



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 avril 2009

ARCOXIA 30 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 – Code CIP 387 980.8

Boîte de 98 – Code CIP 573 530.9

ARCOXIA 60 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 28 – Code CIP 387 925.7

Boîte de 50 – Code CIP 573 501.9

Laboratoire MSD CHIBRET

étoricoxib

Liste I

Date de l'AMM : 28 août 2008 (procédure de reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/28) et Collectivités (B/28, B/50 et B/98)

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

étoricoxib, AINS inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase 2

1.2. Originalité

Aucune. ARCOXIA est un AINS supplémentaire de la classe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 ou coxibs.

1.3. Indication

« Traitement symptomatique de l'arthrose.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation des risques spécifiques à chaque patient. »

1.4. Posologie

« ARCOXIA® est administré par voie orale et peut être pris avec ou sans aliments. Lorsqu'un soulagement rapide est nécessaire, il est à noter que l'efficacité du médicament est plus précoce si l'étoricoxib est administré sans aliments.

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires de l'étoricoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose.

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour. Chez certains patients lorsque le soulagement des symptômes est insuffisant, une augmentation de la dose à 60 mg une fois par jour peut améliorer l'efficacité. En l'absence de l'amélioration du bénéfice thérapeutique, d'autres traitements doivent être envisagés.

Des doses supérieures à celles recommandées n'ont soit pas démontré d'efficacité supplémentaire, soit pas été étudiées. Par conséquent, dans l'arthrose, la dose de 60 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée. »

Sujets âgés : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé. Comme avec d'autres médicaments, la prudence est requise chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique : chez les patients ayant une atteinte hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6), la dose de 60 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. Chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), la dose de 60 mg un jour sur deux ne sera pas dépassée; l'administration de 30 mg une fois par jour peut également être envisagée.

L'expérience clinique est particulièrement limitée chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée et la prudence est recommandée. Il n'y a aucune expérience clinique chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère (score de Child-Pugh ≥ 10) ; par conséquent, l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez ces patients.

Insuffisance rénale : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine ≥ 30 ml/mn. L'utilisation de l'étoricoxib est contre-indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min.

Pédiatrie : l'étoricoxib est contre-indiqué chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

- M : Muscles et squelette
- 01 : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux
- A : Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens
- H : Coxibs
- 05 : étoricoxib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des AINS indiqués dans le traitement symptomatique de l'arthrose.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des antalgiques indiqués dans le traitement symptomatique de l'arthrose.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le développement clinique d'ARCOXIA (étoricoxib) 30 mg et 60 mg dans l'arthrose repose sur sept études dont l'objectif était soit de démontrer sa supériorité par rapport au placebo ou au comparateur actif (AINS classiques), soit sa non-infériorité par rapport aux comparateurs actifs (célécoxib ou AINS classiques) - cf. tableau 1.

Tableau 1. Etudes d'efficacité d'ARCOXIA dans l'arthrose et la goutte

Pathologie	Etudes	Schéma thérapeutique	Nombre de patients inclus
Arthrose du genou et de la hanche	018 et 019 supériorité vs placebo et non-infériorité vs naproxène	étoricoxib 60 mg x1/j Placebo naproxène : 2 x 500 mg/j Phase initiale de 12 semaines puis extension de 40 semaines	018 - N= 496 Pbo : 56 , Eto : 222, Nap : 218) 019 - N = 501 Pbo : 56, Eto : 224, Nap : 221
	071 et 073 supériorité vs placebo et non-infériorité vs ibuprofène	Etoricoxib 30 mg/jour Placebo Ibuprofène 3 x 800 mg/j 12 semaines	071 : N= 528 Pbo : 104, Eto : 214, Ibu : 210 073 : N = 548 Pbo : 111, Eto : 224 Nap : 213
	076 et 077 supériorité vs placebo et non-infériorité vs célécoxib	Etoricoxib 30 mg/j Placebo Célécoxib 200 mg/j Phase initiale de 12 semaines puis extension de 14 semaines	076- N = 599 Pbo : 127 Eto : 231 Célé : 241 077- N = 608 Pbo : 117 Eto : 244 Célé : 247
	805 non-infériorité vs diclofénac pas de groupe placebo	Etoricoxib 60 mg/j Diclofénac 150 mg/j 6 semaines	N= 516 Eto : 256 Diclo : 260

Pbo : placebo, naproxène : Nap , Eto : étoricoxib, ibu : ibuprofène, célé : célécoxib, diclo : diclofénac.

Sept études (018, 019, 071, 073, 076, 077 et 805) contrôlées, randomisées, double-aveugle ont évalué pendant 6 à 12 semaines, l'efficacité et la tolérance de l'étoricoxib (30 mg/j ou 60 mg/j) par rapport au placebo ou à un comparateur actif (naproxène 1000 mg/j, ibuprofène 2400 mg/j, diclofénac 150 mg/j ou célécoxib 200 mg/j) dans le traitement de l'arthrose. Dans ces études, l'ibuprofène, le naproxène et le diclofénac ont été utilisés aux posologies maximales. Or, dans l'arthrose, il est recommandé d'utiliser la posologie minimale efficace.

