



Health Santé
Canada Canada

Santé Canada

Présentation au groupe consultatif d'experts, le 9 juin 2005

Maurica Maher, Direction des produits
thérapeutiques (DPT), Santé Canada

Direction générale des produits de santé et des aliments

Aperçu de la présentation

- Décrire l'enquête menée par Santé Canada sur les événements cardiovasculaires et rénaux indésirables associés aux ces quatre médicaments: valdecoxib, rofecoxib, celecoxib et meloxicam*
- Décrire les considérations proposées par Santé Canada en matière d'étiquetage

*partiellement sélectif



Health Santé
Canada Canada

Health Products and Food Branch
Direction générale des produits de santé et des aliments

Objectif de l'enquête de Santé Canada

- Évaluer les événements cardiovasculaires et rénaux indésirables associés à l'exposition aux ces quatre médicaments approuvés au Canada :
 - valdécoxib
 - célécoxib
 - Meloxicam*
 - Rofecoxib

*partiellement sélectif



Health Santé
Canada Canada

Health Products and Food Branch
Direction générale des produits de santé et des aliments

Méthodologie

- Un examen systématique des points qui suivent.
 - Études précliniques
 - Rapports des essais contrôlés randomisés (ECR) des détenteurs d'autorisation de mise en marché
 - Documentation sur la COX-2
 - Renseignements après la mise en marché
 - Rapports périodiques de pharmacovigilance
 - Rapports sur les réactions indésirables



Méthodologie d'examen de l'étude préclinique

- Examen d'études choisies sur la toxicité afin de déterminer s'il y avait des signaux concernant l'innocuité cardiovasculaire ou rénale.
 - toxicité aiguë à court et à long terme
 - cancérogénicité
 - toxicité pour la reproduction
 - études spéciales sur la pharmacologie et la toxicité liées aux systèmes cardiovasculaire et rénal.
- Paramètres retenus pour l'évaluation
 - examens macroscopiques et microscopiques des systèmes cardiovasculaire, rénal et gastrointestinal
 - valeurs de laboratoire : hématologie, chimie clinique pertinente



Résultats de l'examen de l'étude préclinique

- Profil toxicologique préclinique similaire pour les quatre médicaments.
- La toxicité limitant la posologie pour tous les médicaments est la péritonite, l'ulcération, la perforation et/ou la nécrose du tractus gastrointestinal.
- Aucun résultat lié au traitement trouvé dans le système cardiovasculaire.
- Les résultats liés au traitement rénal comprennent la créatinine sérique et l'azote uréique du sang.



Examen d'ECR

Méthodologie 1

- Obtention de toutes les listes d'études cliniques menées par les détenteurs d'autorisation de mise en marché.
- Sélection des ECR de 12 semaines et plus qui évaluent la sécurité et l'efficacité d'AINS sélectifs de la COX-2 *contre* un comparateur ou un placebo.
- Élaboration d'un modèle d'extraction standardisée afin d'enregistrer les détails de méthodologie, la population, les interventions, et les indicateurs des résultats.



Examen d'ECR

Méthodologie 2

- Indicateurs des résultats basés sur les événements cardiovasculaires ou rénaux indésirables rapportés dans l'étude APPROVe
 - Infarctus du myocarde
 - Événements vasculaires
cérébraux
 - Arrêt cardiaque / mortalité
 - Insuffisance cardiaque
 - Hypertension artérielle
 - Rétention aqueuse
 - Trouble du rythme cardiaque
 - Événements rénaux
- Données résumées sur un modèle standardisé



Aperçu des ECR évalués

Drogue	Études de 12 semaines	Études de plus de 12 semaines	Indication
Valdécoxib	7	5	polyarthrite rhumatoïde (PR), arthrose, dorsalgie
Célécoxib	14	6	PR, arthrose, dorsalgie, prévention d'adénomes progression de l'Alzheimer
Meloxicam	4	6	arthrose, PR, spondylarthrite ankylosante
Rofecoxib	7	9	PR, arthrose, migraine prophylaxie, prévention d'adénomes, progression de l'Alzheimer



Health Santé
Canada Canada

Health Products and Food Branch
Direction générale des produits de santé et des aliments

Méthodologie d'examen de la documentation

- Un examen systématique de la documentation a été effectué pour chaque médicament.
- On a cherché dans six bases de données électroniques.
- Un total de 1 787 résumés ont été analysés.
- Au total, 43 études ont répondu au critère inclusion/exclusion.
 - De ces études, 34 ont été examinées comme ECR d'un détenteur d'autorisation de mise en marché.
 - Les 9 autres ont été choisies pour un examen plus en profondeur.
- Au total, 8 de ces 9 études publiées rapportent seulement les événements indésirables dont la fréquence est supérieure de 2 % à 5 %.



