

AVIS DE LA COMMISSION

3 avril 2002

**VIOXX 12,5 mg, comprimé**

**VIOXX 25 mg, comprimé**

**(Boîtes de 28 et 50)**

**VIOXX 12,5 mg/5 ml, suspension orale**

**VIOXX 25 mg/5 ml, suspension orale**

**(Flacon de 150 ml)**

**Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET**

rofécoxib

Liste I

Date de l'AMM : 23 novembre 1999

Rectificatif d'AMM :

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte : 14 décembre 2001.

Modifications du paragraphe effets indésirables : 14 décembre 2001, 17 août 2001, 21 février 2001, 8 novembre 2000

Inscrits sur les listes « Sécurité Sociale et Collectivités »

Motif de la demande : extension d'indication

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

## 1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1 Principe actif

rofécoxib

### 1.2 Indications

#### **Indication antérieure à la demande :**

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose.

#### **Nouvelle indication faisant l'objet de la demande :**

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

### **Posologie**

VIOXX peut être pris avec ou sans aliments.

#### *Arthrose*

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

#### *Polyarthrite rhumatoïde*

La dose recommandée est de 25 mg une fois par jour. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, aucune efficacité supplémentaire n'a été observée avec la dose de 50 mg une fois par jour par rapport à celle de 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne de 25 mg ne doit pas être dépassée.

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

*Insuffisance rénale* : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients arthrosiques ayant une clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min. Actuellement, il n'existe que des données limitées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant une clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min.

*Insuffisance hépatique* : chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6), la dose recommandée de 12,5 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. Actuellement, il n'existe que des données limitées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant une insuffisance hépatique légère et une dose

recommandée n'a pas encore été établie.

## **2 - MÉDICAMENTS COMPARABLES**

### **2.1 Classement dans la classification ATC**

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

### **2.2 Médicaments de même classe pharmacothérapeutique**

L'ensemble des AINS, exceptés les pyrazolés.

## **3 – ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES**

### **3.1 Efficacité**

2 études ont comparé le rofécoxib au naproxène chez des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, traités par AINS, avec ou sans antécédents d'événements digestifs graves.

Chacune des 2 études comprenaient 2 périodes de traitement.

Au total, ces deux études ont inclus :

- Période 1 (12 semaines) :

placebo : n=600

rofécoxib 12,5 mg/j: n=148

rofécoxib 25 mg/j: n=774

rofécoxib 50 mg/j: n=297

naproxène 1000 mg/j: n=296

- Période 2 (40 semaines) :

rofécoxib 25 mg/j: n=493

rofécoxib 50 mg/j: n=451

naproxène 1000 mg/j: n=419

Critères de jugement :

- nombre d'articulations douloureuses
- nombre d'articulations gonflées
- évaluation globale par le patient
- évaluation globale par l'investigateur.

Efficacité comparable du rofécoxib 25 mg/j à celle du naproxène 1 000 mg/j sur les 4 critères.

Pas de différence d'efficacité entre 25 mg/j et 50 mg/j de rofécoxib.

### **3.2 Tolérance**

3.2.1 Une étude (VIGOR), incluant plus de 8 000 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde a comparé la sécurité d'emploi à long terme du rofécoxib 50 mg une fois par jour (2 fois la dose maximum recommandée) et du naproxène 500 mg deux fois par jour.

Les patients nécessitant de l'aspirine en prévention cardiovasculaire ont été exclus de l'étude.

L'utilisation de rofécoxib 50 mg une fois par jour (deux fois la dose maximum recommandée) comparée à celle de naproxène 500 mg deux fois par jour s'est accompagnée de réductions des taux d'événements gastro-intestinaux graves (perforations ou obstructions, ulcères, saignements):

rofécoxib (n = 4 047) : 56 événements (1,4%)

naproxène (n = 4 029) : 121 événements (3%)

L'incidence des événements indésirables cardiovasculaires thrombo-emboliques graves a été significativement plus élevée chez les patients recevant du rofécoxib que chez les patients traités avec le naproxène: 1,67 versus 0,70 pour 100 années-patients.

Cette étude n'avait pas pour objectif l'étude de la tolérance cardiovasculaire du rofécoxib. Seule une étude spécifique permettrait de l'évaluer.

**3.2.2** Une étude a comparé la tolérance du rofécoxib à celle du naproxène chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sans ulcération gastro-duodénale à l'inclusion. Durée de l'étude : 12 semaines.

Critères de jugement : incidence des ulcères gastro-duodéaux  $\geq$  3 mm à 12 semaines

	placebo n=221	rofécoxib 50 mg/j n=219	naproxène 1000 mg/j n=220
Nombre de patients avec ulcère	6	14	51

Incidence des ulcères plus faible pour le rofécoxib 50 mg/j et le placebo que pour le naproxène 1 000 mg/j.

Des résultats similaires sont observés pour les ulcères  $\geq$  5 mm.

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

### **4.1 Service médical rendu**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique invalidante.

Le rofécoxib a démontré son efficacité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les effets indésirables sont comparables à ceux observés chez les patients souffrant d'arthrose.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques : les AINS (exceptés les pyrazolés).

La place de cette spécialité dans la stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde est importante.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

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

La Commission rappelle qu'un essai versus AINS + antisécrétoire, ou versus AINS + misoprostol, aurait permis une meilleure évaluation de l'intérêt en terme de tolérance digestive du rofécoxib.

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, VIOXX partage le niveau d'amélioration du service médical rendu par CELEBREX dans cette indication (cf avis du 11 octobre 2000).

#### **4.3 Stratégie thérapeutique recommandée**

En raison de son absence d'activité sur les plaquettes, VIOXX n'est pas un substitut de l'aspirine dans la prévention cardio-vasculaire.

#### **4.4 Population cible**

Sur la base des données épidémiologiques disponibles, la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde peut être estimée à 130 000 à 240 000 patients.

#### **4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le nouveau libellé des indications de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65%