcères compliqués : critère principal	célécoxib (N=3 987)	11 (0,3%)	-	17 (0,4%)	-	ibuprofène (N=1 985)	11 (0,6%)	NS	11 (0,5 %)	NS	diclofénac (N=1 996)	9 (0,5%)	NS	10 (0,5 %)	NS	Ulcères compliqué + ulcères symptomatiques	célécoxib (N=3 987)	30 (0,7%)	-	43 (1,1%)	-	ibuprofène (N=1 985)	29 (1,5%)	0,005	36 (1,8%)	0,017	diclofénac (N=1 996)	20 (1,0%)	NS	26 (1,3%)	NS	diclofénac+ ibuprofène (N=3 981)	49 (1,2%)	0,023	62 (1,6%)	0,040	Critère	Groupe de traitement	Evénements à 26 semaines	p	Evénements à 52 semaines	p	Ulcères compliqués : critère principal	célécoxib (N=3105)	5 (0,2%)	-	8 (0,3 %)	-	ibuprofène (N=1 573)	10 (0,6%)	0,005	10 (0,6 %)	0,037	diclofénac (N=1 551)	4 (0,3%)	NS	4 (0,3 %)	NS	Ulcères compliqués + ulcères symptomatiques	célécoxib (N=3 105)	16 (0,5%)	-	21 (0,7 %)	-	ibuprofène (N=1 573)	23 (1,5 %)	<0,001	28 (1,8 %)	<0,001	diclofénac (N=1 551)	9 (0,6 %)	NS	10 (0,6 %)	NS
Critère		26 semaines	p	52 semaines	p																																																																															
Ulcères compliqués : critère principal	célécoxib (N=3 987)	11 (0,3%)	-	17 (0,4%)	-																																																																															
	ibuprofène (N=1 985)	11 (0,6%)	NS	11 (0,5 %)	NS																																																																															
	diclofénac (N=1 996)	9 (0,5%)	NS	10 (0,5 %)	NS																																																																															
Ulcères compliqué + ulcères symptomatiques	célécoxib (N=3 987)	30 (0,7%)	-	43 (1,1%)	-																																																																															
	ibuprofène (N=1 985)	29 (1,5%)	0,005	36 (1,8%)	0,017																																																																															
	diclofénac (N=1 996)	20 (1,0%)	NS	26 (1,3%)	NS																																																																															
	diclofénac+ ibuprofène (N=3 981)	49 (1,2%)	0,023	62 (1,6%)	0,040																																																																															
Critère	Groupe de traitement	Evénements à 26 semaines	p	Evénements à 52 semaines	p																																																																															
Ulcères compliqués : critère principal	célécoxib (N=3105)	5 (0,2%)	-	8 (0,3 %)	-																																																																															
	ibuprofène (N=1 573)	10 (0,6%)	0,005	10 (0,6 %)	0,037																																																																															
	diclofénac (N=1 551)	4 (0,3%)	NS	4 (0,3 %)	NS																																																																															
Ulcères compliqués + ulcères symptomatiques	célécoxib (N=3 105)	16 (0,5%)	-	21 (0,7 %)	-																																																																															
	ibuprofène (N=1 573)	23 (1,5 %)	<0,001	28 (1,8 %)	<0,001																																																																															
	diclofénac (N=1 551)	9 (0,6 %)	NS	10 (0,6 %)	NS																																																																															

