|  |  |
| --- | --- |
| **Etoricoxib** | **PHARMACODYNAMIE** |

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs (code ATC : M01AH05).

***Mécanisme d'action :***

Aux doses thérapeutiques, l'étoricoxib par voie orale est un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2).

Au cours des études de pharmacologie clinique, l'étoricoxib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la COX-2, sans inhibition de la COX-1, à des doses allant jusqu'à 150 mg par jour. L'étoricoxib n'a pas inhibé la synthèse des prostaglandines gastriques et n'a pas eu d'effet sur la fonction plaquettaire.

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, la COX-1 et la COX-2 ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires, et est supposée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale et certaines fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait jouer également un rôle dans la cicatrisation de l'ulcère. La COX-2 a été identifiée dans les tissus situés autour de l'ulcère gastrique chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation de l'ulcère n'a pas été établie.

***Efficacité :***

Chez des patients atteints d'arthrose, l'étoricoxib 60 mg une fois par jour a entraîné une diminution significative de la douleur et une amélioration de l'état de la maladie évalué par le patient. Ces effets bénéfiques ont été observés dès le deuxième jour de traitement et se sont maintenus jusqu'à 52 semaines. Des études réalisées avec l'étoricoxib 30 mg une fois par jour ont mis en évidence une efficacité supérieure à celle du placebo sur une période de 12 semaines de traitement (critères d'évaluation similaires aux études ci-dessus). Dans une étude de recherche de dose, l'étoricoxib 60 mg a démontré une amélioration significativement supérieure à celle obtenue avec la dose de 30 mg sur les 3 principaux critères de jugement, pendant les 6 semaines de traitement. La dose de 30 mg n'a pas été étudiée dans l'arthrose de la main.

Dans des études spécifiquement conçues pour évaluer le délai d'action de l'étoricoxib, celui-ci est survenu dès la 24e minute suivant la prise.

***Sécurité d'emploi :***

*Programme MEDAL (Multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term : Programme international au long cours de l'étoricoxib et du diclofénac dans l'arthrite) :*

Le programme MEDAL représente l'évaluation prospective de la tolérance cardiovasculaire (CV) à partir des résultats poolés de trois études randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus comparateur actif, que sont les études MEDAL, EDGE et EDGE II.

L'étude MEDAL était une étude ayant comme critère d'évaluation le suivi de la sécurité CV, menée chez 17 804 patients atteints d'arthrose et 5700 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par l'étoricoxib 60 mg (arthrose) ou 90 mg (arthrose et PR), ou le diclofénac 150 mg par jour sur une période moyenne de 20,3 mois (maximum 42,3 mois, médiane 21,3 mois). Dans cette étude, seuls les événements indésirables graves et les arrêts de traitement pour événements indésirables étaient rapportés.

Les études EDGE et EDGE II ont comparé la tolérance gastro-intestinale de l'étoricoxib à celle du diclofénac. L'étude EDGE a inclus 7111 patients atteints d'arthrose traités par une dose de 90 mg par jour d'étoricoxib (1,5 fois la dose recommandée dans l'arthrose) ou 150 mg par jour de diclofénac pendant une période moyenne de 9,1 mois (maximum 16,6 mois, médiane 11,4 mois). L'étude EDGE II a inclus 4086 patients atteints de PR traités par l'étoricoxib 90 mg par jour ou par le diclofénac 150 mg par jour pendant une période moyenne de 19,2 mois (maximum 33,1 mois, médiane 24 mois).

Dans le programme MEDAL, 34 701 patients atteints d'arthrose ou de PR ont été traités pendant une période moyenne de 17,9 mois (maximum 42,3 mois, médiane 16,3 mois), avec environ 12 800 patients traités pendant plus de 24 mois. Les patients inclus dans le programme présentaient à l'inclusion de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires et gastro-intestinaux. Les patients avec un infarctus du myocarde récent, un pontage aortocoronarien ou une intervention coronaire percutanée au cours des 6 mois précédant l'inclusion étaient exclus. L'utilisation de médicaments gastroprotecteurs et d'aspirine à faible dose était autorisée pendant les études.

*Sécurité d'emploi globale :*

Il n'y a pas eu de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac en ce qui concerne le taux d'événements cardiovasculaires thrombotiques. Les événements indésirables cardiorénaux ont été observés plus fréquemment avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac, et cet effet était dose-dépendant (voir les résultats spécifiques ci-après). Les événements indésirables gastro-intestinaux et hépatiques ont été observés avec une fréquence significativement plus élevée avec le diclofénac qu'avec l'étoricoxib. L'incidence des événements indésirables dans les études EDGE et EDGE II et des événements indésirables considérés comme graves ou ayant entraîné une sortie de l'étude MEDAL était plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac.