Les populations incluses avaient des caractéristiques similaires (âge moyen, durée de l'arthrose...). Dans ces études (à l'exception de l'étude 805), l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'étoricoxib par rapport au placebo et secondairement sa non-infériorité par rapport au naproxène (étude 018 et 019), à l'ibuprofène (071 et 073) ou au célécoxib (076 et 077). Dans l'étude 805, qui ne comportait pas de groupe placebo, l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité par rapport au diclofénac.

Dans ces études, toujours à l'exception de l'étude 805, les trois principaux critères de jugement de l'efficacité ont été l'évaluation de la douleur et de l'incapacité fonctionnelle

par le patient à l'aide de l'index WOMAC* et l'évaluation globale du statut de la maladie par le patient.

Pour les analyses de non-infériorité, le seuil avait été fixé à 10 mm sur l'EVA.

L'hypothèse avait été faite que l'étoricoxib serait considéré comme non-inférieur au comparateur si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de réponse moyenne pondérée dans le temps (étoricoxib – comparateur) était inférieure au seuil de 10 mm sur une EVA de 100 mm pour les 3 critères principaux.

L'analyse principale des résultats a été effectuée en intention de traiter modifiée (mITT) incluant les patients ayant eu une évaluation initiale et au moins une évaluation après cette évaluation initiale. Une analyse en « per protocole » (PP) a été réalisée sauf pour les études 018 et 019.

Résultats : Seuls les résultats des analyses principales sont décrits.

➤ ARCOXIA 60 mg/j versus naproxène 1 g/j – études 018¹ et 019² (cf tableau 2) :

Caractéristiques des patients :

L'âge moyen des patients était de 62 ans. La durée moyenne de l'arthrose était de 6,7 ans. La majorité des patients avait une gonarthrose (78%) et 90,9% étaient des utilisateurs antérieurs d'AINS.

L'analyse mITT a montré la supériorité de l'étoricoxib 60 mg/j et du naproxène 1000 mg/j par rapport au placebo (p<0,001) et la non-infériorité de l'étoricoxib par rapport au naproxène.

Les résultats de l'analyse PP, qui aurait dû être réalisée en raison de l'hypothèse secondaire de non-infériorité, ont été demandés à la firme mais n'ont pas été fournis.

Tableau 2 . Résultats sur les critères principaux (Etude 018 et 019) Analyse en mITT

Valeurs moyennes		Placebo		étoricoxib 60 mg/jour		Naproxène 1000 mg/jour		Différence dans les variations des moyennes des MC entre les groupes de traitements	
		Valeur basale moyenne	Valeur moyenne à la fin de l'étude	Valeur basale moyenne	Valeur moyenne à la fin de l'étude	Valeur basale moyenne	Valeur moyenne à la fin de l'étude	étoricoxib 60 mg/jour vs. placebo	étoricoxib 60 mg/jour vs. Naproxène 1000 mg/jour
018	Sous-échelle Douleur WOMAC *	71,14	54,22	68,87	38,35	69,01	36,56	-14.67 (-20.89, -8.45) p<0.001	1.85 (-2.09, 5.79) p=NS
	Sous-échelle Fonction WOMAC*	68.04	58,84	66,36	41,47	66,24	39,32	-16.35 (-22.47, -10.24) p<0.001	2.09 (-1.79, 5.96) p=NS
	Évaluation globale par le patient de l'activité de la maladie *	71,75	58,51	67,61	40,44	68,69	38,82	-16,60 (-23,04-10,16) p<0,001	1,99 (-2,09, 6,07) p=NS

* Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. Il s'agit d'un index composite validé dans l'évaluation de l'arthrose, qui explore trois domaines (douleur, incapacité fonctionnelle et raideur).

1 J Y Reginster, K Malmstrom, A Mehta et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:945–951.

2 A Leung, K. Malmstrom, A E. Gallacher et al. Efficacy and tolerability Profile of Etoricoxib in Patients with Osteoarthritis: A randomised, Double-blind, Placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. Current medical research and opinion 2002;18:49-58.

Valeurs moyennes		Placebo		étoricoxib 60 mg/jour		Naproxène 1000 mg/jour		Différence dans les variations des moyennes des MC entre les groupes de traitements	
		Valeur basale moyenne	Valeur moyenne à la fin de l'étude	Valeur basale moyenne	Valeur moyenne à la fin de l'étude	Valeur basale moyenne	Valeur moyenne à la fin de l'étude	étoricoxib 60 mg/jour vs. placebo	étoricoxib 60 mg/jour vs. Naproxène 1000 mg/jour
019	Sous-échelle Douleur WOMAC *	68,70	50,72	64,92	37,92	65,66	38,97	-10,44 (-16,30, -4,58) p < 0,001	-0,45 (-4,17, 3,27) p=NS
	Sous-échelle Fonction WOMAC*	68,95	52,78	64,00	41,20	63,71	41,30	-8,42 (-14,25, -2,60) p=0,005	-0,15 (-3,85, 3,54) p=NS
	Évaluation globale par le patient de l'activité de la maladie *	73,55	51,71	66,86	39,75	67,83	42,04	-9,34 (-15,53, -3,14) p=0,003	-1,75 (-5,67, 2,18) p=NS

*évalué par une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 0 à 100 mm - MC : Moindres carrés - vs. : versus

➤ ARCOXIA 30 mg/j versus ibuprofène 2,4 g/j - études 071³ et 073⁴ (cf tableau 3)

Caractéristiques des patients :

L'âge moyen des patients était de 62 ans. La durée moyenne de l'arthrose était de 7,8 ans dans l'étude 071 et 6,6 ans dans l'étude 073. La majorité des patients avait une gonarthrose (80%).