Ref.	Méthodologie	Nombre de sujets, diagnostic, âge, sexe	Résultats de tolérance																																						
CLASS (suite)			<p>- Malades prenant de l'aspirine (N = 1 739) :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Critère</th> <th>Groupe de traitement</th> <th>Evénements à 26 semaines</th> <th>p</th> <th>Evénements à 52 semaines</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Ulcères compliqués : critère principal</td> <td>célécoxib (N=882)</td> <td>6 (0,7 %)</td> <td>-</td> <td>9 (1,0 %)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ibuprofène (N=412)</td> <td>1 (0,3 %)</td> <td>NS</td> <td>1 (0,2 %)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>diclofénac (N=445)</td> <td>5 (1,1%)</td> <td>NS</td> <td>6 (1,3 %)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Ulcères compliqués + ulcères symptomatiques</td> <td>célécoxib (N=882)</td> <td>14 (1,6 %)</td> <td>-</td> <td>22 (2,5 %)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ibuprofène (N=412)</td> <td>6 (1,5 %)</td> <td>NS</td> <td>8 (1,9 %)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>diclofénac (N=445)</td> <td>11 (2,5 %)</td> <td>NS</td> <td>16 (3,6 %)</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>A la 52^{ème} semaine, il n'a pas été observé de différence en termes d'ulcères compliqués + ulcères symptomatiques entre célécoxib et ibuprofène et entre célécoxib et diclofénac pour l'ensemble des malades (prenant de l'aspirine ou non). L'utilisation d'aspirine dans le groupe célécoxib a été associée à une incidence d'ulcères compliqués et symptomatiques 4 fois supérieure à celle observée chez les patients ne prenant pas d'aspirine. Chez les malades n'ayant pas pris d'aspirine (analyse en sous-groupe non prévue dans le protocole), il y a eu moins d'ulcères dans le groupe célécoxib que dans le groupe ibuprofène, mais il n'y a pas eu de différence entre les groupes célécoxib et diclofénac.</p> <p>Evénements thromboemboliques : Il n'a pas été observé de différence de survenue d'événements thromboemboliques artériels graves (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral,..) entre les groupes célécoxib et « AINS classiques ». L'incidence d'HTA et d'œdèmes a été plus faible dans le groupe célécoxib que dans les groupes ibuprofène et diclofénac. Il n'y a pas eu de différence entre les 3 groupes pour l'incidence de l'insuffisance cardiaque chronique.</p>	Critère	Groupe de traitement	Evénements à 26 semaines	p	Evénements à 52 semaines	p	Ulcères compliqués : critère principal	célécoxib (N=882)	6 (0,7 %)	-	9 (1,0 %)	-	ibuprofène (N=412)	1 (0,3 %)	NS	1 (0,2 %)	NS	diclofénac (N=445)	5 (1,1%)	NS	6 (1,3 %)	NS	Ulcères compliqués + ulcères symptomatiques	célécoxib (N=882)	14 (1,6 %)	-	22 (2,5 %)	-	ibuprofène (N=412)	6 (1,5 %)	NS	8 (1,9 %)	NS	diclofénac (N=445)	11 (2,5 %)	NS	16 (3,6 %)	NS
Critère	Groupe de traitement	Evénements à 26 semaines	p	Evénements à 52 semaines	p																																				
Ulcères compliqués : critère principal	célécoxib (N=882)	6 (0,7 %)	-	9 (1,0 %)	-																																				
	ibuprofène (N=412)	1 (0,3 %)	NS	1 (0,2 %)	NS																																				
	diclofénac (N=445)	5 (1,1%)	NS	6 (1,3 %)	NS																																				
Ulcères compliqués + ulcères symptomatiques	célécoxib (N=882)	14 (1,6 %)	-	22 (2,5 %)	-																																				
	ibuprofène (N=412)	6 (1,5 %)	NS	8 (1,9 %)	NS																																				
	diclofénac (N=445)	11 (2,5 %)	NS	16 (3,6 %)	NS																																				

