

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ETORICOXIB M01AH05
(ARCOXIA®)**

Richiesta da: Prof. Paolo Tranquilli Leali - Clinica Ortopedica AOU SASSARI

In data: luglio 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Trattamento di osteoartrosi, artrite reumatoide, artrite gottosa. La minore gastrolesività rispetto ai FANS può migliorare la compliance.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Sotto il nome di artrite rientrano più di cento condizioni diverse che hanno in comune la caratteristica di provocare una infiammazione a livello articolare, frequentemente accompagnata da gonfiori, arrossamenti, aumento della temperatura e dolori che comportano un irrigidimento e una perdita di funzionalità.

La osteoartrite è quella più comune tra le persone anziane ed è la causa principale di disabilità fisica, soprattutto tra le donne dopo i 45 anni di età. Lesiona le cartilagini e conseguentemente comporta spesso un contatto diretto tra le ossa nelle articolazioni. Si manifesta su mani, collo, fondoschiena e sulle articolazioni su cui si scarica il peso del corpo, come le ginocchia, i fianchi e i piedi.

L'artrite reumatoide interessa le articolazioni ma anche i tessuti epidermici, polmonari, oculari e i vasi sanguigni. Le persone colpite si sentono stanche e a volte febbricitanti. L'artrite reumatoide è una malattia autoimmune che si manifesta solitamente in modo simmetrico nei vari organi (entrambe le mani o entrambe le ginocchia). Può comparire a qualunque età ma di solito colpisce le persone nel loro periodo di maggior produttività. Le donne colpite sono circa due volte più numerose che gli uomini. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la prevalenza dell'artrite reumatoide nel mondo è tra lo 0,3 e l'1%, con maggiore presenza tra la donne e nei paesi ricchi. Per quanto riguarda l'osteoartrite, la prevalenza si attesta sul 9,6% degli uomini e il 18% delle donne con più di 60 anni.

La spondilite anchilosante (SpA) è tra le spondiloartriti la patologia più comune e con il decorso più severo. La SpA è una malattia reumatica infiammatoria cronica che coinvolge prevalentemente il rachide e le articolazioni sacroiliache. Tale condizione è responsabile di dolore lombare, rigidità e progressiva riduzione della capacità funzionale del rachide con gravi conseguenze sugli aspetti socio-economici (Sieper et al, 2002).

Nel gruppo delle malattie reumatiche infiammatorie, la SpA è la diagnosi più comune dopo l'Artrite Reumatoide. La sua prevalenza è stata a lungo sottostimata. La SpA e le Spondiloartriti Indifferenziate (SA) sono i sottogruppi più comuni nei paesi occidentali, con una prevalenza compresa tra 0.2 e 1.2 % (Braun et al, 1998). La SA ha un'incidenza 3 volte maggiore nel sesso maschile ed esordisce in genere in soggetti giovani con età compresa tra i 20 e i 40 anni.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'indometacina, il diclofenac, l'ibuprofene, il ketoprofene, il naprossene e gli inibitori selettivi della COX-2 sono, tra gli antiinfiammatori, i più efficaci e maggiormente utilizzati, a dosaggi variabili, nel tentativo di conservare un accettabile rapporto tra efficacia e i potenziali effetti tossici. E' previsto anche l'impiego dei corticosteroidi e dei farmaci anti-reumatici (DMARDs), quali la Sulfasalazina, il Methotrexate e la Leflunomide.

La terapia delle malattie reumatiche è recentemente arricchita di nuovi farmaci che si stanno dimostrando in grado di sopprimere la flogosi e prevenire l'evoluzione del danno articolare: i farmaci biologici come ad esempio gli anti TNFalfa.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Trattamento sintomatico dell'osteoartrosi (OA), dell'artrite reumatoide (AR), della spondilite anchilosante e del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente.

Posologia

A seconda dell'indicazione cambia il dosaggio che è comunque da somministrare in un'unica dose giornaliera lontano o ai pasti

Osteoartrosi	60 mg/die
artrite reumatoide	90 mg/die
artrite gottosa acuta	120 mg/die
spondilite anchilosante	90 mg/die

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

In un RCT, a doppio cieco, 387 pazienti con **spondilite anchilosante** (AS) sono stati randomizzati a ricevere per 6 settimane etoricoxib 90 mg o 120 mg giornalieri, naproxene 500 mg due volte al giorno, o placebo per 6 settimane in una prima parte dello studio. Nella seconda parte (46 settimane), tutti i pazienti (n=374) sono rimasti nei loro rispettivi gruppi tranne chi aveva ricevuto nella prima parte il placebo. Questi ultimi sono stati randomizzati 1:1:1 al trattamento giornaliero con etoricoxib (90 mg o 120 mg) o con naproxene 500 mg due volte al giorno.