L'analyse mITT (99% de la population randomisée) a mis en évidence la supériorité de l'étoricoxib 30 mg/j et de l'ibuprofène par rapport au placebo et la non-infériorité de l'étoricoxib par rapport à l'ibuprofène. Des résultats similaires ont été obtenus avec l'analyse PP. Toutefois, le pourcentage d'arrêts de traitement a été important dans l'étude 073 : 18,3% sous étoricoxib, 28% sous placebo et de 21,6% sous ibuprofène. Dans l'étude 071, il a été de 8% sous étoricoxib, 9,3% sous placebo et de 12,1% sous ibuprofène. La raison la plus fréquente de ces arrêts de traitement a été le manque d'efficacité.

3 Wiesenhutter CW et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80(4):470-479.

4 Puopolo A, et al. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007; doi:10.1016/j.joca.2007.05.022

Tableau 3. Résultats sur les critères principaux (Etudes 071 et 073) – Analyse en mITT

Valeurs moyennes			Placebo		Ibuprofène 2400 mg/jour		étoricoxib 30 mg/jour		Différence dans les variations des moyennes des MC entre les groupes de traitements	
			Valeur basale	Valeur à la fin de l'étude	Valeur basale	Valeur à la fin de l'étude	Valeur basale	Valeur à la fin de l'étude	étoricoxib 30 mg/jour vs. placebo (IC95%)	étoricoxib 30 mg/jour vs. Ibuprofène 2400 mg/jour (IC95%)
071	Sous-échelle Douleur WOMAC*	69,50	52,18	67,78	42,03	68,72	41,09	-10,54 (-15,47, -5,60)	-1,65 (-5,63, 2,33)	
	Sous-échelle Fonction WOMAC*	70,05	55,77	67,79	44,77	68,10	44,28	-10,14 (-14,98, -5,29)	-0,71 (-4,63, 3,20)	
	Évaluation globale par le patient de l'activité de la maladie*	72,60	55,40	70,53	44,48	72,24	43,87	-11,36 (-16,57, -6,16)	-1,36 (-5,55, 2,82)	
073	Sous-échelle Douleur WOMAC*	64,66	48,69	64,74	41,12	66,46	38,31	-11,66 (-16,31, -7,01)	-4,04 (-7,86, -0,21)	
	Sous-échelle Fonction WOMAC*	64,23	50,90	62,52	42,43	64,27	40,80	-10,15 (-14,74, -5,57)	-2,92 (-6,71, 0,87)	
	Évaluation globale par le patient de l'activité de la maladie*	66,93	50,17	69,88	43,33	70,14	39,89	-11,65 (-16,81, -6,50)	-3,54 (-7,75, 0,67)	

*évalué par une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 0 à 100 mm - MC : Moindres carrés - vs. : versus

➤ ARCOXIA 30 mg/j versus célécoxib 200 mg/j – études 076 et 077⁵ (cf tableau 4)

Caractéristiques des patients :

L'âge moyen était de 62,4 ans dans l'étude 076 et de 61,8 ans dans l'étude 077. L'ancienneté moyenne de l'arthrose était de 8,6 ans dans l'étude 076 et de 7,88 ans dans l'étude 077.

L'analyse mITT (plus de 98% de la population randomisée) a mis en évidence la supériorité de l'étoricoxib et du célécoxib versus le placebo et la non-infériorité de l'étoricoxib versus le célécoxib dans les 2 études. L'analyse PP (82% de la population mITT pour l'étude 077 et inconnu pour l'étude 076) a mis en évidence des résultats similaires.

5 Bingham CO et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology* 2007;46:496-507

Tableau 4. Analyse de la réponse moyenne pondérée dans le temps sur la période de traitement de 12 semaines - (mITT)

Valeurs moyennes		Placebo		étoricoxib 30 mg/jour		Celecoxib 200 mg/jour		Différence dans les variations des moyennes des MC entre les groupes de traitements	
		Valeur basale	Valeur à la fin de l'étude	Valeur basale	Valeur à la fin de l'étude	Valeur basale	Valeur à la fin de l'étude	étoricoxib 30 mg/jour vs. placebo (IC95%)	étoricoxib 30 mg/jour vs. Celecoxib 200 mg/jour (IC95%)
076	Sous-échelle Douleur WOMAC	66,63	54,18	67,36	39,56	67,48	42,76	-15,07 (-19,72, -10,41)	-3,12 (-7,02, 0,77)
	Sous-échelle Fonction WOMAC	64,69	54,62	65,49	42,24	66,56	44,61	-12,86 (-17,40, -8,31)	-1,74 (-5,53, 2,05)
	Évaluation globale par le patient de l'activité de la maladie	69,10	56,71	72,18	41,32	71,25	45,04	-16,44 (-21,31, -11,57)	-4,05 (-8,11, 0,02)
077	Sous-échelle Douleur WOMAC	66,44	51,84	68,68	41,60	67,27	40,62	-11,56 (-16,45, -6,67)	0,14 (-3,72, 4,00)
	Sous-échelle Fonction WOMAC	65,17	53,94	67,70	44,19	65,75	42,99	-11,46 (-16,22, -6,71)	-0,08 (-3,83, 3,67)
	Évaluation globale par le patient de l'activité de la maladie	72,30	59,38	72,98	43,84	70,11	42,56	15,86 (-20,88, -10,83)	0,06 (-3,90, 4,02)

