

Les critères d'utilisation optimale concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COXIBs)

Document préparé par
le Comité de revue de l'utilisation des médicaments

En collaboration avec
le Conseil consultatif de pharmacologie

Adopté par le Conseil du médicament
le 29 avril 2003

Document modifié le 9 février 2004
Approuvé au Conseil du médicament le 18 mars 2004

**Ajout d'une mise en garde
Le 28 février 2005**

Table des matières

MISE EN GARDE	3
REMERCIEMENTS.....	4
RAPPEL DU MANDAT.....	5
MÉTHODOLOGIE.....	6
CONSIDÉRATIONS SPÉCIALES	6
PRÉAMBULE	7
EFFICACITÉ DES COXIBS.....	7
INNOCUITÉ DES COXIBS	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
PHARMACOÉCONOMIE DES COXIBS	11
RECOMMANDATIONS POUR UNE UTILISATION OPTIMALE DES COXIBS	12
1.0 Les recommandations basées sur des données probantes	12
2.0 La portée des recommandations actuelles.....	14
2.1 La durée des études.....	14
2.2 L'association avec les IPP.....	14
3.0 Les recommandations	14
3.1 Traitement de l'arthrose.....	15
3.2 Traitement de la polyarthrite rhumatoïde.....	15
3.3 Traitement de la douleur aiguë non arthritique.....	15
RÉFÉRENCES.....	17

Mise en garde

MISE EN GARDE

Les récentes données sur l'innocuité des COXIBs parues depuis septembre 2004 ne sont pas prises en compte dans ce document. Il revient au clinicien d'utiliser la présente information avec circonspection.

Remerciements

Les membres du Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM) tiennent à remercier Mmes Anick Bérard, docteure en épidémiologie et Céline Dupont, pharmacienne et M. Jean Lachaine, docteur en sciences pharmaceutiques (évaluation et pharmacoéconomie) pour leur apport dans l'élaboration, la réalisation et la rédaction du présent document. Les membres du CRUM remercient aussi les experts consultés, Mme Mélanie Gagnon, médecin spécialiste en médecine interne, M. Louis Bessette, médecin spécialiste en rhumatologie et M. Michel Cauchon, médecin omnipraticien, pour leurs commentaires. Soulignons que les recommandations apparaissant dans le présent document ne représentent pas nécessairement la position de chacune des personnes consultées.

Les membres remercient également Mme Carole Chamberland de la permanence du Conseil consultation de pharmacologie (CCP) et Mme Nancy Lajeunesse du secrétariat du CRUM pour leur collaboration à diverses étapes de la production de ce document.

Rappel du mandat

Conformément au « *Plan d'action relatif à l'utilisation optimale des anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COXIBs) dans le cadre du régime général d'assurance médicaments du Québec* », officialisé par la signature d'une entente de partenariat entre le ministre d'État à la Santé et aux Services sociaux et les compagnies pharmaceutiques concernées, le CRUM a été appelé à adapter des critères d'utilisation des COXIBs en collaboration avec le CCP avant la création du Conseil du médicament. La section 4 du plan d'action, « *Critères d'utilisation optimale concernant les COXIBs* » se lit comme suit :

«Conformément à la demande du ministre d'État à la Santé et aux Services sociaux, le CCP a élaboré des critères pour la classe des COXIBs, en tenant compte des plus récentes données scientifiques. Les critères élaborés par le CCP doivent constituer l'assise des mesures d'optimisation du présent plan d'action.

Le CRUM adaptera ces critères, en collaboration avec le CCP, en vue d'une utilisation optimale dans un contexte clinique, dans le traitement des maladies visées.

Dans son adaptation des critères, le CRUM s'appuiera sur des éléments de la médecine basée sur les données probantes (Evidence-based medicine) concernant les COXIBs, dans la mesure où ils sont cohérents avec les critères élaborés par le CCP et qu'ils tiennent compte des notions de coût-efficacité reflétées dans ces mêmes critères. Ces derniers seront présentés au Comité de gestion.

Les critères élaborés par le CCP sont :

- Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose chez les personnes qui présentent une ou plusieurs des conditions suivantes :
 - Qui ont des antécédents documentés de maladie ulcéreuse ou de saignements gastro-intestinaux;
 - Qui reçoivent un corticostéroïde par voie orale;
 - Qui reçoivent un anticoagulant oral;
 - Qui ont 65 ans ou plus.
- Pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose chez les personnes intolérantes ou qui n'ont pas répondu à au moins deux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens inscrits à la Liste de médicaments.»

Méthodologie

La recherche systématique dans les bases de données bibliographiques informatisées a porté sur la période allant de janvier 1990 à novembre 2002. Les bases de données bibliographiques qui ont été consultées sont : Medline, Collaboration Cochrane et National Health Services Centre for Reviews and Dissemination (NHSCRD).

La stratégie de recherche était fondée sur les mots clés suivants :

- celecoxib, rofecoxib, coxib, Vioxx, Celebrex;
- NSAID, naproxen, ibuprofen, diclofenac, ASA, acetaminophen;
- clinical trials, meta-analysis, evidence-based;
- side effects, GI problems, GI ulcers, GI PUBs, MI, cardiovascular events, renal problems, drug interactions, warfarin, glucocorticoids;
- cost, economics, economic evaluation, cost-effectiveness, cost-utility, cost-benefit, pharmacoeconomics.

Par ailleurs, d'autres études ont été retenues en consultant la liste des références des articles identifiés par la recherche systématique. De plus, la base de données Micromedex® a été consultée en janvier 2003 pour répertorier les interactions médicamenteuses rapportées avec les COXIBs.