Ref.	Méthodologie	Nombre de sujets, diagnostic, âge, sexe	Résultats de tolérance																																																								
SUCCESS-1	N=13274 Randomisée, comparative, double-aveugle, doses multiples Phase IIIb Durée : 12 semaines	Célécoxib 200 mg : 4 421 Célécoxib 400 mg : 4 429 Diclofénac 100 mg: 3 510 Naproxène 1000 mg: 914 <u>Diagnostic</u> Arthrose du genou, de la hanche ou de la main depuis au moins 6 mois (critères ACR) <u>Critères de Tolérance</u> : EI, notamment gastro-intestinaux (douleur abdominale, dyspepsie) EI GI hauts sévères Autres EI sévères Sorties d'étude pour tout EI	<p>Résultats à 12 semaines (pour 100 patients-années)</p> <p>Célécoxib versus naproxène :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Taux pour 100 patients-années</th> <th colspan="2">Risque relatif IC 95%</th> </tr> <tr> <th></th> <th>célécoxib 200 mg (N=912)</th> <th>célécoxib 400 mg (N=919)</th> <th>naproxène 1 000 mg (N=905)</th> <th>célécoxib 200 mg versus naproxène</th> <th>célécoxib 400 mg versus naproxène</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients -années</td> <td>176</td> <td>177</td> <td>165</td> <td rowspan="2">NA</td> <td rowspan="2">NA</td> </tr> <tr> <td>Nombre d'ulcères compliqués (%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4 (2,42 %)</td> </tr> <tr> <td>Ulcères compliqués + symptomatiques</td> <td>1 (0,57 %)</td> <td>4 (2,26 %)</td> <td>8 (4,85 %) (S)</td> <td>0,12 (S) (0,01-0,94)</td> <td>0,47 (NS) (0,14-1,55)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Il y a plus d'ulcères compliqués + symptomatiques sous naproxène que sous célécoxib 200 et 400 mg.</p> <p>Célécoxib versus diclofénac :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Taux pour 100 patients-années</th> <th colspan="2">Risque relatif IC 95%</th> </tr> <tr> <th></th> <th>célécoxib 200 mg (N=3 481)</th> <th>célécoxib 400 mg (N=3 488)</th> <th>diclofénac 100 mg (N=3 489)</th> <th>célécoxib 200 mg versus diclofénac</th> <th>célécoxib 400 mg versus diclofénac</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients -années</td> <td>735</td> <td>736</td> <td>745</td> <td rowspan="2">NA</td> <td>0,67 (NS) (0,11- 4,04)</td> </tr> <tr> <td>Nombre d'ulcères compliqués (%)</td> <td>0</td> <td>2 (0,27 %)</td> <td>3 (0,40 %)</td> </tr> <tr> <td>Ulcères compliqués + symptomatiques</td> <td>5 (0,68 %)</td> <td>8 (1,09 %)</td> <td>10 (1,33 %)</td> <td>0,51 (NS) (0,17-1,48)</td> <td>0,81 (NS) (0,32-2,05)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Il n'y a pas eu de différence entre diclofénac et célécoxib 200 et 400 mg en termes de survenue d'ulcères compliqués seuls ni en termes d'ulcères symptomatiques+ ulcères compliqués. Il n'y a pas eu de différence de tolérance rénale ni cardio-vasculaire entre le groupe célécoxib et les groupes diclofénac et naproxène. La différence des effectifs des malades et l'extrapolation en année/patient de données à 12 semaines rendent difficile l'interprétation de ces résultats.</p>		Taux pour 100 patients-années			Risque relatif IC 95%			célécoxib 200 mg (N=912)	célécoxib 400 mg (N=919)	naproxène 1 000 mg (N=905)	célécoxib 200 mg versus naproxène	célécoxib 400 mg versus naproxène	Patients -années	176	177	165	NA	NA	Nombre d'ulcères compliqués (%)	0	0	4 (2,42 %)	Ulcères compliqués + symptomatiques	1 (0,57 %)	4 (2,26 %)	8 (4,85 %) (S)	0,12 (S) (0,01-0,94)	0,47 (NS) (0,14-1,55)		Taux pour 100 patients-années			Risque relatif IC 95%			célécoxib 200 mg (N=3 481)	célécoxib 400 mg (N=3 488)	diclofénac 100 mg (N=3 489)	célécoxib 200 mg versus diclofénac	célécoxib 400 mg versus diclofénac	Patients -années	735	736	745	NA	0,67 (NS) (0,11- 4,04)	Nombre d'ulcères compliqués (%)	0	2 (0,27 %)	3 (0,40 %)	Ulcères compliqués + symptomatiques	5 (0,68 %)	8 (1,09 %)	10 (1,33 %)	0,51 (NS) (0,17-1,48)	0,81 (NS) (0,32-2,05)
	Taux pour 100 patients-années			Risque relatif IC 95%																																																							
	célécoxib 200 mg (N=912)	célécoxib 400 mg (N=919)	naproxène 1 000 mg (N=905)	célécoxib 200 mg versus naproxène	célécoxib 400 mg versus naproxène																																																						
Patients -années	176	177	165	NA	NA																																																						
Nombre d'ulcères compliqués (%)	0	0	4 (2,42 %)																																																								
Ulcères compliqués + symptomatiques	1 (0,57 %)	4 (2,26 %)	8 (4,85 %) (S)	0,12 (S) (0,01-0,94)	0,47 (NS) (0,14-1,55)																																																						
	Taux pour 100 patients-années			Risque relatif IC 95%																																																							
	célécoxib 200 mg (N=3 481)	célécoxib 400 mg (N=3 488)	diclofénac 100 mg (N=3 489)	célécoxib 200 mg versus diclofénac	célécoxib 400 mg versus diclofénac																																																						
Patients -années	735	736	745	NA	0,67 (NS) (0,11- 4,04)																																																						
Nombre d'ulcères compliqués (%)	0	2 (0,27 %)	3 (0,40 %)																																																								
Ulcères compliqués + symptomatiques	5 (0,68 %)	8 (1,09 %)	10 (1,33 %)	0,51 (NS) (0,17-1,48)	0,81 (NS) (0,32-2,05)																																																						

Tolérance cardio-vasculaire

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance
Whelton (2001) SUCCESS-VI	Double-aveugle, randomisée, versus rofécoxib, groupes parallèles, doses variables Durée : 6 semaines	N= 711 Célécoxib 200 mg 1 fois/j : 412 Rofécoxib 25 mg 1 fois/j : 399 Hommes et femmes	Arthrosiques âgés > 65 ans si - hypertension contrôlée - critères ACR-20 pour OA (hanche, genou, main) - patients devaient bénéficier d'un traitement chronique quotidien par AINS pour soulager les symptômes de l'OA Aspirine < 325 mg autorisée	HTA Oedèmes Examen clinique Examens de laboratoire	<u>Oedème :</u> Rofécoxib 9,5% et Célécoxib 4,9% (p=0,014) <u>PA systolique :</u> Augmentation pour 17% des patients traités par rofécoxib Augmentation pour 11% des patients traités par célécoxib p=0,032 <u>Variation de PAS à 6 semaines :</u> Groupe Rofécoxib : +2,6mmHg (moyenne) Groupe Célécoxib : - 0,5mmHg (moyenne) p= 0,007
Whelton (2002) SUCCESS-VII	Double-aveugle, randomisée, versus rofécoxib, groupes parallèles Durée : 6 semaines	N=1092 Célécoxib 200 mg 1 fois/j : 549 Rofécoxib 25 mg 1 fois/j : 543 Hommes et femmes	Arthrosiques âgés > 65 ans si - hypertension contrôlée - critères ACR-20 pour OA (hanche, genou, main) - patients devaient bénéficier d'un traitement chronique quotidien par AINS pour soulager les symptômes de l'OA Aspirine < 325 mg autorisée	HTA Oedèmes Examen clinique Examens de laboratoire	<u>Oedème :</u> Rofécoxib : 7,7% Célécoxib : 4,7% (p< 0,05) <u>PAS :</u> augmentation de la PAS supérieure à 20mmHg et devant être supérieure en valeur absolue à 14mmHg Rofécoxib : 14,9% des patients Célécoxib : 6,9% des patients (p< 0,01)