I criteri di inclusione dei pazienti erano i seguenti: diagnosi di AS tramite I criteri modificati di New York, uso di routine di NSAIDs e terapia antireumatica, e peggioramento del dolore spinale (usando la scala VAS). I pazienti arruolati hanno seguito nel pre-studio un periodo di washout per i NSAIDs. I criteri di esclusione erano i seguenti: terapia con corticosteroidi entro 1 mese dall'entrata nello studio, con analgesici (diversi da acetaminofene) entro 3 giorni, trattamento precedente o successivo (6 settimane dopo) con NSAIDs o con inibitori della COX-2 (eccetto aspirina 100 mg o dose inferiore).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Etoricoxib ha migliorato significativamente la percezione del dolore spinale dei pazienti, l'attività della malattia, e l'indice funzionale di Bath Ankylosing Spondylitis (BASFI) sulla scala VAS rispetto al naproxene in pazienti con AS (*Van der Heijde, 2005*).

Dopo 6 settimane (parte 1), i risultati combinati dei pazienti ricevanti etoricoxib (90 mg or 120 mg) hanno evidenziato un miglioramento del punteggio rispetto alla linea basale nei tre endpoint principali rispetto al placebo e al naproxene.

In maniera simile dopo 52 settimane il gruppo etoricoxib (risultati combinati 90-120mg) continua a registrare un miglioramento del punteggio rispetto alla linea di base nei tre endpoint primari rispetto al gruppo naproxene (dolore spinale stabilito dai pazienti, -43.7 +/- 1.6 vs -35.4 +/- 2.3; $p<0.01$; attività della malattia stabilita dai pazienti, -29.8 +/- 1.6 vs -22.6 +/- 2.2; $p<0.01$; BASFI, -22 +/- 1.4 vs -16.1 +/- 1.9; $p<0.05$).

Gli effetti collaterali più frequenti nel gruppo etoricoxib (90-120mg) rispetto al gruppo naproxene includono infezione del tratto respiratorio superiore (10.9% (90mg), 19.3% (120mg) vs 11.5%), dispepsia (15.2% (90mg), e 3.6% (120mg) vs 2.6%), diarrea (13% (90mg), 7.2% (120mg) vs 6.4%), e maldigesta (10.9% (90mg) e 9.6% (120mg) vs 5.1%). Eventi cardiovascolari trombotici seri sono stati registrati nel 3.2% e nel 0.8% dei pazienti ricevanti etoricoxib 90 mg e 120 mg rispetto allo 0% dei pazienti del gruppo naproxene (*van der Heijde, 2005*).

A fine 2010 la FDA non ha approvato l'uso del farmaco per questa indicazione né nell'età adulta né in quella pediatrica (*Micromedex*).

In un RCT a doppio cieco, multicentrico, 501 pazienti con **osteoartrite** sono stati randomizzati a ricevere per 12 settimane il placebo (n=56), o etoricoxib (n=224, 60 mg una volta al dì), o naproxene (n=221, 500mg due volte al giorno). Etoricoxib e naproxene hanno dimostrato un miglioramento significativo misurato tramite le (sub)scale del dolore di Western Ontario e la McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC), le (sub)scale della funzionalità fisica WOMAC, e la percezione globale del paziente dello stato di malattia. Su questi endpoint primari, non si è evidenziata alcuna differenza significativa tra etoricoxib e naproxene.

La risposta alla terapia è stata rapida per entrambi i trattamenti, con una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo che si evidenzia dal giorno 2. Gli endpoint secondari confermano la efficacia maggiore rispetto al placebo di etoricoxib e naproxene.. Gli effetti collaterali dei due agenti sono simili: fastidio epigastrico, diarrea, heartburn, e infezione respiratoria; è stata registrata ipertensione nel 7.6% del gruppo etoricoxib, nel 3.2% del gruppo naproxene, e nell'8.9% del controllo. Cinque pazienti del gruppo naproxene hanno avuto la perforazione gastrointestinale, ulcere, ed eventi di sanguinamento. Non si sono evidenziati eventi trombotici cardiovascolari in nessun gruppo. I tassi di discontinuazione dovuti a eventi avversi sono stati simili in tutti i gruppi, con un'inferiorità significativa nei gruppi naproxene e etoricoxib rispetto a placebo per mancanza di efficacia (*Leung et al , 2002*).

