

CELEBREX 100 MG ET 200 MG, COMPRIME RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

INTRODUCTION

Une extension d'indication a été octroyée au laboratoire PFIZER le 02 février 2007 pour sa spécialité Celebrex[®] 100 mg et 200 mg, gélules. Cette extension d'indication concerne l'utilisation de Celebrex[®] dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante.

Le principe actif du Celebrex[®] est le celecoxib, anti inflammatoire non stéroïdiens (AINS) faisant partie des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2.

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) initiale de Celebrex[®] a été octroyée le 24 mai 2000 dans l'indication du soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde.

Ce dossier a été examiné en Europe dans le cadre d'une procédure de Reconnaissance Mutuelle dont l'état membre de référence (RMS) est la Suède.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial du celecoxib.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication sans modification de la posologie (en termes de dose), aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial du celecoxib. Le laboratoire a fait référence aux spécialités et dosages de celecoxib actuellement mis sur le marché pour ces données.

3. DONNEES CLINIQUES

L'efficacité et la sécurité du celecoxib dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante ont été évaluées à partir de cinq études cliniques :

- deux études contrôlées contre placebo et comparateurs actifs (naproxène et kétoprofène) d'une durée respective de 12 semaines et 6 semaines. Le nombre de patients traités par celecoxib était au total de plus de 350 patients pour ces deux études,
- deux études contrôlées contre comparateur actif (diclofenac) sans bras placebo d'une durée de 12 semaines. Le nombre de patients traités par celecoxib était au total de plus de 500 patients.
- une étude ouverte à long terme (2 ans), effectuée chez plus de 200 patients.

Une étude contrôlée contre placebo évaluant la sécurité du Celebrex[®] chez plus de 200 patients en rémission de rectocolite hémorragique a également été fournie.

3.1 Pharmacologie

Aucune nouvelle donnée concernant la pharmacologie du celecoxib n'a été fournie.

Les études cliniques de pharmacodynamie et de pharmacocinétique des dossiers des spécialités et dosages de celecoxib actuellement mis sur le marché ont été utilisés afin de soutenir cette demande d'extension d'indication.

3.2 Recherche de dose

Le choix des doses de celecoxib utilisées lors des études cliniques dans la spondylarthrite ankylosante (200 mg et 400 mg administrées en une ou deux fois par jour) est basé sur les études de phases II et III dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Il n'y a pas eu d'étude spécifique de recherche de doses fournies à l'occasion de cette extension d'indication

3.3 Efficacité

Les quatre études contrôlées avaient le même schéma et les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion pour les patients :

- hommes ou femmes, âgés de 18 à 75 ans,
- diagnostic de spondylarthrite ankylosante défini par le MNY (critère de New York modifié¹),
- atteinte axiale mais non périphérique (à l'exception des hanches et des genoux, seulement pour une étude),
- absence d'enthésopathies,
- spondylarthrite ankylosante requérant un traitement par AINS dans les 30 jours précédents l'essai clinique.

Afin d'être randomisés, les patients devaient satisfaire aux deux critères suivants :

- critère clinique de poussée : évaluation de la douleur sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) après arrêt des AINS ≥ 40 mm (50 mm pour une étude),
- augmentation de la douleur ≥ 30 mm par rapport à la visite de pré-inclusion.

Pour les études randomisées contre placebo ou contre comparateurs actifs, l'appréciation par le patient de l'intensité de la douleur a constitué l'unique ou l'un des deux ou trois critères principaux d'évaluation.

Par ailleurs, des critères fonctionnels ou composites (BASFI, BASRI, BASDAI, ASAS20)² ont été évalués en tant que critères secondaires (cf. annexe).

Le schéma des études ainsi que les critères d'évaluation choisis ont été jugés adéquats et en rapport avec les exigences actuelles concernant des produits visant à être utilisés dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante.