Etudes observationnelles

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance
Mamdani (2002) Et Mandani 2003	Étude rétrospective à partir des bases de données administratives relatives aux soins de santé de l'État d'Ontario (Canada). Durée d'exposition : période d'utilisation exclusive et continue d'un des médicaments à l'étude	AINS non sélectifs : 5 391 patients Diclofénac+ misoprostol : 4 087 patients Rofécoxib: 14 583 patients Célécoxib: 18 908 patients Témoins: 100 000 sujets Posologies autorisées par les AMM des produits	Patients de plus de 66 ans, utilisateurs de rofécoxib, de célécoxib, d'AINS non sélectifs et de témoins n'ayant pas reçu les produits des autres groupes dans l'année précédente	Survenue d'hémorragie digestive haute (Mamdani 2002) Hospitalisations pour infarctus du myocarde (Mamdani 2003)	<u>Nombre d'hémorragies hautes pour 1 000 années-patients :</u> Célécoxib : 3,3 Rofécoxib : 7,3 Diclofénac + misoprostol : 9,6 AINS non sélectifs : 12,6 <u>Risque relatif d'hémorragie digestive ajusté par rapport au sujets témoins (IC95%) :</u> Célécoxib : 1,0 (0,7-1,6) Rofécoxib : 1,9 (1,3-2,8) Diclofénac + misoprostol : 3,0 (1,7-5,5) AINS non sélectifs : 4,0 (2,3-6,9) <u>Risque relatif d'hémorragie digestive ajusté par rapport au célécoxib (IC 95%) :</u> AINS non sélectifs : 4,4 (2,3-8,5) Diclofénac + misoprostol : 3,2 (1,6-6,5) Rofécoxib : 1,9 (1,2-2,8) <u>Risque relatif d'infarctus du myocarde par rapport aux témoins non utilisateurs (IC95%) :</u> Célécoxib : 0,9 (0,7-1,2) Rofécoxib : 1,0 (0,8-1,4) Naproxène : 1,0 (0,6-1,7) AINS non naproxène : 1,2 (0,9-1,4)

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance
Layton (2003)	<p>Étude rétrospective à partir des prescriptions de méloxicam et de célécoxib en médecine générale. Événements indésirables identifiés à partir de la base DSRU (Drug Safety Research Unit) et envoi de questionnaires aux médecins</p> <p>Durée d'observation de 9 mois après avoir commencé le traitement</p>	<p>Meloxicam : 19 087 Célécoxib : 17 458</p> <p>Posologies autorisées par les AMM des produits</p>	<p>Patients ayant reçu du méloxicam entre décembre et mars 1997 ou du célécoxib entre mai et décembre 2000</p>	<p>Événements gastro-intestinaux symptomatiques (douleurs abdominales, dyspepsie, vomissement, ulcère, hernie hiatale, reflux,...) Événements gastro-intestinaux compliqués (hémorragie haute ou basse, perforation) Délai de survenue du 1^{er} événement</p>	<p><u>Événements gastro-intestinaux compliqués (hémorragie haute ou basse, perforation) :</u></p> <p>Célécoxib : 42 (0,2%) Méloxicam : 67 (0,4%) RR ajusté : 0,56 (IC95% : 0,32 à 0,96)</p> <p>Dans le groupe célécoxib, proportion plus importante d'arthritiques (28,1% vs 23,2%), d'antécédents d'hémorragies et de perforations (54,7% vs 29,2%)</p> <p>Pas de différence entre les groupes pour le délai de survenue du 1^{er} événement.</p>
Ray (2002)	<p>Étude rétrospective chez les patients du programme Medicaid de l'état du Tennessee (USA).</p> <p>Durée d'observation : 1^{er} janvier 1999 au 30 juin 2001</p>	<p>Ibuprofène : 59 007 Naproxène : 70 384 Célécoxib : 22 337 Rofécoxib 25mg: 20 445 Rofécoxib >25mg: 3 887 Non-utilisateurs: 202 916</p> <p>Posologies autorisées par les AMM des produits</p> <p>50 à 84 ans patients avec pathologie cardiaque (pas d'autres pathologies menaçant le pronostic vital)</p>	<p>Patients ambulatoires bénéficiant du programme Medicaid Utilisateurs passés définis comme ayant reçu des AINS au début de l'étude Utilisateurs nouveaux définis comme ayant débuté un AINS pendant la période d'étude</p>	<p>Critère combiné : hospitalisation pour IDM + décès d'origine coronarienne</p>	<p>Risque relatif par rapport aux non utilisateurs (IC95%) :</p> <p>Utilisateurs en cours : Ibuprofène 0,91 (0,78-1,0-) NS Naproxène : 0,93 (0,82-1,06) NS Célécoxib : 0,96 (0,76-1,21) NS Rofécoxib <25 mg : 1,03 (0,78-1,35) NS Rofécoxib > 25 mg : 1,7 (0,98-2,95) NS</p> <p>Nouveaux utilisateurs : Ibuprofène : 1,01 (0,77-1,33) NS Naproxène : 0,92 (0,73-1,16) NS Célécoxib : 0,88 (0,67-1,16) NS Rofécoxib <25 mg : 1,02 (0,76-1,37) NS Rofécoxib >25 mg : 1,93 (1,09-3,43) p=0,024</p>