A fine 2010 la FDA non ha approvato l'uso del farmaco per l'indicazione osteoartrite né nell'età adulta né in quella pediatrica (*Micromedex*).

In un RCT a doppio cieco vs placebo è stata testata l'efficacia di etoricoxib orale (dosaggi 90 o 120 mg una volta al giorno) nel trattare l'**artrite reumatoide** per 8 settimane in 581 pazienti. Con analisi intention to treat (ITT) il farmaco si è dimostrato significativamente superiore al placebo su endpoint primari della malattia quali attività

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

infiammatoria, valutazione del paziente del dolore, e l'indice di disabilità del Stanford Health Assessment Questionnaire (Curtis et al, 2000).

In uno studio multicentrico randomizzato e a doppio cieco di 12 settimane 891 pazienti con **artrite reumatoide** sono stati randomizzati a ricevere etoricoxib (n=353), naproxene (n=151) o placebo (n=357). Etoricoxib (90mg) somministrato una volta al giorno si è mostrato di efficacia simile al naproxene 500 mg somministrato due volte al giorno. Entrambi i farmaci hanno evidenziato la superiorità rispetto al placebo durante un periodo di valutazione di 12 settimane. Contemporanea somministrazione di altri farmaci era permessa nel protocollo dello studio (ad eccezione degli inibitori TNFalfa o altri NSAIDs), e circa il 60% ha continuato gli steroidi, l'80% gli DMARDs, e il 60% il metotrexato.

La valutazione globale di base era non meno che "buona" con rigidità prolungata mattutina, e punteggio VAS del dolore maggiore di 40, con un recente incremento del punteggio di dolore di almeno 10 mm. Sono state utilizzate le misure dei risultati ACR con 4 specifici endpoints (tender joint count, swollen joint count, patient global assessment of disease activity, and investigator global assessment). Le misure di esito secondarie utilizzate sono state le valutazioni del dolore da parte del paziente, le attività di vita quotidiana, e i criteri di risposta ACR20. Il ritiro dallo studio per mancanza di efficacia è stato doppio tra i controlli rispetto ai trattati con farmaci (25% versus 12%). I punteggi dell'attività della malattia (VAS) sono migliorati di 10 mm (rispetto al basale) per i gruppi trattati con farmaci.

Lo studio dimostra che si ottengono miglioramenti significativi sia per il gruppo etoricoxib che naproxene in tutti gli endpoint di efficacia. La percentuale di pazienti che raggiunge i criteri dei responder ACR20 è simile nei due gruppi farmaci (59% nel gruppo etoricoxib e 58% nel gruppo naproxene) e 41% nel placebo (Collantes et al, 2002).

La FDA non ha approvato l'uso del farmaco per l'indicazione artrite reumatoide e nell'età adulta né in quella pediatrica (*Micromedex*). .

Etoricoxib **non è stato studiato** nel trattamento del **dolore post operatorio**.

Sicurezza

Uno studio RCT a doppio cieco (Etoricoxib Diclofenac Gastrointestinal Evaluation (EDGE) study; unpublished study results) suggerisce che etoricoxib e diclofenac ha dimostrato che le due molecole hanno un tasso comparabile di eventi cardiovascolari trombotici. In questo trial i pazienti con osteoartrite hanno ricevuto o etoricoxib 90 mg una volta al di (n=3593), o diclofenac 50 mg tre volte al giorno (n=3518) per più di 16.5 mesi (durata media 9 mesi). I pazienti inclusi sono quelli con una storia di eventi gastrointestinali superiori (4%), un alto rischio di malattia cardiovascolare (37%), diagnosi corrente di ipertensione (45%), e uso di bassa dose di aspirina (28%). E' stata permessa la terapia concomitante con agenti gastroprotettivi e bassa dose di aspirina durante lo studio. L'endpoint primario dello studio è stata la tollerabilità gastrointestinale; non è chiaro dal report della ditta se lo studio fosse stato adeguatamente potenziato per evidenziare eventi cardiovascolari. Il tasso di infarti del miocardio entro 14 giorni dalla interruzione del trattamento fu dello 0,68 per 100 pazienti all'anno per etoricoxib e di 0.42 per 100 pazienti all'anno per diclofenac; i tassi di infarto sono stati di 0.15 e 0.23 per