MC : Moindres carrés - vs. : versus

➤ ARCOXIA 60 mg/j versus diclofénac 150 mg/j - étude 805⁶ (cf tableau 5)

Critère principal : variation moyenne du score de la sous-échelle de la douleur extraite du questionnaire WOMAC après 6 semaines de traitement. Le seuil de non-infériorité avait été fixé à 10 points.

L'hypothèse avait été faite que l'étoricoxib serait considéré comme non-inférieur au diclofénac si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence moyenne du score de douleur WOMAC était inférieure au seuil de 10 points sur une EVA de 100 mm.

Tableau 5. Résultats sur le critère principal de l'étude 805 – Population m ITT

Valeurs moyennes (Etudes vs. placebo)		étoricoxib 60 mg/jour		Diclofénac 50 mg x 3 /jour		Différence dans les variations des moyennes des MC entre les groupes de traitements
		N=253		N=258		
		Valeur basale	Valeur à la fin de l'étude	Valeur basale	Valeur à la fin de l'étude	étoricoxib 60 mg versus Diclofénac 50 mg x 3 /jour
805	Évaluation de la douleur (sous-échelle douleur WOMAC)	62,8 (17,1)	32,6 (19,2)	62,0 (17,5)	33,0 (18,9)	-0,4 (-3,2 , 2,4)
	Moyenne des MC de la var. vs. valeur de départ (IC 95%)	-31,3 (-33,6 , -29,0)		-30,9 (-33,2 , -28,6)		

MC : Moindres carrés - vs. : versus - var : variation

L'analyse principale des résultats a été réalisée en ITT et non en PP alors qu'il s'agissait d'un essai de non-infériorité.

Les résultats observés dans l'analyse mITT (98% de la population randomisée) et PP (84% de la population mITT) sont en faveur de la non-infériorité de l'étoricoxib par rapport au diclofénac.

6 Zacher et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. Current Med Res and Opin 2003;19(8):725-736.

3.2. Tolérance

Ont été pris en compte dans l'analyse de la tolérance d'ARCOXIA:

- les résultats des réévaluations européennes (2002, 2004 et 2008) qui ont conclu à un rapport bénéfice/risque favorable pour l'étoricoxib,
- les données pertinentes issues des essais cliniques y compris du programme MEDAL,
- les données de pharmacovigilance.

3.2.1. Données de tolérance dans les essais cliniques

Dans le cadre des essais cliniques, la tolérance de l'étoricoxib (ARCOXIA) a été évaluée chez 7152 patients. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés et imputables à l'étoricoxib ont été :

- gastro-intestinaux : troubles digestifs (douleur abdominale, flatulence, brûlures épigastriques), diarrhée, dyspepsie, gêne épigastrique, nausées.
- cardiovasculaires : hypertension artérielle, œdème périphérique, œdème des membres inférieurs, palpitations,
- neurologiques : étourdissements, céphalées,
- autres : ecchymoses, asthénie, syndrome pseudo-grippal.

Ces principaux effets indésirables sont décrits dans le RCP et sont similaires à ceux des coxibs en général. Des mises en garde et précautions particulières d'emploi concernant les effets gastro-intestinaux, cardio-vasculaires thrombotiques, cardio-rénaux et cutanés associés à l'utilisation de l'étoricoxib ont été incluses dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit). Il est notamment indiqué que « l'étoricoxib, en particulier à dose élevée, peut être associé à une hypertension artérielle plus fréquente et plus sévère qu'avec d'autres AINS et inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ».

Les tolérances digestive, cardio-vasculaire et rénale ont fait l'objet d'évaluations spécifiques présentées ci-après :

➤ Tolérance cardio-vasculaire

Une analyse combinée de la tolérance cardiovasculaire de 12 études a été présentée par le laboratoire mais n'a pas été prise en compte car uniquement disponible sous forme d'abstract.

Une autre analyse combinée des événements de type rénovasculaires de 8 études de phase II et III incluant au total 4770 patients a été présentée⁷. Ont été analysés, l'incidence et les arrêts de traitement pour événement indésirable de type : élévation de la pression artérielle, œdème des membres inférieurs, élévation de la créatininémie, survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. Une différence significative ($p=0,001$) a été mise en évidence entre le groupe étoricoxib 90 mg et le placebo sur l'incidence de l'hypertension artérielle : 2% (30/1491) sous placebo versus 3,4% (30/889) sous étoricoxib 90 mg. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur l'incidence des autres événements rénovasculaires. Les arrêts de traitement pour effets indésirables rénovasculaire ont été rares.