Valdécoxib

Résultats

- L'incidence d'événements cardiovasculaires graves dans les groupes de valdécoxib (0 à 0,5 %) était semblable à celle des groupes d'AINS (0 à 1,5 %) et des groupes de placebo (0 à 0,66 %).
- L'incidence de la rétention aqueuse et de l'hypertension artérielle était d'environ 5 % dans tous les groupes d'AINS et sensiblement plus élevée que dans les groupes placebo pour les deux essais.
- L'incidence de l'hypertension artérielle a augmenté avec l'augmentation du dosage de valdécoxib.



Valdécoxib

Études d'après pontage aortocoronarien

■ Pontage aortocoronarien 1 : essai de 14 jours

(OTT et coll. J Thorac Cardiovasc Surg, vol. 125, 2003, p. 1481-1492)

- Les patients ont reçu le parécoxib / valdécoxib ou un placebo plus un traitement type contre la douleur
- L'incidence était plus élevée d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaire cérébral avec le parécoxib / valdécoxib (1,9 % à 2,6 %) qu'avec le groupe de placebo (0,7 % et 0,7 %)

■ Pontage aortocoronarien 2 : essai de 10 jours

(NUSSMEIER et coll. NEJM, vol. 352, 2005, p. 1081-1091)

- Les patients ont reçu le parécoxib/valdécoxib, le placebo/valdécoxib ou le placebo
- L'incidence des événements indésirables combinés cardiovasculaires thrombo-embolique était sensiblement plus élevée dans le groupe parécoxib/valdécoxib (2 %) que dans le groupe de placebo (0,5 %)



Health Santé
Canada Canada

Health Products and Food Branch
Direction générale des produits de santé et des aliments

Valdécoxib

Considérations

- Aucun ECR de plus de une année n'a été effectué.
- Des études après un pontage aortocoronarien ont été effectuées dans une population unique à haut risque.
 - Indication non approuvée.
 - Difficile d'extrapoler des résultats à d'autres populations.



Celecoxib

Résultats des ECR

- L'incidence d'événements cardiovasculaires graves dans les groupes de celecoxib (0 à 0,9 %) était semblable à celle des groupes d'AINS (0 à 1,1 %) et des groupes de placebo (0 à 0,48 %) dans les études sur la douleur.
- L'incidence de l'hypertension artérielle s'accroît lorsque l'on augmente le dosage du celecoxib.



Celecoxib

Essai CLASS

- Le celecoxib à 400 mg 2 f.p.j., le diclofénac à 75 mg 2 f.p.j. ou l'ibuprofène à 800 mg 3 f.p.j. (n = 7968) pendant une période de 12 mois.
- L'incidence des incidents cardiovasculaires sérieux est moins ou égale à 2 %.
- L'incidence des infarctus du myocarde (IM) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) n'a pas varié entre les groupes de traitement (celecoxib 0,5 % et 0,2 %, diclofénac 0,3 % et 0,5 % et ibuprofène 0,5 % et 0,5 %).
- L'incidence des arrêts cardiaques était beaucoup plus élevée chez les patients des groupes traités au diclofénac (0,2 %) *par rapport à* ceux traités au celecoxib (< 0,1 %) et à l'ibuprofène (< 0,1 %).
- L'incidence de l'hypertension artérielle était beaucoup plus élevée chez les patients des groupes traités à l'ibuprofène (4,3 %) *par rapport à* ceux traités au diclofénac (2,6 %) ou au celecoxib (2,8 %).



Celecoxib

Autres études à long terme

- On a examiné cinq autres études à long terme d'une durée de 24 semaines ou plus (polyarthrite rhumatoïde (PR), arthrose, polypose adénomateuse familiale (PAF) et maladie d'Alzheimer).
- Aucune augmentation dans l'incidence des IM et des AVC chez les groupes traités au celecoxib par rapport aux groupes d'AINS comparateurs.



Celecoxib

Étude APC

- Étude APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) (Prévention des adénomes colorectaux sporadiques avec le celecoxib) (SOLOMON et coll. 2005, NEJM vol. 352, 2005, 1071-1080)
 - Étude sur la prévention d'une durée de trois années (adénomes colorectaux).
 - Celecoxib à 200 mg 2 f.p.j., celecoxib à 400 mg 2 f.p.j. et placebo.
 - Augmentation liée au dosage dans l'incidence des décès survenus à la suite d'incidents cardiovasculaires, d'IM et d'insuffisances cardiaques (résultat final de l'étude APTC*) chez les groupes traités au celecobix (2,3 % et 3,4 %) *par rapport au groupe placebo* (1 %).



Celecoxib

Autres études

- Étude PreSAP (prévention des polypes adénomateux sporadiques colorectaux).
 - Étude d'une durée de trois années; un suivi d'une durée de 33 mois; pas encore publiée.
 - Celecoxib à 400 mg par jour, placebo.
 - Les analyses préliminaires ont démontré une augmentation de l'incidence des causes de décès de l'étude APTC chez le groupe traité au celecoxib (2,4 %) *par rapport* au groupe placebo (1.9 %).