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

etoricoxib e diclofenac, rispettivamente. Il ritiro dallo studio per eventi avversi legati all'ipertensione si è verificato più frequentemente in maniera significativa nel gruppo etoricoxib (2.3%) rispetto al gruppo diclofenac (0.7%). Il rischio relativo (RR) di eventi cardiovascolari per etoricoxib rispetto al diclofenac è stato di 1.07 (95% confidence interval (CI), 0.65 vs 1.74), RR per eventi entro 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento e di 1.02 (95% CI, 0.64 vs 1.62) per eventi entro 28 giorni dall'interruzione del trattamento (*Anon, 2004*). La breve durata della terapia (in media 9 mesi) costituisce una limitazione per questi risultati; infatti per rofecoxib, un altro inibitore COX-2, l'incremento di eventi cardiovascolari non è stato osservato prima di almeno 18 mesi di terapia (*Bresalier et al, 2004*).

In una analisi pooled degli studi clinici controllati (n=6700), il rischio relativo di eventi cardiovascolari trombotici seri è stata di 1.11 (95% confidence interval (CI), 0.32 vs 3.81) per etoricoxib rispetto al placebo; 0.83 (95% CI, 0.26 vs 2.64) per etoricoxib rispetto a diclofenac e ibuprofen; e 1.7 (95% CI, 0.91 vs 3.18) per etoricoxib rispetto a naproxene. La durata del trattamento per questi studi è stata superiore a 12 settimane per i trials controllati da placebo e superiore a 19 settimane per i trials controllati da trattamento attivo.

Il programma ***Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*** (MEDAL) ***program***, (n=34,701) è stato disegnato in maniera prospettica per raggruppare i dati di 3 trial clinici randomizzati a doppio cieco: MEDAL (n=23,504), Etoricoxib vs Diclofenac sodium GI Tolerability and Effectiveness study (EDGE; n=7111), e EDGE II (n=4086). I pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata al gruppo etoricoxib (60 o 90 mg al giorno (n=17,412)) o diclofenac (150 mg al giorno (n=17,289)).

Il più comune evento gastrointestinale (GI) riportato è stato l'ulcera non complicata e il sanguinamento del tratto superiore gastrointestinale complicato o non complicato. In particolare eventi GI superiori avvengono meno frequentemente nel gruppo etoricoxib (n=176/17,412) che in quello diclofenac (n=246/17,289) (hazard ratio HR 0.69; 95% CI, 0.57-0.83; p=0.0001); non ci sono invece differenze negli eventi GI inferiori (HR 0.91; 95% CI, 0.67-1.24; p=0.561). La differenza significativa si registra a favore del gruppo etoricoxib per gli eventi non complicati del tratto superiore GI (n=98/17,412) vs il gruppo diclofenac (n=164/17,289) (HR 0.57; 95% CI, 0.45-0.74, p<0.0001).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non si è evidenziata alcuna evidenza significativa tra etoricoxib e naproxene nella **osteoartrite**.

Etoricoxib ha migliorato significativamente la percezione del dolore spinale dei pazienti, l'attività della malattia, e l'indice funzionale di Bath Ankylosing Spondylitis (BASFI) sulla scala VAS rispetto al naproxene in pazienti con **spondilite anchilosante**.

L'inibitore COX-2 etoricoxib presenta vantaggi sugli agenti antiinfiammatori non-selettivi principalmente per la tossicità gastrointestinale.

Secondo quanto riportato dai risultati del ***Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*** (MEDAL) ***program***, si registrano inferiori eventi gastroenterici superiori ed eventi gastroenterici non complicati con etoricoxib che con diclofenac nei pazienti con osteoartrite e artrite reumatoide senza però raggiungere la significatività nei due gruppi negli eventi gastroenterici complicati.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Non si è evidenziata alcuna differenza significativa tra etoricoxib e naproxene nella **osteoartrite**. Etoricoxib sembra invece ridurre significativamente la percezione del dolore spinale dei pazienti, l'attività della malattia, e l'indice funzionale di Bath Ankylosing Spondylitis (BASFI) sulla scala VAS rispetto al naproxene in pazienti con **spondilite anchilosante**.