Données de tolérance cardiovasculaire issues du programme MEDAL⁸

Le programme MEDAL avait pour objectif principal d'évaluer la non-infériorité de l'étoricoxib (60 mg et 90 mg combiné) par rapport au diclofénac 150 mg sur le risque d'événements cardio-vasculaires thrombotiques graves à partir des résultats combinés de trois études EDGE I & II et MEDAL. Le tableau suivant présente ces 3 études.

7 Curtis SP, Jennifer Ng et coll. Renal effects and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials. Clin. Ther, 2004, 26 (1):70-83.

8 Cannon et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in MEDAL program : a randomised comparison. Lancet 2006 ;368 :1771-81

Tableau 6. Résumé et description des 3 essais cliniques composant le Programme MEDAL

	EDGE I	EDGE II	MEDAL
Objectif principal	Comparer la tolérance gastrointestinale de l'étoricoxib à celle du diclofénac chez des patients arthrosiques	Comparer la tolérance gastrointestinale de l'étoricoxib à celle du diclofénac chez des patients atteints de PR	Comparer les événements cardiovasculaires entre l'étoricoxib et le diclofénac
Effectif et pathologie	7 111 Arthrose	4 086 PR	23 504 patients - 17 804 (76%) Arthrose - 5 700 (24%) PR
Traitement étudié	étoricoxib 90 mg x 1/j vs diclofénac 50 mg x 3/j (1:1)	étoricoxib 90 mg x 1/j vs diclofénac 75 mg x 2/j (1:1)	Etoricoxib (60 mg ou 90 mg x 1/j dans l'arthrose, 90 mg dans la PR) vs diclofénac 75 mg x 2/jour (1:1)
Durée du traitement [moyenne (max) en mois]	9 (16)	19 (34)**	20,4 (12,3)

*Dans l'étude MEDAL, les 4 000 premiers patients arthrosiques ont été randomisés sous étoricoxib 90 mg ou diclofénac 75 mg x 2/jour. Les autres patients arthrosiques ont été randomisés sous étoricoxib 60 mg ou diclofénac 75 mg x 2/jour.

**La durée de l'étude EDGE II a été définie comme étant de 2 ans à partir du dernier patient randomisé.

Au total, 34 701 patients dont 72% avaient une arthrose et 28% une PR ont été traités en moyenne pendant 18 mois (environ 13 000 patients ont été traités pendant plus de 24 mois).

Il était vivement conseillé de prescrire de l'aspirine à faible dose chez tous les patients à risque cardiovasculaire et un gastro-protecteur (IPP, misoprostol) chez tous les patients à risque digestif.

Le critère principal était la survenue d'événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques artériels ou veineux confirmés lors du traitement et jusqu'à 14 jours après la dernière administration du médicament.

Ce critère composite comprenait les événements suivants : infarctus du myocarde (y compris silencieux), angor instable, thrombus intracardiaque, « arrêt cardiaque ressuscité », accident vasculaire cérébral thrombotique, thrombose cérébro-vasculaire, accident ischémique transitoire, thrombose veineuse périphérique, embolie pulmonaire, thrombose artérielle périphérique et mort subite et/ou inexplicée.

Le protocole prévoyait que l'étoricoxib serait considéré comme non-inférieur au diclofénac si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du risque relatif de survenue d'événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques confirmés était inférieur à 1,3.

Résultats : Analyse en PP et en ITT

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été de 52,2% sous étoricoxib vs 54,4% sous diclofénac. Les arrêts de traitement pour événements indésirables cliniques ont concerné 19,2% des patients traités par étoricoxib versus 19,4% des patients traités par diclofénac.

Les patients inclus avaient de nombreux facteurs de risque cardio-vasculaires et gastro-intestinaux (cf. tableau 7).