3.2.2 Autres études

Tolérance gastro-intestinale

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère de tolérance	Résultats de tolérance
Chan (2002)	Etude de non infériorité double-aveugle, randomisée, célécoxib versus diclofénac+oméprazole, groupes parallèles. Durée : 6 mois	Célécoxib :400mg : n=144 Diclofénac 150mg + oméprazole 20mg N= 143	Patients avec polyarthrite rhumatoïde et arthrose avec ulcère cicatrisé et <i>H.pylori</i> négatif	Récidive d'ulcère hémorragique	<u>Résultats ITT</u> <u>Récurrence ulcères :</u> 7 patients groupe célécoxib versus 9 patients groupe diclofénac + oméprazole probabilité de saignement durant la période des 6 mois : 4,9% sous célécoxib 6,4% sous diclofénac/oméprazole Différence absolue de 1,5% IC [-6,8 à +3,8]. (Limite de non infériorité = 6%) Le célécoxib a été non inférieur à l'association diclofénac/oméprazole.
Mc Kenna (2001)	Double-aveugle, randomisée, versus rofécoxib, groupes parallèles Durée : 6 semaines	Célécoxib 200 mg 1 fois/j : 63 Rofécoxib 25 mg 1 fois/j : 59 Placebo : 60 Hommes et femmes, 28-93 ans	Arthrose de genou Aspirine <325 mg autorisée	Evénements indésirables	Incidence comparable des effets indésirables avec cependant une incidence moindre des effets digestifs avec le célécoxib Célécoxib : 7 Rofécoxib : 20 Placebo : 6
Geba (2002)	Double-aveugle, randomisée, versus rofécoxib et paracétamol, groupes parallèles Durée : 6 semaines	Célécoxib 200 mg /j : 97 Rofécoxib 12,5 mg/j : 96 Rofécoxib 25 mg/j : 95 Paracétamol 4 /j : 94 Hommes et femmes, 39-91 ans	Arthrose du genou	Evénements indésirables	la tolérance a été comparable dans tous les groupes de traitement, pas de données chiffrées dans le résumé tabulé.
Gibofsky (2003)	Double-aveugle, randomisée, versus placebo et rofécoxib, groupes parallèles Durée : 6 semaines	Placebo : 96 Célécoxib 200 mg 1 fois/j : 189 Rofécoxib 25 mg 1 fois/j : 190 Hommes et femmes	Arthrose du genou Aspirine <325 mg autorisée	Evénements indésirables	la tolérance a été comparable dans les 2 groupes de traitement » pas de données chiffrées dans le résumé tabulé.

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère de tolérance	Résultats de tolérance
Simon Lee S et al (1999)	Double aveugle randomisée Durée : 12 semaines	Célécoxib 200 n= 240 Célécoxib 400 n=235 Célécoxib 800 n=218 Naproxène 1 000 n=225 Placebo n=231	Arthrose Critères de l'American College of Rheumatology (ACR-20), pour polyarthrite rhumatoïde depuis au moins 3 mois Class I, II ou III	Ulcères GD à l'endoscopie	Incidence des ulcères gastroduodénaux endoscopiques : Célécoxib 200 : 9 (6%) Célécoxib 400 : 6 (4%) Célécoxib 800 : 8 (6%) Naproxène 1 000 : 36 (26%) (p< 0,001) Placebo : 4 (4%)

Tolérance cardiovasculaire

Réf.	Méthodologie	Diagnostic + critères d'inclusion	Diagnostic + critères d'inclusion	Critères de tolérance	Résultats de tolérance
White (2002) Etude des effets thromboemboliques de CLASS	Double-aveugle, randomisée, versus diclofénac et ibuprofène, groupes parallèles Durée de traitement : 12 mois	Célécoxib 400 mg 2 fois/j : 3987 Diclofénac : 75 mg 2 fois/j : 1996 Ibuprofène 800 mg 3 fois/j : 1985 Hommes et femmes	Arthrose PR ou OA depuis plus de 3 mois Aspirine < 325mg autorisée	Evénements cardiovasculaires thromboemboliques Examen clinique	<u>Evénements cardiovasculaires graves (tous patients)</u> Célécoxib : 52 (1,03%) NSAID : 49 (1,2%) RR = 1,1 - IC (0,7–1,6) <u>Evénements cardiovasculaires graves (patients sans aspirine)</u> Célécoxib : 25 (0,8%) NSAID : 23 (0,7%) RR = 1,1 - IC (0,67–1,9)