Considérations spéciales

Ce document ne constitue pas un guide de pratique pour les conditions cliniques présentées. Par ailleurs, les recommandations reflètent les données probantes sur l'efficacité clinique, l'innocuité et l'efficience des COXIBs en date du 30 novembre 2002.

Les posologies des COXIBs n'ont pas fait l'objet d'évaluation dans le cadre de ce document. Les cliniciens doivent se référer aux doses recommandées pour les indications reconnues dans la monographie de chacun des produits.

Préambule

L'arthrite constitue l'un des problèmes de santé les plus fréquemment rencontrés chez les personnes âgées. On distingue l'arthrose (ou ostéoarthrite) qui affecte jusqu'à 70 % des personnes de plus de 65 ans et la polyarthrite rhumatoïde qui touche environ 1 % de la population adulte. Ces affections peuvent entraîner de l'invalidité, de la douleur, une diminution de la mobilité et de la qualité de vie. Le traitement de ces maladies représente pour le système de santé un fardeau économique important.

Pour le traitement pharmacologique des maladies arthritiques, on a généralement recours à des médicaments qui ont des propriétés analgésiques ou anti-inflammatoires. Ceux-ci comprennent : l'AAS, l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs*. Les AINS non sélectifs constituent le traitement conventionnel le plus souvent utilisé. L'efficacité de ces agents est bien établie, mais on leur reconnaît aussi un risque d'entraîner diverses complications.

Récemment de nouveaux médicaments se sont ajoutés à l'arsenal existant. Il s'agit notamment du célécoxib et du rofécoxib qui sont des AINS inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2; ces médicaments sont aussi appelés COXIBs. Ils ont, comme les AINS non sélectifs, des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires, mais ont été publicisés comme induisant moins de complications gastro-intestinales.

Au Canada, le célécoxib est indiqué pour le soulagement à court et à long terme des signes et symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. Le rofécoxib est pour sa part indiqué pour le traitement des signes et symptômes aigus et chroniques de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde, pour le soulagement de la douleur chez l'adulte et pour le traitement de la dysménorrhée primaire.

Les recommandations concernant l'utilisation optimale des COXIBs formulées dans ce document ont été élaborées à partir d'une revue exhaustive des publications portant sur l'efficacité, l'innocuité et l'efficience de ces nouveaux agents.

Dans l'élaboration de ces critères d'utilisation optimale, les COXIBs ont été considérés de façon globale. Ainsi, les différences qui peuvent exister entre le célécoxib et le rofécoxib n'ont été prises en compte qu'en regard de leurs indications respectives.

Efficacité des COXIBs

Arthrose et polyarthrite rhumatoïde

Les études cliniques consultées (3-19) démontrent une efficacité supérieure du célécoxib et du rofécoxib par rapport au placebo pour le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde. Les études montrent une efficacité semblable pour les COXIBs et pour les AINS non sélectifs suivants : diclofénac, ibuprofène, naproxène. Il n'y a pas de controverse dans la littérature sur ce fait.

* Pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde, d'autres classes de médicaments devraient aussi être utilisées telles les corticostéroïdes oraux ou les antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM / DMARD).

Douleur aiguë non arthritique

Les études sur l'utilisation des COXIBs dans la douleur aiguë non arthritique (20-31) ont été réalisées sur un petit nombre de sujets et sont difficilement comparables du fait qu'elles portent sur des conditions très différentes : chirurgie dentaire, orthopédique, ORL et dysménorrhée primaire. Les COXIBs, particulièrement le rofécoxib, semblent pouvoir offrir un soulagement adéquat en utilisation aiguë chez diverses catégories de sujets. Il n'y a pas de preuve pour le moment que le rofécoxib ou le célécoxib peuvent offrir un avantage quelconque par rapport aux AINS non sélectifs dans cette indication. Le célécoxib n'est pas reconnu au Canada pour le traitement de la douleur aiguë non arthritique.

Innocuité des COXIBs

Il existe deux controverses par rapport à l'innocuité des COXIBs : 1) sont-ils plus sécuritaires que les AINS non sélectifs pour réduire l'occurrence d'ulcères, de perforations, d'occlusions ou de saignements (POS) gastro-intestinaux à long terme? et 2) mettent-ils les patients plus à risque de problèmes cardio-vasculaires dont l'infarctus du myocarde que les AINS non sélectifs? Le texte qui suit présente l'innocuité des COXIBs basée sur les données probantes. Les deux grands essais cliniques VIGOR (32) et CLASS (33) sont entre autres revus ainsi que les études épidémiologiques observationnelles effectuées à partir de banques de données administratives.

Innocuité gastro-intestinale

Le rofécoxib est mieux toléré au niveau gastro-intestinal (reflux, dyspepsie, pyrosis, nausée, vomissement et diarrhée) à court terme (6 semaines) que la combinaison diclofénac/misoprostol (36).

Les COXIBs sont associés à un risque moindre à court terme (études entre 12 semaines et 11 mois) de problèmes gastro-intestinaux détectés par endoscopie ou de symptômes rapportés par le patient que les AINS non sélectifs (8,16,34).