Tableau 7. Programme MEDAL : caractéristiques des patients à l'inclusion

Données démographiques	Etoricoxib (n=17 412) <i>Etoricoxib 60 mg : n=6 769 ; Etoricoxib 90 mg : n=10 643</i>	Diclofénac (n=17 289) <i>Diclofénac 50 mg x 3 : n=3 518 Diclofénac 75 mg x 2 : n=13 771</i>
Age (ans), moyenne (ET)	63.2 (8.5)	63.2 (8.5)
< 65 ans, n (%)	10 178 (58.5)	10 127 (58.6)
≥ 65 à < 75 ans, n (%)	5 201 (29.9)	5 261 (30.4)
≥ 75 ans, n (%)	2 033 (11.7)	1 901 (11.0)
Arthrose, n (%)		
Polyarthrite rhumatoïde, n (%)	12 533 (72.0)	12 380 (71.6)
	4 878 (28.0)	4 909 (28.4)
Poids (kg), moyenne (ET)	78.9 (18.6)	78.9 (18.5)
IMC (kg/m ²), moyenne (ET)	29.5 (6.1)	29.5 (6.0)
Diabète, n (%)	1 810 (10.4)	1 855 (10.7)
Hypertension artérielle ² , n (%)	8 109 (46.6)	8 221 (47.6)
Dyslipidémie ² , n (%)	5 097 (29.3)	5 034 (29.1)
Fumeur, n (%)	2 034 (11.7)	2 037 (11.8)
Maladie CV athérosclérotique avérée ³ , n (%)	2 014 (11.6)	2 010 (11.6)
≥ 2 facteurs de risque CV ⁴ ou maladie CV athérosclérotique avérée, n (%)	6 586 (37.8)	6 639 (38.4)
Utilisation d'aspirine à faibles doses, n (%)	6 030 (34.6)	5 976 (34.6)
Médicaments à visée cardiaque, n (%)		
β-bloquant	2 806 (16.1)	2 837 (16.4)
IEC ou ARA	4 571 (26.3)	4 535 (26.2)
Inhibiteur calcique	2 096 (12.0)	2 149 (12.4)
Statine	2 859 (16.4)	2 890 (16.7)
Diurétique	3 129 (18.0)	3 147 (18.2)
Médicaments n (%)		
AINS sélectif de COX-2	4 873 (28.0)	4 939 (28.6)
AINS non sélectif	14 209 (81.6)	14 174 (82.0)
Paracétamol	10 852 (62.3)	10 765 (62.3)
Aspirine à fortes doses	173 (1.0)	185 (1.1)
Glucocorticoïde	2 758 (15.8)	2 762 (16.0)
DMARD ⁵	2 246 (12.9)	2 208 (12.8)

²Antécédent clinique lors de la sélection.

³Dont antécédent clinique d'infarctus du myocarde, d'angor, d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, d'angioplastie, de maladie des artères carotides, de maladie vasculaire périphérique ou de pontage aorto-coronarien.

⁴Au moins 2 des facteurs de risque suivants : antécédent d'hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, antécédent familial de maladie CV, tabagisme.

⁵Médicament antirhumatismal de fond de la maladie.

Il n'a pas été observé de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac pour les événements cardio-vasculaires thrombotiques (critère principal). Au total, 643 patients de la population PP ont eu un événement cardiovasculaire, 320 (1,24 %) recevaient l'étoricoxib et 323 (1,30 %) recevaient le diclofénac : RR = 0,95 IC 95 % [0,81 ; 1,11], suggérant la non-infériorité de l'étoricoxib par rapport au diclofénac en termes de risque cardio-vasculaire thrombotique.

Des résultats comparables ont été observés sur les événements thrombotiques artériels seuls et sur le critère composite APTC⁹.

Cependant, cette étude comporte des limites méthodologiques qui rendent difficiles l'interprétation des résultats notamment :

- l'absence de bras placebo compte tenu de l'approche « non infériorité »,
- l'absence d'argumentation sur le choix de la valeur du seuil de non-infériorité,
- l'absence de discussion de la relative disparité des essais inclus notamment en termes d'objectifs,
- la comparaison de deux doses d'étoricoxib (moyenne - 60 mg et forte dose - 90 mg) au diclofénac 150 mg (dose maximale autorisée) n'est pas pertinente dans la mesure où il est recommandé dans l'arthrose, d'utiliser les AINS à leur posologie minimale efficace.

⁹ Antiplatelet Trialists' Collaboration défini comme l'incidence combinée des décès d'origine CV, hémorragique et inconnue, infarctus du myocarde et AVC.

Effets cardio-rénaux liés à la dose - Données RCP

« Dans l'étude MEDAL, l'incidence des événements indésirables dus à une insuffisance cardiaque congestive (arrêts de traitement et événements graves) a été similaire avec l'étoricoxib 60 mg comparée au diclofénac 150 mg mais a été supérieure avec l'étoricoxib 90 mg comparée au diclofénac 150 mg (statistiquement significative pour l'étoricoxib 90 mg par rapport au diclofénac 150 mg dans le groupe de patients atteints d'arthrose de MEDAL). L'incidence des événements indésirables dus à une insuffisance cardiaque congestive objectivée (événements graves et ayant entraîné une hospitalisation ou une consultation dans un service d'urgence) n'a pas été significativement plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac 150 mg, et cet effet était dose-dépendant. L'incidence des arrêts de traitement en raison d'événements indésirables dus à un œdème a été plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac 150 mg et cet effet était dose-dépendant (statistiquement significatif pour l'étoricoxib 90 mg mais pas pour l'étoricoxib 60 mg).

Les résultats cardiorénaux des études EDGE et EDGE II ont été cohérents avec ceux décrits dans l'étude MEDAL.