Méta-analyses/ analyse poolée sur la tolérance gastro-intestinale

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, traitement, posologie, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats de tolérance
Deecks JJ (2002)	Analyse poolée de 9 études randomisées en DA d'une durée minimale de 12 semaines comparant le célécoxib à un placebo ou un autre AINS	15 187 patients âge : 18-90 ans Célécoxib : 100mgx2 et 200mgx2 : 7 641 patients Autres AINS : posologie de l'AMM au Royaume Uni : 7 546 patients	arthrose ou PR	Efficacité dans l'arthrose évaluée par WOMAC Efficacité dans la PR évaluée par indice ACR et évolution du nombre d'articulations douloureuses, sensibles ou tuméfiées. Nombre de sorties d'étude Incidence des ulcères décelés par endoscopie à 12 et 24 semaines, perforations, hémorragies et occlusions symptomatiques jusqu'à 24 semaines	<u>Incidence des perforations, hémorragies et occlusions</u> : pas de différence entre célécoxib et les autres AINS. <u>Sorties d'étude pour effet indésirable gastro-intestinal</u> : diminution de 46% sous célécoxib (IC95% : 29%-58%) vs AINS <u>Sorties d'essai pour ulcère</u> : Célécoxib : 19 / 7 641 (0,25%) AINS : 29 / 7 546 (0,38%) <u>Incidence des ulcères (endoscopie.)</u> : 5 études à 12 semaines : diminution de 71% sous célécoxib (IC95% : 59%-79%) vs AINS 1 étude à 24 semaines : diminution de 75% sous célécoxib (IC90 : 47%-88%) vs AINS
Goldstein (2000)	Analyse poolée de 14 études multicentriques, randomisées, en DA, contrôlées Durée : 4-24 semaines	11 008 patients Célécoxib (25-400)mgx2 : 6 376 AINS non spécifique : 2 768 Naproxène : 500mgx2 Ibuprofène: 800mgx3 Diclofénac: (50-75)mgx2 Placebo : 1 864 4073 patients >65 ans 1125 patients >75 ans 70% de femmes	arthrose ou PR	Complications des ulcères gastro-intestinaux hauts à type d'hémorragie digestive basse ou haute, de perforation, ou d'obstruction. La confirmation endoscopique ou radiologique d'une lésion muqueuse était requise pour classer une hémorragie digestive en complication d'un ulcère. Seules ont été prises en compte les complications liées à un ulcère du tractus digestif haut (estomac, pylore, duodénum).	Célécoxib : 2 patients / 6 376 (0,03%) soit une incidence annuelle de 0,20% AINS : 9 patients / 2 768 (0,33%) soit une incidence annuelle de 0,68% Placebo : 0 patient / 1 864 Célécoxib vs Placebo : NS Célécoxib vs AINS : p = 0,002

Réf.	Méthodologie	Nombre de sujets, traitement, posologie, âge et sexe	Diagnostic + critères d'inclusion	Critère d'évaluation	Résultats de tolérance
Bensen (2000)	Analyse poolée de 5 études multicentriques, parallèles, randomisées en DA, contrôlées Durée : 12 semaines	N=5615 Célécoxib : 50x2 : 690 patients 100mgx2 : 1131 patients 200mgx2 : 1125 patients 400mgx2 : 434 patients Naproxène 500mgx2 : 1099 patients Placebo : 1136 patients Age moyen de 54,0 à 61,7 ans selon les groupes	arthrose ou PR	Incidence cumulée des douleurs abdominales, dyspepsies et nausées. Sortie d'étude pour événement de la sphère gastro-intestinale	Sorties d'étude pour événement gastro-intestinal : Célécoxib : 50x2 : 11 patients / 690 (1,6 %) 100x2 : 27 patients / 1 131 (2,4%) 200x2 : 29 patients / 1 125 (2,6%) 400x2 : 7 patients / 343 (1,6%) Naproxène : 54 patients / 1 099 (4,9%) Placebo : 18 patients / 1 136 (1,6%) Célécoxib vs Placebo : NS Célécoxib vs Naproxène : S
Goldstein (AJG 2002)	Pooling de 6 études double-aveugle, randomisées Durée : 1 à 24 semaines	N=4300 Célcoxib : 100 mgx2 : 233 200mgx2 : 482 400 mgx2 : 1 306 800 mgx2 : 197 Naproxène 500 mg x2: 709 Ibuprofène 800 mg 3 fois par jour : 334 Diclofénac 75 mgx2 : 590 Placebo: 449	Arthrose ou PR	Incidences des ulcères endoscopiques	Incidence des ulcères endoscopiques : Célécoxib : 4,69% (p<0,001) AINS : 19,48%

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 :