Selon l'étude randomisée CLASS d'une durée de six mois auprès de 8 059 personnes souffrant d'arthrose ou d'arthrite rhumatoïde, le célécoxib présente un taux de risque moins élevé de CSUGIEs (*clinically significant upper gastro-intestinal adverse events*) et d'ulcères symptomatiques par rapport aux AINS non sélectifs (ibuprofène et diclofénac) (2,1 % c. 3,5 %, $p=0,02$) et un taux de risque comparable quant aux ulcères gastro-intestinaux avec complications (0,8 % c. 1,5 %, $p=0,09$) (33,39). L'avantage du célécoxib quant au premier résultat disparaît dans le sous-groupe de personnes utilisant de l'acide acétylsalicylique (AAS) à des doses antiplaquettaires (4,7 % c. 6,0 %, $p=0,49$). De plus, quant au deuxième résultat, le risque augmente presque du double chez les personnes prenant de l'AAS par rapport à celles qui n'en prennent pas quel que soit le type d'AINS. Ainsi, le risque passe de 0,4 % chez les personnes ne prenant pas d'AAS à 2,0 % chez celles qui en prennent avec le COXIB et passe respectivement de 1,3 % à 2,1 % avec les AINS non sélectifs (33). Selon l'étude randomisée VIGOR d'une durée médiane de neuf mois auprès de 8 076 personnes souffrant d'arthrite rhumatoïde, le rofécoxib présente un risque relatif moins élevé d'ulcères et de POS (perforation, occlusion, saignement) que le naproxène, un AINS non sélectif (2,1 % c. 4,5 %, $p=0,001$) (32) et de POS (0,6 % c. 1,4 %, $p=0,005$).

Selon la méta-analyse faite à partir des données des études cliniques randomisées CLASS (33) et VIGOR (32) et de leur ré-analyse par la *Federal Drug Administration* (FDA) (38,39), les COXIBs et les AINS non sélectifs (diclofénac, ibuprofène et naproxène) présentent un taux annualisé comparable de risque d'ulcères gastro-intestinaux avec complications (58).

Selon les analyses univariées portant sur les 8 076 patients de l'étude VIGOR, le rofécoxib entraînerait par rapport au naproxène une diminution du risque d'ulcères et de POS entre autres chez les patients âgés de 75 ans ou plus (RR: 0,31; IC à 95 %: 0,12-0,85), chez ceux ayant des antécédents d'évènements gastro-intestinaux sans complications (RR: 0,39; IC à 95 %: 0,16-0,95), chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde légère et modérée (classes 1-3 de l'*American College of Rheumatology* (ACR)) (RR: 0,47; IC à 95 %: 0,34-0,65) ainsi qu'au sein de l'ensemble de la population à l'étude (RR: 0,46 IC à 95 %: 0,33-0,64) (81).

Selon une étude épidémiologique observationnelle d'une durée de douze mois, ayant contrôlé pour certains facteurs de risque, réalisée en Ontario chez les patients âgés de plus de 65 ans, le risque d'hospitalisation pour une hémorragie gastro-intestinale est plus élevé avec le rofécoxib qu'avec le célécoxib (RR: 1,9; IC à 95 %: 1,2-2,8); il est également plus élevé avec la combinaison diclofénac/misoprostol qu'avec le célécoxib (RR: 3,2; IC à 95 %: 1,6-6,5) et avec les AINS non sélectifs qu'avec le célécoxib (RR: 4,4; IC à 95 %: 2,3-8,5) (37). Selon cette même étude, les AINS non sélectifs présentent un risque relatif d'hémorragie gastro-intestinale comparable au rofécoxib (RR: 1,9; IC à 95 %: 1,0-3,5) (37).

Selon une étude épidémiologique observationnelle d'une durée de six mois auprès de 8 547 personnes souffrant d'arthrite rhumatoïde, d'arthrose ou de fibromyalgie, n'ayant pas contrôlé pour les facteurs de risque, les COXIBs avec inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont supérieurs pour prévenir les ulcères gastro-intestinaux aux AINS non sélectifs avec IPP (RC : 3,8; IC à 95 %: 2,3-6,3) (35).

Innocuité cardiovasculaire

Les données actuelles indiquent que le rofécoxib et le célécoxib se distinguent sur le plan de l'innocuité cardiovasculaire. En effet, selon l'étude VIGOR, le naproxène est associé à un risque relatif d'infarctus du myocarde inférieur à celui du rofécoxib à une dose quotidienne de 50 mg (RR: 0,2 %; IC à 95 %: 0,1-0,7) (32). Selon une revue systématique, deux études autres que VIGOR n'ont pas conclu à un risque cardiovasculaire statistiquement plus élevé pour le rofécoxib à une dose quotidienne de 12,5 mg par rapport à un AINS non sélectif (nabumétone) (47). Selon une étude réalisée à partir des banques de données Medicaid/Medicare au Tennessee, le risque relatif ajusté d'évènements cardiovasculaires sérieux chez les nouveaux utilisateurs de rofécoxib à une dose quotidienne de plus de 25 mg est plus élevé que chez les non-utilisateurs (RR: 1,93; IC à 95 %: 1,09-3,43) ainsi que chez les utilisateurs de célécoxib (RR: 2,20; IC à 95 %: 1,17-4,10). Par contre, il n'y a pas d'augmentation de ce risque avec un dose quotidienne de rofécoxib de 25 mg ou moins par rapport au célécoxib, au naproxène et à l'ibuprofène (83).

Selon l'étude CLASS, le célécoxib a un profil d'innocuité cardiovasculaire semblable à ceux de l'ibuprofène et du diclofénac (33). Chez les sujets de cette même étude, l'incidence des évènements cardiovasculaires thromboemboliques sérieux (infarctus,

accident cérébrovasculaire, mort cardiovasculaire et événements périphériques) du célécoxib et des AINS non sélectifs (ibuprofène et diclofénac) sont comparables (53). Selon une revue systématique, il n'existe pas de différence quant au risque cardiovasculaire entre le célécoxib et les AINS non sélectifs (47).

