



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 avril 2009

ARCOXIA 120 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 7 – Code CIP 387 964.2

Boîte de 50 – Code CIP 573 527.8

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/7) et Collectivités (B/50)

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

« Soulagement de la douleur et des signes inflammatoires associés à la crise de goutte. 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.

La dose recommandée est de 120 mg une fois par jour. L'étoricoxib à 120 mg ne doit être utilisé que pendant la période aiguë des symptômes. Lors des essais cliniques, l'étoricoxib a été administré à la dose de 120 mg pendant 8 jours.

Des doses supérieures à celles recommandées n'ont soit pas démontré d'efficacité supplémentaire, soit n'ont pas été étudiées. Par conséquent, dans la crise de goutte, la dose de 120 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. La durée du traitement se limitera à 8 jours maximum. »

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

2.2.1. Médicaments de comparaison

Il s'agit de l'ensemble des AINS indiqués dans la goutte.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

La colchicine.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le programme de développement clinique de l'étoricoxib dans la crise de goutte repose sur 2 études de phase III de non-infériorité versus comparateur actif (indométacine 150 mg/jour) : étude 040¹ et étude 049².

Ces deux études contrôlées, randomisées, double-aveugle avaient pour objectif de démontrer la non-infériorité de l'étoricoxib (120 mg/j) dans le traitement de la crise de goutte par rapport à l'indométacine (150 mg/j) chez 150 patients (étude 040) et chez 189 patients (étude 049).

Critère principal de jugement : évaluation de la douleur par le patient sur l'échelle Likert de 0 (pas de douleur) à 4 points (douleur extrême). La valeur de départ était établie à J1 avant administration du médicament. La douleur était évaluée quotidiennement de J2 à J8, 4 heures après la prise du médicament.

L'hypothèse avait été faite que l'étoricoxib serait considéré comme non inférieur à l'indométacine si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence d'évolution de la douleur évaluée par le patient entre jour 2 et jour 5 était inférieure à 0,5 point sur l'échelle de Likert (analyse principale).

Résultats :

L'analyse PP des résultats n'a pas été fournie par la firme. Quatre pour cent des patients du groupe étoricoxib versus 2,6 % des patients du groupe indométacine ont arrêté le traitement pour manque d'efficacité dans l'étude 040. Dans l'étude 049, 4,9% des patients du groupe étoricoxib versus 8,1% des patients du groupe indométacine ont arrêté le traitement pour manque d'efficacité.

Tableau 1. Evaluation de la douleur par le patient sur l'échelle de Likert – analyse principale – population ITT

Valeurs moyennes (Etudes vs. placebo)		étoricoxib 120 mg/jour		Indométacine 150 mg/jour		Différence dans les variations des moyennes des MC entre les groupes de traitements étoricoxib 120 mg/jour vs. Indométacine 150 mg/jour
		Valeur basale	Valeur à la fin de l'étude	Valeur basale	Valeur à la fin de l'étude	
040	Evaluation de la douleur par le patient – variation de score sur l'échelle de Likert (0-4) - Analyse principale (jour 2 et 5)	2,88	1,13	2,99	1,03	0.11 (0,14, 0,35)
	Moyenne des MC de la var. vs. valeur de départ (IC 95%)	-1,72 (-1,90, -1,55)		-1,83 (-2,01, -1,65)		
049	Evaluation de la douleur par le patient – variation de score sur l'échelle de Likert (0-4) - Analyse principale (jour 2 et 5)	2,88	1,06	3,01	1,18	-0,08 (-0,29, 0,13)
	Moyenne des MC de la var. vs. valeur de départ (IC 95%)	-1,79 (-1,95, -1,63)		-1,71 (-1,88, -1,54)		

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

Cependant, les résultats de ces études de non-infériorité doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où :

- l'analyse principale des résultats a été réalisée en ITT et non en PP alors qu'il s'agit d'un essai de non-infériorité. On ne dispose pas des résultats de l'analyse PP,

1 H R Schumacher et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. BMJ 2002;324:1488–92.

2 B R. Rubin, R Burton, S Navarra et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout. Arthritis Rheum 2004; 50(2): 598–606.

- par ailleurs, l'étude n'ayant pas comporté de bras placebo, la validité interne de l'essai n'est pas assurée.

Par ailleurs, la Commission de la transparence souligne que la comparaison à l'indométacine n'est pas pertinente dans la mesure où cet AINS n'est plus utilisé en pratique notamment en raison de sa médiocre tolérance.

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 présentée³. 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.

3 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.

Données de tolérance cardiovasculaire issues du programme MEDAL⁴

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.

Tableau 2. 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 3).

4 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 3. Programme MEDAL : caractéristiques des patients à l'inclusion

Données démographiques	Etoricoxib (n=17 412) Etoricoxib 60 mg : n=6 769 ; Etoricoxib 90 mg : n=10 643	Diclofénac (n=17 289) Diclofénac 50 mg x 3 : n=3 518 Diclofénac 75 mg x 2 : n=13 771
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 (%)	12 533 (72.0)	12 380 (71.6)
Polyarthrite rhumatoïde, n (%)	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 APTC⁵.

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.

5 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 IV⁶ (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.⁷ A titre indicatif, le taux d'événements cliniques gastro-

6 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.

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

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) 120 mg dans la goutte a été évaluée dans 2 études cliniques de phase III. ARCOXIA administré pendant 8 jours à la posologie de 120 mg/j, a été non-inférieur à l'indométacine 150 mg/j sur la douleur et l'inflammation. Cependant, la comparaison à l'indométacine n'est pas pertinente dans la mesure où cet AINS n'est plus utilisé en pratique en raison de sa médiocre tolérance.

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 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. »

* terme non défini dans le dossier de la firme

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 :

En l'absence de traitement, la goutte est susceptible d'évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie, liées aux atteintes articulaires et/ou rénales (lithiases, néphropathie).

ARCOXIA 120 mg/j a été non inférieur à l'indométacine 150 mg/j dans le traitement de la crise de goutte. Cependant, les données disponibles suggèrent 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.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

En conséquence, au vu des incertitudes qui persistent sur la tolérance cardiovasculaire de l'étoricoxib à dose élevée, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par ARCOXIA 120 mg est actuellement insuffisant au regard de celui d'autres thérapies disponibles dans la goutte pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.

4.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable 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 et à la posologie de l'AMM.