L'inibitore COX-2 etoricoxib potrebbe presentare vantaggi sugli agenti antiinfiammatori non-selettivi principalmente per la inferiore tossicità gastrointestinale. Non è invece chiaro se il profilo cardiovascolare del farmaco è sicuro. I risultati dello studio randomizzato e controllato hanno dimostrato che etoricoxib e diclofenac presentano un tasso comparabile di eventi cardiovascolari trombotici. Tuttavia la breve durata della terapia (in media 9 mesi) costituisce una limitazione per questi risultati; infatti per rofecoxib, un altro inibitore COX-2, l'incremento di eventi cardiovascolari non è stato osservato prima di almeno 18 mesi di terapia (*Bresalier et al, 2004*).

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Etoricoxib, Naproxene e diclofenac sono classificati in fascia A con nota AIFA 66.

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITA'	INDICAZIONI	COSTO TERAPIA GIORNALIERA
ETORICOXIB	ARCOXIA 30MG 28 CPR	Trattamento sintomatico dell'osteoartrosi (OA), dell'artrite reumatoide (AR), della spondilite anchilosante e del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta.	osteoartrosi 60 mg/die: EURO 1,07 artrite reumatoide e spondilite anchilosante 90 mg/die: EURO 1,14 artrite gottosa acuta 120 mg/die: EURO 1,30
	ARCOXIA 60MG 20 CPR		
	ARCOXIA 90MG 20 CPR		
	ARCOXIA 120MG 5 CPR		
NAPROXENE	FARMACO EQUIVALENTE	trattamento dell'artrite reumatoide, dell'osteoartrosi, dell'artropatia gottosa e nelle varie forme di reumatismo extraarticolare, quali le lombosciatalgie, mialgie, nevralgie, ecc.	Trattamento di attacco 1000 mg/die: EURO 0,31 Terapia di mantenimento 500-750 mg/die: EURO 0,16-0,24
DICLOFENAC	DICLOFENAC SOD. SANDOZ 21CPR 100MG	Affezioni reumatiche infiammatorie e degenerative: artrite reumatoide, spondilite anchilosante; artrosi; reumatismo extra-articolare; stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica o post-traumatica; trattamento sintomatico della dismenorrea primaria.	100 mg/die: EURO 0,23

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
☒ proposta di inserimento **non accolta**
☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Gli studi non evidenziano una maggiore efficacia di etoricoxib vs naproxene nella osteoartrite, unico vantaggio rispetto a naproxene sembrerebbe nella riduzione della percezione del dolore spinale, nell'attività della malattia, e sull'indice funzionale di Bath Ankylosing Spondylitis (BASFI) sulla scala VAS in pazienti con spondilite anchilosante. Per quanto riguarda la sicurezza sono ancora da valutare gli effetti avversi a lungo termine sul sistema cardiovascolare, il rofecoxib, ha mostrato l'incremento di eventi cardiovascolari dopo 18 mesi di terapia. Il costo di etoricoxib appare notevolmente maggiore rispetto a quello dei FANS con indicazioni sovrapponibili.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Sieper J; Braun J; Rudwaleit M; Boonen A; Zink A – Ankylosing spondylitis: an overview - Ann Rheum Dis 2002 Dec;61 Suppl 3:1108-18;
2. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum 1998;41:58–67;
3. <http://www.artriti.it/Spondiliti/SpondAnch/spondiliteanchilosante.html> accesso del 23/01/2012;
4. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/artriti/epid.asp> accesso del 23/01/2012;
5. Micromedex accesso del 22/01/2012;
6. Bresalier R, Lanas A, Morton D et al: VIOXX cardiovascular safety data from the APPROVe study (abstract). American College of Rheumatology - Annual Scientific Meeting 2004. Atlanta, GA, USA. 2004.
7. Anon: New study showed investigational medicine Arcoxia had improved gastrointestinal tolerability compared with diclofenac sodium. Merck & Co. Inc. Whitehouse Station, NJ, USA. 2004. Available from URL: <http://www.merck.com/newsroom/news-release-archive/research-and-development/>.
8. Van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, et al: Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. Arthritis Rheum 2005; 52(4):1205-1215.
9. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, et al: Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo and active- comparator controlled 12-week efficacy trial. Curr Med Res Opin 2002; 18(2):49-58.
10. Curtis SP, Maldonado-Cocco J, Lozada B, et al: Characterization of the clinically effective dose range of MK-0663, a COX-2 selective inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis (abstract). Arthritis Rheum 2000; 43(9):955.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

11. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarthy T, Melian A, Zhao PL, Rodgers DB, McCormick CL, Lee M, Lines CR, Gertz BJ A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis BMC Fam Pract. 2002, 22;3:10.