Selon deux études, le naproxène aurait un léger effet cardioprotecteur alors que les autres AINS non sélectifs ainsi que les COXIBs n'auraient pas cet effet sur le système cardiovasculaire (44,45). Par ailleurs, selon une étude épidémiologique observationnelle utilisant les banques de données Medicaid/Medicare au Tennessee, il n'y a pas de différence dans la survenue d'infarctus du myocarde entre les différents AINS non sélectifs (46).

Innocuité rénale

Les COXIBs ont un profil de toxicité rénale comparable à celui des AINS non sélectifs à court terme (1-12 semaines) (54-57,74).

Innocuité quant aux effets secondaires sérieux

Selon une méta-analyse effectuée à partir des données des études cliniques randomisées CLASS (33) et VIGOR (32), le risque relatif d'effets secondaires sérieux (mort, hospitalisation, événements mettant la vie en péril ou entraînant des incapacités sévères) est plus élevé avec les COXIBs qu'avec le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène (RR: 1,2; IC à 95 %: 1,1-1,4) (58).

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante d'un COXIB avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), des diurétiques thiazidiques ou de l'anse devrait se faire avec précaution puisqu'on peut observer une augmentation de la pression artérielle (interférence avec la production de prostaglandines rénales). De plus, il faut rappeler que tant les AINS sélectifs que les non sélectifs doivent être utilisés avec prudence chez les patients hypertendus puisque ces médicaments entraînent une rétention hydro-sodique. L'administration conjointe d'un COXIB et de l'AAS devrait aussi impliquer une surveillance des signes de saignements gastro-intestinaux même si les deux COXIBs n'interviennent pas sur l'activité antiplaquettaire de l'AAS. On remarque un prolongement du temps de prothrombine lorsque la warfarine est administrée avec un COXIB.

Célécoxib (58)

Le célécoxib est principalement métabolisé par le cytochrome P450 2C9. Le fluconazole inhibe le P450 2C9 et on a observé des augmentations des concentrations plasmatiques de célécoxib. Des doses plus faibles de l'anti-inflammatoire seraient donc recommandées. Le célécoxib est aussi un faible inhibiteur du cytochrome P450 2D6. L'administration conjointe du diltiazem et du célécoxib demande une surveillance de la pression artérielle. Comme on a observé une augmentation des concentrations de lithium lorsque administré avec le célécoxib, une surveillance des concentrations plasmatiques du lithium est recommandée. Le célécoxib ne semble pas interférer avec le métabolisme du méthotrexate.

Rofécoxib (59)

Le système P450 joue un rôle mineur dans le métabolisme du rofécoxib. Une réduction par des enzymes cytosoliques produit les principaux métabolites du médicament. L'inhibition du CYP 1A2 par le rofécoxib serait responsable de l'augmentation des concentrations de théophylline observée lors de l'administration concomitante des deux médicaments. Le rofécoxib est un faible inducteur du CYP 450 3A4. Le rifampin diminue de 50% la concentration plasmatique du rofécoxib ce qui implique la nécessité d'utiliser des doses plus élevées de l'anti-inflammatoire. Comme les concentrations de méthotrexate augmentent lorsqu'il est administré avec le rofécoxib, un monitoring plus étroit de l'immunosuppresseur est recommandé. Le rofécoxib ne semble pas affecter la cinétique du lithium, mais la prudence est de rigueur.

Pharmacoéconomie des COXIBs

Un certain nombre d'évaluations économiques sur les COXIBs ont été récemment publiées. Des huit évaluations économiques qui ont été répertoriées, sept ont été effectuées dans le contexte du traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde. Six de ces évaluations sont des analyses coût-conséquences ou coût-efficacité et ont porté sur un horizon de 12 mois ou moins (62-67). Par ailleurs, une évaluation de type analyse coût-efficacité/utilité a porté sur un horizon de 5 ans (68). Toutes ces évaluations économiques ont été réalisées par le biais d'analyses décisionnelles utilisant des modèles qui ciblaient principalement la survenue d'événements indésirables gastro-intestinaux.

Les évaluations économiques effectuées à l'étranger sont d'intérêt limité pour la situation prévalant au Canada. Les structures de coûts et les modalités de prestation des soins peuvent varier considérablement d'un pays à l'autre. Ainsi, les résultats d'évaluation économique obtenus dans d'autres pays peuvent ne pas s'appliquer au Canada. Trois évaluations économiques ont toutefois été réalisées en Ontario (64,67,68). Elles ont été réalisées par modélisation et sont entre autres basées sur des données d'innocuité gastro-intestinale portant sur une période d'utilisation allant de 3 à 11 mois. Ainsi, les résultats de ces évaluations ont une portée limitée à ces périodes et ne peuvent s'appliquer à un usage des COXIBs à plus long terme. Par contre, ces évaluations permettent de tirer certaines conclusions pour l'Ontario probablement applicables en partie au Québec :