- le nombre des événements cliniques graves (ulcères compliqués ou symptomatiques notamment) observés dans les études a été très faible y compris dans les deux études CLASS et SUCCESS portant sur de larges effectifs : 38 ulcères compliqués (à la 52^{ème} semaine) parmi les 7 968 patients inclus dans CLASS et 9 parmi les 13 274 patients inclus dans l'étude SUCCESS.
- dans l'étude CLASS (célécoxib utilisé à 400 mg et à 800 mg), il n'y a pas eu de différence, en termes d'incidence des ulcères compliqués, entre le célécoxib et les autres AINS (diclofénac et ibuprofène) à la 26^{ème} et à la 52^{ème} semaines. Toutefois, à 52 semaines, l'incidence des ulcères compliqués et symptomatiques a été moins importante avec le célécoxib (0,75%) qu'avec les autres AINS (1,23%) ($p=0,040$) soit une différence de risque absolu de -0,48% d'ulcères compliqués et symptomatiques sous célécoxib. Chez les malades n'ayant pas pris d'aspirine (analyse en sous-groupes non prévue dans le protocole), il y a eu moins d'ulcères dans le groupe célécoxib que dans le groupe ibuprofène, mais il n'y a pas eu de différence entre les groupes célécoxib et diclofénac.
- dans l'étude SUCCESS, l'incidence des ulcères compliqués sous célécoxib n'a pas été différente de celle observée sous naproxène et sous diclofénac. Cependant, il a été observé plus d'ulcères compliqués + symptomatiques sous naproxène que sous célécoxib 200 et 400 mg alors qu'il n'a pas été observé de différence en termes d'incidence des ulcères compliqués et symptomatiques entre célécoxib et diclofénac. A noter que la durée d'exposition aux traitements a été courte : en moyenne 2,5 mois dans les 2 groupes célécoxib, 2,2 mois dans le groupe naproxène et 2,6 mois dans le groupe diclofénac. Cette durée d'exposition apparaît trop faible pour une bonne évaluation de la sécurité du célécoxib à partir de cette étude.
- les résultats des autres études cliniques et méta-analyses sont cohérents avec les résultats des études CLASS et SUCCESS. Les résultats de l'étude CHAN sont à prendre avec précaution compte tenu de ses limites méthodologiques.
- les résultats des études observationnelles, notamment celles de Mandani, Layton et Ray, ont été en faveur d'une meilleure tolérance gastro-intestinale du célécoxib comparé à celle des autres AINS. Cependant, les résultats de ces études doivent être pris avec précaution, compte tenu des limites classiques des études observationnelles.

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

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

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

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 CELEBREX 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 n'ont pas démontré d'avantage gastro-intestinal significatif et constant pour les inhibiteurs de la COX-2 par rapport à l'ensemble des AINS conventionnels.

Les données cliniques spécifiques du célécoxib ont montré une meilleure tolérance digestive par rapport au naproxène.

Le risque de survenue d'ulcères compliqués s'est montré similaire pour célécoxib, ibuprofène et 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 d'infarctus du myocarde associé à l'utilisation du célécoxib par rapport au naproxène et au diclofénac. Contrairement aux AINS inhibiteurs de la COX-1, les inhibiteurs de la COX-2, notamment le célécoxib, n'ont aucun effet antiplaquettaire à des doses thérapeutiques. En ce qui concerne le risque cardio-vasculaire, 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 CELEBREX 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 célécoxib, 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^{ère} 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 d'utilisation

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, CELEBREX 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 CELEBREX a été de l'ordre de 17,8% .

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

Panel THALES (Juillet-Décembre 2002)

L'étude a porté sur l'ensemble des patients traités au moins une fois par CELEBREX (n=561 142 patients) entre juillet et décembre 2002.

Age (toutes indications confondues) :

- âge moyen : 60,5 ans
- 56,5% des patients avaient moins de 65 ans.

Indications :

- arthrose : 50% des patients traités. Ce pourcentage a été de 64,6% chez les patients âgés de 65 ans et plus et de 38,5% chez les patients de moins de 65 ans.
- polyarthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante: 2,6% des patients traités
- autres : 47,4% des patients traités

Co-prescriptions (arthrose seulement)

- 57,2% des patients traités pour arthrose 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).
- 8,8% des patients traités pour arthrose ont eu une co-prescription avec de l'aspirine à visée cardiovasculaire.

Panel THALES (Janvier 2001- Juin 2002)

L'étude a porté sur l'ensemble des patients traités par CELEBREX (n=2,216 millions de patients) entre Janvier 2001 et décembre 2002.

Les données (toutes indications confondues) sur l'âge moyen des patients, la fréquence des co-prescriptions avec l'aspirine à visée cardiovasculaire et les indications sont du même ordre que celles observées dans l'étude plus récente.