Dans les études individuelles du Programme MEDAL, concernant l'étoricoxib (60 mg ou 90 mg), l'incidence absolue d'arrêts de traitement dans chaque groupe de traitement était au plus de 2,6% pour l'hypertension artérielle, 1,9% pour l'œdème et 1,1% pour l'insuffisance cardiaque congestive, avec des taux d'arrêts de traitement plus élevés avec l'étoricoxib 90 mg qu'avec l'étoricoxib 60 mg. »

➤ Tolérance digestive :

Une analyse combinée des données de tolérance issues de 10 études de phase IIb et IV¹⁰ (terminées en juin 2003 et incluant 2 études d'endoscopies digestives 026 et 029) réalisées avec l'étoricoxib a été présentée par le laboratoire. Elle a comparé l'incidence des événements digestifs de type PUH (perforations, ulcères gastro-duodénaux symptomatiques et hémorragies) sous étoricoxib (5,10, 30, 60, 90 ou 120 mg) - dose moyenne de 87,3 mg/j) versus celle sous AINS classiques (diclofénac 150 mg, naproxène 1000 mg ou ibuprofène 2400 mg). Au total 5441 patients ont été inclus dont 3226 traités par étoricoxib et 2215 traités par AINS classiques. La médiane de la durée d'exposition au traitement a été de 12,4 mois pour le groupe étoricoxib vs 6,3 mois pour le groupe AINS classiques. Les patients avaient en moyenne 56,7 ans (29% avaient plus de 65 ans). L'incidence des PUH a été significativement plus faible sous étoricoxib que sous AINS classiques : 1,24% vs 2,48%, $p < 0,001$. Cependant l'incidence globale des arrêts de traitements pour effets indésirables a été similaire dans les deux groupes. Les résultats de cette analyse combinée doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où :

- du fait du faible nombre d'événements par dose et de l'hétérogénéité des doses, des pathologies et de la méthodologie des études incluses, cette analyse ne permet pas d'évaluer les différences entre les doses d'étoricoxib,
- les effectifs des bras diclofénac et ibuprofène étant très faibles, ces résultats sont surtout dus au groupe naproxène et ne permettent pas de conclure pour l'ensemble des AINS,
- on ne dispose d'aucune information sur l'homogénéité des résultats des études incluses.

Résultats de tolérance gastro-intestinale issus du programme MEDAL

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces données dans la mesure où d'une part, la tolérance gastro-intestinale n'a été évaluée qu'à titre exploratoire et d'autre part un pourcentage important de patients des 2 groupes (étoricoxib et diclofénac) a reçu des IPP. En effet, le pourcentage de patients prenant un IPP était de 39% au départ dans les 2 bras et 82% des sujets sous étoricoxib et sous diclofénac ont pris un IPP pendant une durée $\geq 75\%$ de la durée de l'essai.¹¹ A titre indicatif, le taux d'événements cliniques

10 Ramey DR et coll. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib versus non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. CMRO. 2005; 21: 715-722.

11 La durée moyenne de l'essai a été de 18 mois.

gastro-intestinaux hauts confirmés (Perforations, Ulcères, Hémorragies ou PUH) a été significativement plus faible sous étoricoxib (1,01%) que sous diclofénac (1,42%), RR = 0,69, IC 95% [0,57- 0,83]. Cependant, aucune différence n'a été mise en évidence entre l'étoricoxib et le diclofénac sur le taux d'événements digestifs hauts considérés comme « *compliqués* »* (perforations, obstructions et saignements compliqués) : 0,45% sous étoricoxib versus 0,47% sous diclofénac, p=NS.

Par ailleurs, aucune différence n'a été mise en évidence entre l'étoricoxib et le diclofénac sur le taux d'événements cliniques gastro-intestinaux bas confirmés (Perforations, obstructions, Hémorragies ou PUH) : 0,48% sous étoricoxib versus 0,56% sous diclofénac, RR =0,84, IC 95% [0,63- 1,13]. Enfin, aucune différence n'a été mise en évidence entre l'étoricoxib et le diclofénac pour les événements digestifs hauts chez les patients prenant de façon concomitante de l'aspirine faible dose (environ 33% des patients) - données du RCP.

3.2.2. Données de pharmacovigilance

ARCOXIA a obtenu une AMM dans 70 pays. Depuis la première AMM délivrée en octobre 2001 (Mexique), 13 rapports de pharmacovigilance analysant au total 3,4 millions de patients-années sont disponibles (dernier rapport - 31 mars 2008). Aucun signal significatif, notamment du point de vue des possibles effets indésirables cardio-vasculaires, n'a été mis en évidence.

La commercialisation d'ARCOXIA en France est conditionnée par un plan de gestion du risque qui inclut un suivi national de pharmacovigilance et une étude d'utilisation afin d'évaluer sa conformité au bon usage et le respect des recommandations de l'AMM.

3.3. Conclusion

3.3.1 Efficacité

L'efficacité d'ARCOXIA (étoricoxib) 30 mg, 60 mg dans l'arthrose a été évaluée dans 7 études cliniques de phase III ayant inclus plus de 3700 patients. L'étoricoxib administré à la posologie de 30 ou 60 mg par jour a entraîné une amélioration significative de la douleur, de l'incapacité fonctionnelle et de l'état de la maladie évalués par le patient à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA 100 mm). La quantité d'effet par rapport au placebo a varié de 10,44 à 15,07 mm pour la douleur et de 8,42 à 16,35 mm pour l'incapacité fonctionnelle selon les études. Par ailleurs, la non-infériorité au comparateur actif : naproxène 1000 mg/j, ibuprofène 2400 mg/j, célécoxib 200 mg/j et diclofénac 150 mg/j définie comme une différence de réponse moyenne pondérée dans le temps (étoricoxib – comparateur) inférieure au seuil de 10 mm sur une EVA de 100 mm a été démontrée.