- par rapport aux AINS non sélectifs (diclofénac, ibuprofène et naproxène), les COXIBs peuvent représenter une stratégie de traitement coût-efficace chez les personnes présentant un risque élevé de complications gastro-intestinales et non chez celles présentant un risque faible ou modéré. Les COXIBs sont également rentables chez les personnes ayant un âge avancé (> 76 ans pour le rofécoxib, > 81 ans pour le célécoxib) parce que le rapport coût-efficacité incrémental s'abaisse alors en deçà de 50 000 \$ par QALY (année de vie pondérée par la qualité) gagnée. Les données modélisées proviennent des études randomisées CLASS et VIGOR (68). La prise en compte d'autres effets secondaires pourrait modifier ces calculs;
- lorsque utilisé dans une population de patients âgés de plus de 65 ans souffrant d'arthrose et ne répondant pas à l'acétaminophène, le coût incrémental par évènement gastro-intestinal (perforation, ulcère ou saignement) évité par le gouvernement ontarien avec le rofécoxib par rapport aux AINS non sélectifs

(ibuprofène, diclofénac, nabumétone) est de 2 246 \$ en 1999. Les données modélisées proviennent d'une méta-analyse incluant huit études randomisées totalisant 5 435 personnes (64). La prise en compte d'autres effets secondaires pourrait modifier ces calculs.

Recommandations pour une utilisation optimale des COXIBs

1.0 Les recommandations basées sur des données probantes

Les recommandations pour une utilisation optimale des COXIBs dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la douleur aiguë non arthritique ont été développées à la lumière des données probantes suivantes :

En ce qui concerne l'efficacité

- Dans le traitement de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde, les COXIBs ne sont pas associés à une meilleure efficacité que les AINS non sélectifs (3-19);
- il n'y a pas de preuve pour le moment que le rofécoxib ou le célécoxib sont plus efficaces par rapport aux AINS non sélectifs dans le traitement de la douleur aiguë non arthritique (20-31).

En ce qui concerne l'innocuité

En regard des données probantes sur l'innocuité, la priorité a été accordée aux effets secondaires sérieux ainsi qu'aux ulcères gastro-intestinaux avec complications.

Innocuité globale

- Les données de la méta-analyse effectuée à partir des données des études cliniques CLASS et VIGOR indiquent que l'incidence d'effets secondaires sérieux (mortalité, hospitalisation, événements mettant la vie en péril ou entraînant des incapacités sévères) est plus élevée avec les COXIBs qu'avec les AINS non sélectifs (58);

Innocuité gastro-intestinale

- Bien que les COXIBs peuvent diminuer le risque de problèmes gastro-intestinaux, des données indiquent que les COXIBs sont associés à un risque d'ulcères gastro-intestinaux avec complications comparable à celui des AINS non sélectifs (33,37,39,58);
- À la lumière des résultats de l'étude Class, les COXIBs ne présentent aucun avantage par rapport aux AINS non sélectifs chez les personnes utilisant de l'AAS à des doses antiplaquettaires. Pour ces personnes, le risque d'ulcères gastro-intestinaux avec complications est nettement supérieur à celui des personnes n'utilisant pas d'AAS (33);

Innocuité cardiovasculaire

- le rofécoxib à une dose quotidienne de plus de 25 mg augmente le risque d'évènements cardiovasculaires comparativement au célécoxib et aux autres AINS non sélectifs (32,33,38,44-53,73);

Innocuité rénale

- la toxicité rénale des COXIBs est comparable à celle des AINS non sélectifs (54-57,74).

En ce qui concerne l'efficacité

- les conclusions des évaluations économiques comparant les COXIBs aux AINS non sélectifs ne s'appliquent qu'à une utilisation de ces agents pour une période allant de 3 à 11 mois et presque toujours sur les problèmes gastro-intestinaux (64,67,68); Elles ont indiqué que chez les personnes ne présentant pas de risque de complications gastro-intestinales, les Coxibs n'étaient pas des alternatives efficaces.
- à efficacité et innocuité comparables, le choix entre les AINS non sélectifs et les COXIBs est basé sur le coût des médicaments. Le coût d'un traitement avec un COXIBs est considérablement plus élevé que le coût d'un traitement avec un AINS non sélectif mais est généralement moindre pour un COXIB que pour un AINS non sélectif associé à un IPP.

En ce qui concerne les facteurs de risque de complications gastro-intestinales

Certains facteurs de risque de complications gastro-intestinales ont été inclus dans plusieurs consensus d'experts et ont été rapportés dans des recensions d'écrits (69-72,80,81). Les facteurs[†] retenus dans le présent document sont:

- des antécédents documentés d'ulcère duodéal, d'ulcère gastrique ou de saignements gastro-intestinaux;
- la prise de corticostéroïdes par voie orale de façon continue;
- la prise d'un anticoagulant par voie orale de façon continue;[‡]
- avoir 70 ans ou plus.

Les recommandations relatives aux personnes à risque de complications gastro-intestinales sont basées sur les résultats d'une seule étude (81) et devront donc être révisées dès que de nouvelles études seront disponibles. En effet, cette étude ne concerne que le rofécoxib et le naproxène et n'examine qu'un seul résultat, à savoir un événement gastro-intestinal avec ou sans complications alors que les autres recommandations sont basées sur des événements gastro-intestinaux avec complications. De plus, les comparaisons quant aux risques relatifs proviennent d'analyses univariées alors que des analyses multivariées seraient indiquées. Enfin, les

[†] La prise d'AAS de façon continue, bien qu'elle constitue un facteur de risque de complications gastro-intestinales, ne fait pas partie de la liste qui suit. En effet, l'étude CLASS conclut que le célécoxib est associé à un risque d'ulcères avec ou sans complications comparable à celui des AINS non sélectifs chez les personnes utilisant de l'AAS à des doses antiplaquettaires (33).