Antécédents digestifs :

La fréquence des antécédents digestifs a été légèrement plus élevée pour les patients traités (toutes indications confondues) par CELEBREX que par les AINS classiques et a augmenté avec l'âge :

- 65-74 ans : 67,3% pour CELEBREX versus 61,6% pour les AINS classiques
- 75-80 ans : 69,2% pour CELEBREX versus 64,6% pour les AINS classiques
- 81 ans et plus : 70,4% pour CELEBREX versus 66,3% pour les AINS classiques

Etude des prescriptions de CELEBREX dans le Bas-Rhin (février 2002)

L'étude a reposé sur un échantillon aléatoire (n=306) des prescriptions de CELEBREX remboursées, au cours de 2^{ième} semestre 2001, par les 3 CPAM du Bas-Rhin et pour lesquelles un questionnaire médical a été envoyé aux prescripteurs. Les principaux résultats observés sur 254 prescriptions (52 non-réponses) ont montré que :

- plus de 50% des prescriptions ont été faites chez les moins de 65 ans
- les indications ont été respectées, après redressement, dans 54,4% des prescriptions chez les moins de 65 ans (IC : 75,7%-91,6%) et dans 85,2% des cas chez les plus de 65 ans (IC : 46,1%-62,7%)
- le taux de co-prescription avec un protecteur gastrique a été en moyenne de 16,9% (IC : 11,8%-21,9%)
- le taux de co-prescription avec un protecteur gastrique et non motivé par un facteur de risque a été en moyenne de 40% (IC : 17%-51%) et a atteint 64,2% chez les moins de 65 ans (IC : 48%-80,5%).

Etude Célécoxib de l'URCAM Aquitaine (Avril 2002)

L'étude a porté sur l'ensemble des demandes de remboursements de Célécoxib (n=14 323 patients) faites auprès des 6 CPAM d'Aquitaine au cours du mois de décembre 2000.

Les résultats, toutes indications confondues, ont été dans l'ensemble similaires à ceux observés dans les autres études :

- l'âge moyen a été de 61,9 ans et 50,5% des patients avaient moins de 65 ans
- 23% des patients ont eu une co-prescription d'anti-ulcéreux au cours des 30 jours suivant la prescription initiale de célécoxib (14,6% sur la même ordonnance).

Données d'utilisation sur l'ensemble des anti-cox2

Les données d'utilisation sur l'ensemble des anti-cox2 sont cohérentes avec celles observées pour CELEBREX.

Etude CREDES/CNAMTS/CEMKA/THALES (décembre 2002)

L'analyse a reposé sur les données issues du codage de médicament de la CNAMTS et sur celles issues du Panel THALES pendant la période avril 1999-octobre 2001.

Indications :

Les prescriptions d'anti-cox2 ont été faites dans les indications suivantes :

- arthrose : 55% des patients traités.
- rhumatisme inflammatoires : 5% des patients traités
- autres : 40% des patients traités

Co-prescriptions avec un protecteur gastrique (PG)

Le taux de co-prescription de protecteurs gastriques a varié, selon les études, entre 16,5% et 17,8% pour les anti-cox 2.

Il a été peu différent de celui observé pour les AINS classiques : il a varié entre 18,2% (CNAMTS) et 23,4% (THALES).

L'analyse des co-prescriptions avec les PG (THALES) pour les patients pour lesquels un transferts AINS classique vers anti-COX2 a eu lieu montre :

- une réduction du taux de co-prescription avec un PG après le transfert : 29,4% des patients sous AINS avaient une co-prescription avec un PG avant le transfert versus 16,2% après
- la substitution s'est accompagnée d'un arrêt de la prescription de PG chez 61% des patients ayant initialement une co-prescription (ie 739/1 212)
- la substitution s'est accompagnée de l'instauration d'une co-prescription de PG chez 6,7% des patients sans co-prescription de PG auparavant (194/2 908).

Données de pharmacovigilance

Selon le laboratoire, 2,17 millions de patients ont été traités pendant une durée moyenne de 90 jours par CELEBREX depuis sa commercialisation jusqu'au 31 décembre 2001. Au 10 mai 2002, 17 décès avaient été notifiés et enregistrés par le système national de pharmacovigilance et 72 l'avaient été au niveau du laboratoire. Après élimination des doublons, 67 décès ont pu être retenus et analysés. Les causes de décès par ordre de fréquence ont été les suivantes :

- 20 atteintes gastro-intestinales (3 perforations, 6 ulcères hémorragiques, 11 hémorragies),
- 13 atteintes cardiaques (3 insuffisances cardiaques, 3 œdèmes aigus du poumon et 7 infarctus du myocarde),
- 11 accidents vasculaires cérébraux (7 d'origine hémorragique, 1 d'origine ischémique et 3 d'origine autre ou inconnue),
- 5 atteintes rénales,
- 5 accidents de type immuno-allergique (2 syndromes d'hypersensibilité (« DRESS »), 2 éruptions bulleuses et 1 réaction allergique),
- 4 atteintes hématologiques,
- 2 atteintes hépatiques,
- 1 fasciite nécrosante ,
- 6 décès inexpliqués.

La responsabilité du CELEBREX® a pu être suspectée dans 41 de ces cas, soit 21 cas/1 000 000 patients traités. Certaines précautions d'emploi, notamment celles relatives à l'existence d'antécédents d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale ou certaines associations médicamenteuses, ne sont pas toujours respectées.

Le célécoxib présente un profil d'effets indésirables similaire à celui des autres AINS. Toutefois, un rappel des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi auprès des cliniciens semble nécessaire ainsi qu'une mise à jour du RCP.

Pour CELEBREX, le taux de notification d'hémorragies gastro-intestinales (à l'exclusion des ulcères ou perforations non hémorragiques) a été de 0,9 /10 000 patients-années.