*Résultats de sécurité cardiovasculaire :*

Le taux d'événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques objectivés (comprenant les événements indésirables cardiaques, vasculaires cérébraux et vasculaires périphériques) a été comparable entre l'étoricoxib et le diclofénac ; les données sont résumées dans le tableau ci-après. Il n'y a eu aucune différence statistiquement significative concernant les taux d'événements thrombotiques entre l'étoricoxib et le diclofénac dans tous les sous-groupes analysés, y compris les différentes catégories de patients en fonction du risque cardiovasculaire initial. Le risque relatif d'événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques objectivés a été similaire entre l'étoricoxib 60 mg ou 90 mg et le diclofénac 150 mg pris séparément.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tableau 1 : Taux des événements CV thrombotiques objectivés (programme MEDAL) | | | |
|  | Étoricoxib (N = 16 819) 25 836 patients-années | Diclofénac (N = 16 483) 24 766 patients-années | Comparaison entre traitements |
| Taux\* (IC à 95 %) | Taux\* (IC à 95 %) | Risque relatif (IC à 95 %) |
| Événements indésirables graves cardiovasculaires thrombotiques objectivés : | | | |
| Per protocole | 1,24 (1,11 ; 1,38) | 1,30 (1,17 ; 1,45) | 0,95 (0,81 ; 1,11) |
| En intention de traiter | 1,25 (1,14 ; 1,36) | 1,19 (1,08 ; 1,30) | 1,05 (0,93 ; 1,19) |
| Événements cardiaques objectivés : | | | |
| Per protocole | 0,71 (0,61 ; 0,82) | 0,78 (0,68 ; 0,90) | 0,90 (0,74 ; 1,10) |
| En intention de traiter | 0,69 (0,61 ; 0,78) | 0,70 (0,62 ; 0,79) | 0,99 (0,84 ; 1,17) |
| Événements vasculaires cérébraux objectivés : | | | |
| Per protocole | 0,34 (0,28 ; 0,42) | 0,32 (0,25 ; 0,40) | 1,08 (0,80 ; 1,46) |
| En intention de traiter | 0,33 (0,28 ; 0,39) | 0,29 (0,24 ; 0,35) | 1,12 (0,87 ; 1,44) |
| Événements vasculaires périphériques objectivés : | | | |
| Per protocole | 0,20 (0,15 ; 0,27) | 0,22 (0,17 ; 0,29) | 0,92 (0,63 ; 1,35) |
| En intention de traiter | 0,24 (0,20 ; 0,30) | 0,23 (0,18 ; 0,28) | 1,08 (0,81 ; 1,44) |
| \*  Événements pour 100 patients-années. IC = intervalle de confiance. N = nombre total de patients inclus dans l'analyse per protocole. Per protocole : tout événement survenu pendant le traitement ou dans les 14 jours suivant l'arrêt de celui-ci (ont été exclus les patients qui ont pris moins de 75 % du traitement à l'étude ou qui ont pris des AINS non prévus dans le protocole pendant plus de 10 % du temps). En intention de traiter : tous les événements objectivés jusqu'à la fin de l'étude (y compris les patients potentiellement exposés à des interventions non prévues dans l'étude suite à un arrêt du traitement). Nombre total de patients randomisés, n = 17 412 dans le groupe étoricoxib et 17 289 dans le groupe diclofénac. | | | |

La mortalité CV, ainsi que la mortalité globale, ont été similaires entre les groupes de traitement par l'étoricoxib et par le diclofénac.

*Événements cardiorénaux :*

Environ 50 % des patients inclus dans l'étude MEDAL avaient un antécédent d'hypertension artérielle à l'inclusion. Au cours de l'étude, l'incidence des arrêts de traitement en raison d'événements indésirables dus à une hypertension artérielle a été statistiquement significativement plus élevée avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac. 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 oedème 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'oedème 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.

*Résultats de tolérance gastro-intestinale du programme MEDAL :*

Un taux significativement plus faible d'arrêts de traitement pour événement indésirable gastro-intestinal (par exemple, dyspepsie, douleurs abdominales, ulcère) a été observé avec l'étoricoxib comparé au diclofénac dans chacune des trois études composant le programme MEDAL. Les taux d'arrêts de traitement en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux pour 100 patients-années sur la période totale de l'étude ont été les suivants : 3,23 pour l'étoricoxib et 4,96 pour le diclofénac dans l'étude MEDAL ; 9,12 pour l'étoricoxib et 12,28 pour le diclofénac dans l'étude EDGE ; et 3,71 pour l'étoricoxib et 4,81 pour le diclofénac dans l'étude EDGE II.