[‡] Pour ces personnes, autant que chez celles qui utiliseraient des AINS non sélectifs, le suivi thérapeutique du RNI doit être plus fréquent.

risques relatifs des groupes à risque (81) de complications gastro-intestinales sont comparables à ceux de l'ensemble de la population à l'étude dans VIGOR (32) car leurs intervalles de confiance respectifs se superposent.

Ainsi, il persiste des doutes quant à la capacité des COXIBs à diminuer le risque de complications gastro-intestinales chez des personnes à risque de telles complications. Rappelons que les études CLASS (33) et VIGOR (32) incluent des pourcentages élevés de personnes à risque de complications gastro-intestinales[§]. Il apparaît donc prudent que les personnes à risque de complications gastro-intestinales utilisent des AINS non sélectifs ou des COXIBs, selon le cas, à la dose efficace la plus faible et pour la période de traitement la plus courte.

2.0 La portée des recommandations actuelles

2.1 La durée des études

La plupart des données actuellement disponibles comparant les AINS non sélectifs et les COXIBs, particulièrement en ce qui a trait à leur innocuité et à leur efficacité, portent sur des durées d'utilisation ne dépassant pas 12 mois. Ainsi, les recommandations pour une utilisation optimale des AINS non sélectifs et des COXIBs devront être révisées lorsque des données portant sur une utilisation de plus de 12 mois seront disponibles.

2.2 L'association avec les IPP

Il n'existe pas d'études d'envergure ayant examiné diverses combinaisons entre les COXIBs et les AINS non sélectifs les associant chacun avec un IPP ou d'autres gastro-protecteurs. Ainsi, les recommandations pour une utilisation optimale des AINS non sélectifs et des COXIBs devront être révisées lorsque des données portant sur ces diverses associations seront disponibles.

3.0 Les recommandations

En plus des informations contenues aux points précédents concernant les résultats gastro-intestinaux privilégiés, les résultats incomplets relatifs aux COXIBs quant à la réduction du risque de complications gastro-intestinales chez les personnes à risque et la portée des recommandations actuelles, le nota bene qui suit s'applique aux recommandations pour le traitement de chacune des conditions cliniques.

N.B.

- À ce jour, il existe peu de données probantes quant aux effets secondaires sérieux (mort, hospitalisation, événements constituant une menace à la vie ou entraînant des incapacités sévères) et quant aux ulcères gastro-intestinaux avec complications

[§] L'étude CLASS (33) inclut par exemple 30,6 % de personnes utilisant de façon concomitante du célécoxib et des corticostéroïdes et 29,5 % de personnes utilisant de façon concomitante des AINS non sélectifs et des corticostéroïdes. L'étude VIGOR (32) inclut par exemple 55,4 % de personnes utilisant de façon concomitante du rofécoxib et des corticostéroïdes et 55,9 % de personnes utilisant de façon concomitante des AINS non sélectifs et des corticostéroïdes.

comparant les COXIBs aux AINS non sélectifs chez des personnes à risque de complications gastro-intestinales;

- À ce jour, des données probantes permettent d'affirmer hors de tout doute que le risque de complications gastro-intestinales augmente avec l'âge tant avec les AINS non sélectifs qu'avec les COXIBs (72,81).

3.1 Traitement de l'arthrose

L'arthrose constitue une pathologie nécessitant le recours à un traitement à long terme.

Pour son traitement, l'acétaminophène à dose optimale doit d'abord être essayé. Pour les patients qui auraient besoin d'un AINS, les AINS non sélectifs constituent le traitement de choix (3-19,37,58,75-79). En effet, les données actuelles n'accordent aucun avantage aux COXIBs chez des personnes souffrant d'arthrose et qui ne présentent pas de risque de complications gastro-intestinales (38,39,58).

Chez les patients qui présentent un des facteurs de risque de complications gastro-intestinales énumérés au point 1.0 de la section des recommandations et qui nécessitent un AINS, l'utilisation d'un COXIB semble indiquée (81). Il est important de souligner que les COXIBs peuvent diminuer le risque de problèmes gastro-intestinaux mais qu'ils augmentent le risque d'effets secondaires sérieux et qu'il persiste encore de l'incertitude quant aux risques cardiovasculaires reliés à leur utilisation.

3.2 Traitement de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde constitue une pathologie nécessitant le recours à un traitement à long terme. Pour son traitement, les AINS peuvent notamment être utilisés d'une façon continue ou lors de période de douleurs intenses.

Pour les patients qui auraient besoin d'un AINS, les AINS non sélectifs constituent le traitement de choix (3-19). En effet, les données actuelles n'accordent aucun avantage aux COXIBs chez des personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde et qui ne présentent pas de risque de complications gastro-intestinales (38,39,58).

Chez les patients qui présentent un des facteurs de risques de complications gastro-intestinales énumérés au point 1.0 de la section des recommandations et qui nécessitent un AINS, l'utilisation d'un COXIB semble indiquée (81). Il est important de souligner que les COXIBs peuvent diminuer le risque de problèmes gastro-intestinaux mais qu'ils augmentent le risque d'effets secondaires sérieux et qu'il persiste encore de l'incertitude quant aux risques cardiovasculaires reliés à leur utilisation.

3.3 Traitement de la douleur aiguë non arthritique

Les AINS non sélectifs et les COXIBs ne doivent pas être utilisés comme traitement initial pour le soulagement des douleurs aiguës non arthritiques telles que celles associées aux chirurgies dentaires, à l'orthopédie, à l'oto-rhino-laryngologie (ORL) et à la dysménorrhée primaire (20-31).