Celecoxib

Autres études

- ADAPT (étude sur la prévention de la maladie d'Alzheimer à l'aide d'agent anti-inflammatoire)
 - Traitement de 18 mois; les résultats ne sont pas encore publiés.
 - Naproxen à 220 mg 2 f.p.j., celecoxib à 200 mg 2 f.p.j. et placebo.
 - Les résultats préliminaires ont démontré une augmentation non significative des IM mortels ou non mortels ainsi que des AVC chez les patients des groupes traités au naproxen et au celecoxib *par rapport au* groupe placebo.



Résultats de l'ECR du Rofecoxib

- L'incidence d'événements cardiovasculaires graves dans les groupes de rofecoxib (0 à 1 %) était semblable aux groupes d'AINS comparateurs (0 à 1,1 %) et aux groupes de placebo (0 à 0,45 %) dans les études allant de 12 semaines à 6 mois.
- L'incidence d'hypertension artérielle parmi les patients utilisant un dosage de rofecobix moyen à élevé (25 à 50 mg par jour) était sensiblement plus élevée que dans les groupes de naproxen et de placebo.
- L'incidence des événements cardiovasculaires indésirables dans les cinq essais à long terme était plus élevée que dans les essais à court terme. Il y avait également une incidence plus élevée d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque dans deux de ces essais.



Rofecoxib

Étude VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research)

- Étude comparative de 9 mois entre le rofecoxib 50 mg par jour et le naproxen 500 mg f.p.j.
- Comparé au naproxen, le rofecoxib présente une incidence sensiblement plus élevée des événements qui suivent.

Événement cardiovasculaire	Rofecoxib n = 4047	Naproxenn = 4029
Infarctus du myocarde	31 (0,8 %)	10 (0,2 %)
Hypertension artérielle	398 (9,8 %)	223 (5,5 %)



Health Santé
Canada Canada

Health Products and Food Branch
Direction générale des produits de santé et des aliments

Rofecoxib

Étude APPROVe

- Prévention de polypose adénomateuse avec le Vioxx
- Étude comparative de trois ans entre le rofecoxib 25 mg par jour et le placebo
- À la suite de 18 mois de traitement quotidien chronique, il y a eu une augmentation de l'incidence des événements qui suivent
 - Événements cardiovasculaires thrombotiques avec le rofecoxib (3,6 %) *par rapport au* groupe de placebo (2 %)
 - Hypertension artérielle avec le rofecoxib (30,3 %) *par rapport au* groupe de placebo (17 %)
 - Changement moyen de la tension artérielle systolique et diastolique dans le groupe de rofecoxib qui était de +3,37 et de +0,90 mmHg
 - Changement moyen de la tension artérielle systolique et diastolique dans le groupe de placebo qui était de -0,50 et de -0,79 mmHg



Rofecoxib

Autres études

- Étude d'une année sur la progression de la maladie d'Alzheimer (AISEN et coll. JAMA vol. 289, 2003, p. 3819-3826)
- Comparaison du rofecoxib (25 mg par jour), du naproxen (220 mg f.p.j.) avec le placebo
 - Incidence plus élevée d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral avec les groupes de rofecoxib (4,9 %) et de naproxen (2,5 %) *par rapport au placebo* (1,8 %)
 - Incidence sensiblement plus élevée de nouveaux cas d'hypertension artérielle avec les groupes de rofecoxib (7,4 %) et de naproxen (5,4 %) *contre le placebo* (0 %)



ERC du Meloxicam

- L'incidence d'événements cardiovasculaires graves inférieure à 1 %.
- Aucune différence significative entre les événements cardiovasculaires et rénaux indésirables chez les utilisateurs de meloxicam par rapport aux utilisateurs d'autres AINS et du placebo.
- L'incidence d'hypertension n'a pas connu de changement important entre les groupes de traitement et de placebo.



Considérations proposées par Santé Canada en matière d'étiquetage

- MODIFICATIONS IMPORTANTES
(nouveau format avec une section distincte
d'Information au consommateur)
 - Événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires et
rénaux indésirables
 - Gastrointestinal
 - Réactions cutanées graves
 - Grossesse et allaitement



Considérations proposées par Santé Canada en matière d'étiquetage

■ INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

- Indiquées dans un encadré noir.
- L'utilisation du (nom du médicament) devrait se limiter au dosage efficace le plus bas pour une durée aussi courte que possible.

■ CONTRE-INDICATIONS

- Indiquées dans des encadrés noirs.
- Cardiopathie ischémique diagnostiquée ou suspectée.
- Maladie cérébrovasculaire diagnostiquée ou suspectée.
- Pontage aortocoronarien.
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II–IV).



Considérations proposées par Santé Canada en matière d'étiquetage

■ AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

- Indiqués dans un encadré noir.
- Risque d'événements cardiovasculaires thromboemboliques.
- Prudence dans la prescription du (nom du médicament) aux patients qui présentent des facteurs de risques de maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou rénale.
- Par exemple, hypertension, dyslipidémie, diabète sucré, Insuffisance cardiaque congestive (NYHA I), fumeur clairance de la créatinine inférieure à 50 ml par min.