*Résultats de sécurité gastro-intestinale du programme MEDAL :*

L'ensemble des événements digestifs hauts ont été définis comme les perforations, les ulcères et les saignements. Le sous-groupe de l'ensemble des événements digestifs hauts considérés comme compliqués ont inclus les perforations, les obstructions et les saignements compliqués ; le sous-groupe des événements digestifs hauts considérés comme non compliqués ont inclus les saignements non compliqués et les ulcères non compliqués. Un taux significativement moins élevé d'événements digestifs hauts globaux a été observé avec l'étoricoxib comparé au diclofénac. Il n'y a pas eu de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac concernant le taux d'événements compliqués. Pour le sous-groupe des événements digestifs hauts hémorragiques (association des événements compliqués et non compliqués), il n'y a pas eu de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac. Chez les patients prenant de façon concomitante de l'aspirine à faible dose (approximativement 33 % des patients), le bénéfice de l'étoricoxib sur les événements digestifs hauts comparé au diclofénac n'était pas statistiquement significatif.

Les taux pour 100 patients-années d'événements indésirables digestifs hauts objectivés compliqués et non compliqués (perforations, ulcères et saignement : PUS) ont été de 0,67 (IC à 95 % 0,57 ; 0,77) avec l'étoricoxib et 0,97 (IC à 95 % 0,85 ; 1,10) avec le diclofénac, soit un risque relatif de 0,69 (IC à 95 % 0,57 ; 0,83).

Les taux d'événements digestifs hauts objectivés chez les patients âgés ont été évalués et la réduction la plus importante a été observée chez les patients de 75 ans et plus (respectivement 1,35 [IC à 95 % 0,94 ; 1,87] versus 2,78 [IC à 95 % 2,14 ; 3,56] événements pour 100 patients-années avec l'étoricoxib et le diclofénac).

Les taux des événements indésirables digestifs bas objectivés (perforations de l'intestin grêle ou du côlon, obstructions ou hémorragies : POS) n'ont pas été significativement différents entre l'étoricoxib et le diclofénac.

*Résultats de sécurité hépatique du programme MEDAL :*

En ce qui concerne les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables hépatiques, l'étoricoxib a été associé à un taux statistiquement significativement plus faible que le diclofénac. Dans le programme MEDAL, 0,3 % des patients sous étoricoxib et 2,7 % des patients sous diclofénac ont arrêté le traitement en raison d'événements indésirables hépatiques. Le taux pour 100 patients-années a été de 0,22 pour l'étoricoxib et de 1,84 pour le diclofénac (valeur de p < 0,001 pour l'étoricoxib versus le diclofénac). Cependant, la plupart des événements indésirables hépatiques dans le programme MEDAL n'étaient pas graves.

*Données supplémentaires de tolérance cardiovasculaire thrombotique :*

Dans les études cliniques, à l'exception des études du programme MEDAL, environ 3100 patients ont été traités par l'étoricoxib à une posologie >= 60 mg par jour, pendant 12 semaines ou plus. Aucune différence notable n'a été observée dans l'incidence des événements cardiovasculaires thrombotiques graves objectivés entre les patients recevant de l'étoricoxib à une posologie >= 60 mg, un placebo, ou des AINS autres que le naproxène. Cependant, l'incidence de ces événements a été plus élevée chez les patients recevant l'étoricoxib que chez ceux recevant le naproxène 500 mg deux fois par jour. La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une conséquence clinique chez des patients ayant un risque de réactions thromboemboliques. Les inhibiteurs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent possiblement endothéliale) sans altérer le thromboxane plaquettaire. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

*Données supplémentaires de sécurité gastro-intestinale :*

Au cours de deux études endoscopiques en double aveugle d'une durée de 12 semaines, l'incidence cumulée des ulcères gastro-duodénaux a été significativement plus faible chez les patients traités par étoricoxib 120 mg une fois par jour, que chez les patients traités soit par naproxène 500 mg deux fois par jour, soit par ibuprofène 800 mg trois fois par jour. L'incidence des ulcères a été plus élevée sous étoricoxib que sous placebo.

*Étude de la fonction rénale chez le sujet âgé :*

Une étude randomisée, en double-aveugle, contre placebo, en groupes parallèles, a évalué les effets d'un traitement de 15 jours d'étoricoxib (90 mg), de célécoxib (200 mg 2 fois par jour), de naproxène (500 mg 2 fois par jour) et d'un placebo sur l'excrétion urinaire du sodium, la pression artérielle, ainsi que sur d'autres paramètres de la fonction rénale. Cette étude a été faite chez des sujets de 60 à 85 ans, placés sous un régime apportant 200 mEq par jour de sodium. L'étoricoxib, le célécoxib, et le naproxène ont eu des effets similaires sur l'excrétion urinaire du sodium pendant les 2 semaines de traitement. Une augmentation de la pression artérielle systolique a été observée avec tous les comparateurs actifs par rapport au placebo ; cependant l'étoricoxib a été associé à une augmentation statistiquement significative le 14e jour par rapport au célécoxib et au naproxène (variation moyenne de la pression artérielle systolique par rapport à la valeur initiale : étoricoxib 7,7 mmHg, célécoxib 2,4 mmHg, naproxène 3,6 mmHg).