Le celecoxib, à la dose de 200 mg ou 400 mg, a démontré une efficacité significativement supérieure au placebo dans le contrôle des symptômes (douleur, échelle fonctionnelle) de la spondylarthrite. Par rapport à la valeur à l'inclusion, la variation de la douleur sur EVA était en moyenne de l'ordre de 10 mm pour les patients sous placebo et de 30 mm pour les patients traités par celecoxib.

Il n'a pas été observé de différence significative d'efficacité entre les doses de 200 mg et de 400 mg de celecoxib mais une tendance en faveur de 400 mg.

La posologie de 400 mg pourrait être ainsi utilisée pour certains patients insuffisamment soulagés par la dose de 200 mg.

Cette possibilité permet en outre de répondre aux recommandations actuelles figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du celecoxib d'utiliser la plus petite dose possible nécessaire au soulagement des symptômes.

L'étude à long terme effectuée en ouvert a comparé deux modes d'administration du traitement (traitement continu ou traitement discontinu, en relation avec les poussées arthrosiques) par l'évaluation d'un index mesurant la progression radiologique (BASRI). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux modes d'administration. En revanche, du fait du schéma de l'étude (étude effectuée en ouvert sans groupe placebo), seules les données additionnelles de sécurité ont été retenues pour l'évaluation.

¹ Modified New York Criteria

In van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria.* Arthritis Rheum 1984;27(4):361-8

² BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index); BASRI (Bath Ankylosing Spondylitis Radiological Index); BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis index)

Enfin, la possibilité d'administrer la dose quotidienne nécessaire au traitement en une ou deux prises est également soutenue par les études cliniques spécifiques à la spondylarthrite ankylosante.

3.4 Sécurité d'emploi

Les données sur le profil de sécurité du celecoxib issues des dossiers antérieurs ont été comparées à celles issues des essais cliniques effectuées chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Il est à noter que les anti-inflammatoires non stéroïdiens spécifiques de la cyclo-oxygénase 2, dont le celecoxib, ont fait l'objet au cours des dernières années, de réévaluations spécifiques de leur profil de sécurité gastro-intestinale, cardiovasculaire et des effets indésirables graves cutanés lors de deux procédures de saisine communautaire^{3 4}, procédures ayant conduit à une bonne connaissance du profil de sécurité du celecoxib.

Les données issues des essais cliniques dans la spondylarthrite ankylosante ont porté sur 1040 patients traités par celecoxib. Outre les cinq études cliniques, une étude spécifique a évalué la sécurité du produit chez des patients atteints de rectocolite hémorragique en rémission.

La plupart des effets indésirables individuels ont été observés avec une fréquence similaire dans les groupes celecoxib et AINS non sélectif. Le profil de sécurité observé lors de l'étude long terme est similaire à celui précédemment décrit pour Celebrex[®].

Du point de vue de la sécurité gastro-intestinale, l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux a été de 44,1% à 46,8% selon les modalités de traitement par celecoxib dans l'étude sur deux ans alors qu'elle était de 21,2% (quelle que soit la dose de celecoxib) dans les études à 6 et 12 semaines.

L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux sévères observés pour les deux modalités d'administration du celecoxib dans l'étude au long terme (3,6% et 1,0%) était cependant comparable à celle observée dans les études randomisées (1,6% quelle que soit la dose de celecoxib).

D'une manière générale, le profil de sécurité gastro-intestinale observé lors de l'étude à long terme était similaire à celui observé lors des 4 études contrôlées.

Concernant la sécurité cardiovasculaire, sur une période de 6 à 12 semaines, il n'a pas été observé de différence entre celecoxib et AINS classique.

Bien que les estimations du risque cardiovasculaire soient basées sur un petit nombre d'événements et dans une étude ouverte non randomisée et sans groupe contrôle, le taux d'événements cardiovasculaires dans l'étude à long terme a été considéré comme comparable à celui d'autres études cliniques, notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

4. RAPPORT BENEFICE / RISQUE

Le rapport bénéfice / risque du Celebrex[®] dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite rhumatoïde a été considéré positif sur la base de l'efficacité démontrée dans le soulagement de la douleur des posologies de 200 mg et 400 mg de celecoxib par rapport au placebo et comparable aux autres AINS utilisés dans les essais cliniques avec un profil de sécurité d'emploi similaire à celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde.