3.3.2 Tolérance

Tolérance digestive : des complications gastro-intestinales hautes (perforations, ulcères ou hémorragies) dont certaines d'issue fatale ont été observées sous étoricoxib. Bien que les données disponibles suggèrent une meilleure tolérance gastro-intestinale de l'étoricoxib comparativement aux AINS non sélectifs pris à leur posologie maximale et sans gastroprotecteur, il convient de noter qu'aucune différence n'a été mise en évidence en ce qui concerne les événements compliqués dans le programme MEDAL. Par conséquent, la plus grande prudence est recommandée chez les populations à risque de complications digestives (personnes âgées, antécédents d'ulcères ou d'hémorragie, traitements concomitants par aspirine, clopidogrel, anticoagulant ou corticoïde).

Tolérance cardio-vasculaire : les données disponibles suggèrent qu'ARCOXIA apporte un surcroît de risque cardiovasculaire par rapport à d'autres AINS déjà commercialisés. Dans le programme MEDAL, les effets réno-vasculaires (HTA, œdèmes, insuffisance cardiaque

* terme non défini dans le dossier de la firme

congestive) ont été plus fréquents sous étoricoxib que sous diclofénac et ces effets étaient dose-dépendant (statistiquement significatif pour l'étoricoxib 90 mg mais pas pour l'étoricoxib 60 mg). Le RCP précise que : « l'étoricoxib, en particulier à dose élevée, peut être associé à une hypertension artérielle plus fréquente et plus sévère qu'avec d'autres AINS et inhibiteurs sélectifs de la COX-2. »

Tolérance cutanée : un risque de réactions cutanées graves ne peut être exclu avec l'étoricoxib.

D'une façon générale, les données présentées dans le dossier montrent qu'ARCOXIA a une efficacité comparable à celle des autres AINS avec toutefois un risque d'hypertension artérielle plus élevé.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'arthrose est une maladie chronique invalidante qui peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

ARCOXIA 30 mg et 60 mg sont des traitements symptomatiques de l'arthrose.

La non-infériorité d'ARCOXIA 30 et 60 mg par rapport aux autres AINS (naproxène, ibuprofène, diclofénac, célécoxib) a été démontrée dans 7 études cliniques.

Cependant, ARCOXIA peut être associé à une hypertension artérielle, des œdèmes et une insuffisance cardiaque congestive.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen dans l'arthrose.

Intérêt de Santé Publique

L'arthrose symptomatique constitue un fardeau de santé publique majeur. Celui représenté par la sous-population susceptible de bénéficier du traitement par ARCOXIA [patients n'ayant pas de contre-indication, notamment une HTA non contrôlée >140-90 mmHg], est considéré comme important.

L'amélioration de la prise en charge de l'arthrose est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre des objectifs du GTNDO*. Toutefois, le besoin thérapeutique est déjà couvert par les antalgiques et les AINS existants.

Au vu des données des essais disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour cette spécialité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ARCOXIA dans cette indication.

Le service médical rendu par ARCOXIA 30 mg et 60 mg est modéré dans l'arthrose.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités ARCOXIA 30 et 60 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens indiqués dans l'arthrose.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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 de l'étoricoxib 30 et 60 mg, comme celle de tous les AINS, se situe donc en deuxième intention.

La décision de prescrire ARCOXIA devrait être fondée sur l'évaluation des risques spécifiques à chaque patient. En particulier, les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires (par exemple, hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) ne devront être traités par l'étoricoxib qu'après une évaluation attentive du rapport efficacité/ effets indésirables. L'étoricoxib est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque congestive, HTA non convenablement contrôlée, de cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'AVC.

* GTNDO : Groupe Technique National de définition des Objectifs (DGS) 2003

En raison de l'augmentation possible des risques cardio-vasculaires avec la dose et la durée de traitement d'étoricoxib, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace et pendant la période la plus courte possible.

Des complications gastro-intestinales hautes (perforations, ulcères ou hémorragies), dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par l'étoricoxib. La prudence est donc recommandée chez les populations à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : sujets âgés, patients également traités par de l'acide acétylsalicylique, un anticoagulant ou un corticoïde par voie générale.

4.4. Population cible

Selon les données du rapport DGS/GTND¹², la prévalence de l'arthrose serait de l'ordre de 17 % en population générale soit 9 à 10 millions de patients ; cependant une partie seulement de ces arthroses seraient symptomatiques.

A titre indicatif, 3 millions de personnes seraient atteints de gonarthrose en France¹³, toutefois seules 1/3 des formes seraient symptomatiques.

Sachant que les AINS ne sont ni un traitement de 1^{ère} intention, ni un traitement au long cours de l'arthrose et que des contre-indications limitent l'utilisation d'étoricoxib, la population cible de l'étoricoxib dans l'arthrose pourrait-être estimée à 1 million de patients (avis d'expert).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à 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 dans l'indication : « traitement symptomatique de l'arthrose » et aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 35%.

¹² Groupe technique national de définition des objectifs

¹³ Cooper C. Epidemiology of osteoarthritis. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds Rheumatology, 2nd ed. London: Mosby, 1998:1–20.