Pour les patients chez qui l'utilisation d'un AINS doit être envisagé, un AINS non sélectif est indiqué.

Chez les patients qui présentent un des facteurs de risque de complications gastro-intestinales énumérés au point 1.0 de la section des recommandations et qui

nécessitent un AINS, l'utilisation du rofécoxib semble indiquée, le célécoxib n'étant pas approuvé au Canada pour le traitement de la douleur aiguë non arthritique (81). Il est important de souligner que les COXIBs peuvent diminuer le risque de problèmes gastro-intestinaux mais qu'ils augmentent le risque d'effets secondaires sérieux et qu'il persiste encore de l'incertitude quant aux risques cardiovasculaires reliés à leur utilisation.

Références

- (1) Guidance on the use of cyclo-oxygenase (COX) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. National Institute for Clinical Excellence, editor. 27, 1-27. 7-1-2001. London, UK, National Health Services. Technology Appraisal Guidance.
- (2) Hunt RH, Barkun AN, Baron D, Bombardier C, Bursey FR, Marshall JR et al. Recommendations for the appropriate use of anti-inflammatory drugs in the era of the coxibs: defining the role of gastroprotective agents. *Can J Gastroenterol* 2002; 16(4):231-240.
- (3) Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(11):1095-1105.
- (4) Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, McLean B, Seidenberg B, Bolognese J et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43(5):978-987.
- (5) Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160(12):1781-1787.
- (6) Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, van der HD, Olivieri I et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1):180-185.
- (7) Ehrich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, Levy R, Wolfe F, Weisman M et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. *J Rheumatol* 1999; 26(11):2438-2447.
- (8) Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354(9196):2106-2111.
- (9) Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287(1):64-71.
- (10) Geusens PP, Truitt K, Sfikakis P, Zhao PL, DeTora L, Shingo S et al. A placebo and active comparator-controlled trial of rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31(4):230-238.
- (11) Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowitz JB et al. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res* 2001; 29(6):467-479.

- (12) McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001; 30(1):11-18.
- (13) Saag K, van der HD, Fisher C, Samara A, DeTora L, Bolognese J et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. Osteoarthritis Studies Group. *Arch Fam Med* 2000; 9(10):1124-1134.
- (14) Schnitzer TJ, Truitt K, Fleischmann R, Dalgin P, Block J, Zeng Q et al. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. *Clin Ther* 1999; 21(10):1688-1702.
- (15) Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, Hubbard RC, Talwalker S, Schwartz BD et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998; 41(9):1591-1602.
- (16) Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282(20):1921-1928.
- (17) Truitt KE, Sperling RS, Ettinger WH, Jr., Greenwald M, DeTora L, Zeng Q et al. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety profile, tolerability, and efficacy of rofecoxib in advanced elderly patients with osteoarthritis. *Aging (Milano)* 2001; 13(2):112-121.
- (18) Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, Dedhiya SD, Zhao WW, Osterhaus JT et al. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. *Pharmacotherapy* 1999; 19(11):1269-1278.
- (19) Zhao SZ, Fiechtner JJ, Markenson JA, et al. Evaluation of health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients treated with celecoxib. *Arthritis Care and Research* 2000; 13(2):112-121.
- (20) Bekker A, Cooper PR, Frempong-Boadu A, Babu R, Errico T, Lebovits A. Evaluation of preoperative administration of the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib for the treatment of postoperative pain after lumbar disc surgery. *Neurosurgery* 2002; 50(5):1053-1057.
- (21) Bottner F, Roedel R, Wortler K, Grethen C, Winkelmann W, Lindner N. Cyclooxygenase-2 inhibitor for pain management in osteoid osteoma. *Clin Orthop* 2001;(393):258-263.
- (22) Chang DJ, Fricke JR, Bird SR, Bohidar NR, Dobbins TW, Geba GP. Rofecoxib versus codeine/acetaminophen in postoperative dental pain: a double-blind, randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2001; 23(9):1446-1455.
- (23) Gimbel JS, Brugger A, Zhao W, Verburg KM, Geis GS. Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clin Ther* 2001; 23(2):228-241.
- (24) Huang JJ, Taguchi A, Hsu H, Andriole GL, Jr., Kurz A. Preoperative oral rofecoxib does not decrease postoperative pain or morphine consumption in patients after radical prostatectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Clin Anesth* 2001; 13(2):94-97.

- (25) Issioui T, Klein KW, White PF, Watcha MF, Coloma M, Skrivanek GD et al. The efficacy of premedication with celecoxib and acetaminophen in preventing pain after otolaryngologic surgery. *Anesth Analg* 2002; 94(5):1188-93, table.
- (26) Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999; 21(10):1653-1663.
- (27) Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94(4):504-508.
- (28) Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21(6):943-953.
- (29) Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2000; 91(5):1221-1225.
- (30) Reuben SS, Fingerroth R, Krushell R, Maciolek H. Evaluation of the safety and efficacy of the perioperative administration of rofecoxib for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2002; 17(1):26-31.
- (31) Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002; 94(1):55-9, table.
- (32) Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343(21):1520-8, 2.
- (33) Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284(10):1247-1255.
- (34) Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 325(7365):619.
- (35) Wolfe F, Anderson J, Burke TA, Arguelles LM, Pettitt D. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX-2 therapy. *J Rheumatol* 2002; 29(3):467-473.
- (36) Acevedo E, Castaneda O, Ugaz M, Beaulieu AD, Pons-Estel B, Caeiro F et al. Tolerability profiles of rofecoxib (Vioxx) and Arthrotec. A comparison of six weeks treatment in patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30(1):19-24.
- (37) Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002; 325(7365):624-629.
- (38) FDA Advisory Committee Briefing Document. Vioxx Gastrointestinal Safety. NDA 21-042, s007, 1-27. 2-8-2001.