L'incidence des effets indésirables est plus faible à 200 mg qu'à 400 mg. Cette posologie de 400 mg est réservée aux patients insuffisamment soulagés par la posologie de 200 mg.

CONCLUSION GENERALE

L'extension d'indication pour Celebrex[®] dans le traitement symptomatique de la spondylarthrite ankylosante a été acceptée au vu des données fournies et de la connaissance du produit en termes d'efficacité et de sécurité dans d'autres pathologies inflammatoires, en particulier la polyarthrite rhumatoïde.

³ EMEA/CPMP/174/04. Décision de la Commission Européenne du 29 avril 2004.

⁴ EMEA/CHMP/383021/2005. Décision de la Commission Européenne du 28 novembre 2005

Les libellés figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit actuel de Celebrex[®] et concernant notamment la sécurité digestive et cardiovasculaire a été considéré comme adapté pour la population cible visée par la nouvelle indication et n'a pas subi de modifications.

Enfin, il était déjà fait mention dans le RCP de Celebrex[®] que la décision de prescrire un inhibiteur de la cox-2 doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient. Cet avertissement est d'autant plus important pour certains patients dû à la sévérité et la durée de la spondylarthrite ankylosante.

ANNEXE

Rappel sur les indicateurs utilisés dans l'évaluation de la spondylarthrite ankylosante :

BASFI : Mesure permettant l'évaluation de la gêne fonctionnelle, comprenant 10 questions spécifiques concernant les activités quotidiennes. Les réponses sont données à l'aide d'une EVA (100 mm) ou d'une échelle numérique graduée de 0 à 10.
Le score total est la moyenne des réponses aux 10 questions.

BASRI : Mesure permettant d'apprécier la sévérité structurale de la pathologie en évaluant l'ankylose rachidienne, l'importance de l'atteinte sacro-iliaque et coxo-fémorale. Les radiographies des articulations sacro-iliaques (SI) droite et gauche, des hanches et de la colonne vertébrale (rachis cervical et lombaire) sont évaluées en fonction de la sévérité de l'atteinte par une échelle gradée de 0 (normal) à 4 (sévère). L'échelle comprend également une catégorie « impossible à coter ».
Le score du BASRI (compris entre 0 et 12) est la somme des cotes pour SI (moyenne des deux articulations) + rachis cervical + rachis lombaire.
Le score du BASRI - hanches (compris entre 0 et 4) est la moyenne des scores sur les hanches.
Le score total du BASRI (compris entre 0 et 16) est la somme du BASRI et du BASRI – hanches.

BASDAI : Mesure permettant l'évaluation de l'activité de la maladie, sensible aux formes que peut prendre la pathologie au cours du temps. Elle comprend 6 questions concernant les niveaux de fatigue, de douleur, d'inconfort et de raideur articulaire matinale. Les réponses sont données à l'aide d'une EVA (100 mm).
Les scores totaux du BASDAI peuvent s'échelonner de 0 à 100 mm.

ASAS20 : Mesure composite des symptômes de la spondylarthrite ankylosante, permettant d'évaluer la réponse au traitement. Un patient est considéré comme répondeur si il démontre une amélioration d'au moins 20% par rapport à la valeur initiale de base et une amélioration absolue d'au moins 10 mm (échelle graduée de 0 à 100) sur 3 des 4 domaines :

- Evaluation globale de l'activité de la pathologie par le patient (EVA)
- Evaluation globale de la douleur (EVA)
- Gêne fonctionnelle (BASFI)
- Inflammation (valeur moyenne de l'intensité et de la durée de la raideur articulaire matinale du BASDAI)