- (39) FDA. Statistical Reviewer Briefing Document for the Advisory Committee: Celebrex. NDA20-998, 1-22. 2000.
- (40) Direction générale des produits de santé et des aliments SC. Renseignements importants sur l'innocuité de Vioxx. 4-15-2002.
- (41) Direction générale des produits de santé et des aliments SC. Renseignements importants sur l'innocuité de Celebrex. 5-13-2002.
- (42) Santé Canada. Avis: Renseignements importants destinés aux patients qui prennent du Celebrex (célécoxib). 202-40. 4-23-2002.
- (43) Santé Canada. Avis: Renseignements importants pour les patients prenant du Vioxx (rofecoxib). 2002-29. 4-19-2002.
- (44) Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162(10):1111-1115.
- (45) Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162(10):1099-1104.
- (46) Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002; 359(9301):118-123.
- (47) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286(8):954-959.
- (48) Anonymous. Cardiovascular safety of Cox-2 inhibitors. *The Medical letter* 2001; 43(1118):99-102.
- (49) Konstam MA, Weir MR. Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 Suppl 1:SI47-SI52.
- (50) Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104(19):2280-2288.
- (51) Santé Canada. Inhibiteurs sélectifs de l'enzyme Cox-2: effets indésirables cardiovasculaires/cérébrovasculaires soupçonné. *Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments* 2002; 12(2):1-4.
- (52) Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM. Cyclooxygenase-2--specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8(2):85-95.
- (53) White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89(4):425-430.
- (54) Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133(1):1-9.

- (55) Tannenbaum H, Peloso PM, Russell AS, Marlow B. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The Second Canadian Consensus Conference. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7 Suppl A:4A-16A.
- (56) Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160(10):1465-1470.
- (57) Zhao SZ, Reynolds MW, Lejkowith J, Whelton A, Arellano FM. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre safety database. *Clin Ther* 2001; 23(9):1478-1491.
- (58) Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *CMAJ* 2002; 167(10):1131-1137.
- (59) Celecoxib. Micromedex Health Care Series 2003; 115(exp 03/2003).
- (60) Rofecoxib. Micromedex Health Care Series 2003; 115(exp 3/2003).
- (61) Fitzgerald G, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345(6):433-442.
- (62) Chancellor JV, Hunsche E, de Cruz E, Sarasin FP. Economic evaluation of celecoxib, a new cyclo-oxygenase 2 specific inhibitor, in Switzerland. *Pharmacoeconomics* 2001; 19 Suppl 1:59-75.
- (63) Haglund U, Svarvar P. The Swedish ACCES model: predicting the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 Suppl 2:51-56.
- (64) Marshall JK, Pellissier JM, Attard CL, Kong SX, Marentette MA. Incremental cost-effectiveness analysis comparing rofecoxib with nonselective NSAIDs in osteoarthritis: Ontario Ministry of Health perspective. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(10):1039-1049.
- (65) Pellissier JM, Straus WL, Watson DJ, Kong SX, Harper SE. Economic evaluation of rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. *Clin Ther* 2001; 23(7):1061-1079.
- (66) Svarvar P, Aly A. Use of the ACCES model to predict the health economic impact of celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis in Norway. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 Suppl 2:43-50.
- (67) Zabinski RA, Burke TA, Johnson J, Lavoie F, Fitzsimon C, Tretiak R et al. An economic model for determining the costs and consequences of using various treatment alternatives for the management of arthritis in Canada. *Pharmacoeconomics* 2001; 19 Suppl 1:49-58.
- (68) Maetzel A, Krahn M, Nagllie G. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, editor. 23, 1-39. 2-1-2002. Ottawa, Canada. Technology report.

- (69) Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use. *J Rheumatol Suppl* 1990; 20:12-19.
- (70) Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96(2 Pt 2 Suppl):647-655.
- (71) Singh G, Rosen RD. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective--1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. J Rheumatol Suppl* 1998; 51:8-16.
- (72) Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343(8900):769-772.
- (73) Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160(19):2998-3003.
- (74) Gambaro G. Strategies to safely interfere with prostanoid activity while avoiding adverse renal effects: could COX-2 and COX-LOX dual inhibition be the answer? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7):1159-1162.
- (75) Bradley JD, Katz BP, Brandt KD. Severity of knee pain does not predict a better response to an antiinflammatory dose of ibuprofen than to analgesic therapy in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001; 28(5):1073-1076.
- (76) Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1991; 325(2):87-91.
- (77) Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowitz J, Wolfe F, Jordan JM et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001; 44(7):1587-1598.
- (78) Stein CM, Griffin MR, Taylor JA, Pichert JW, Brandt KD, Ray WA. Educational program for nursing home physicians and staff to reduce use of non-steroidal anti-inflammatory drugs among nursing home residents: a randomized controlled trial. *Med Care* 2001; 39(5):436-445.
- (79) Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993; 36(9):1196-1206.
- (80) Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991; 91(3):213-222.
- (81) Laine L, Bombardier C, Hawkey C, Davis B, Shapiro D, Brett C et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: Results of a double blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; 123:1006-1012.

- (82) Chan F, Hung L, Suen B, Wu J, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347(26):2104-2110.
- (83) Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, et al. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360(9339):1071-3.