

INFORME ESTÀNDARD

ETORICOXIB

Nom comercial: Arcoxia®	Laboratori fabricant: MSD
Composició: Etoricoxib 60 mg, 90 mg i 120 mg	Fàrmacs comparadors: Ibuprofèn, naproxèn i diclofenac
Qualificació del CANM: No suposa un avenç terapèutic	Data de revisió: maig de 2006

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DE L'ETORICOXIB

1. Indicacions aprovades

Alleujament simptomàtic de l'artrosi, l'artritis reumatoide, el dolor i els signes d'inflamació associats a l'artritis gotosa aguda.

2. Mecanisme d'acció

Antiinflamatori no esteroïdal inhibidor altament selectiu de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Produeix una inhibició dosiddependent de la COX-2 sense inhibir la COX-1 en dosis de fins a 150 mg al dia. No inhibeix la síntesi gàstrica de prostaglandines i no té efecte sobre la funció plaquetària.

3. Dades farmacocinètiques

S'absorbeix bé per via oral, la biodisponibilitat absoluta és de prop del 100 %. La concentració plasmàtica màxima (C_{màx}) s'arriba en una hora aproximadament en dejú (T_{màx}). Presenta una farmacocinètica lineal en el rang de dosi clínica. Presenta una semivida de 22 hores.

Quan s'administra amb un menjar ric en greixos, s'afecta l'índex d'absorció, reduint un 36 % la C_{màx} i augmentant la T_{màx} a 2 hores. Aquestes dades van ser considerades clínicament irrellevants; en els assajos clínics es va administrar l'etoricoxib sense tenir en consideració la ingesta d'aliment.

Un 92 % s'uneix a proteïnes plasmàtiques. El volum de distribució en estat d'equilibri és de 120 litres. En animals d'experimentació travessa la placenta i la barrera hematoencefàlica.

Etoricoxib és intensament metabolitzat i eliminat, majoritàriament, per via renal (70 % en orina i 20 % en femtes), de manera que < 2 % es recupera en orina com a fàrmac original. S'han identificat cinc metabòlits en l'home, sense activitat o dèbilment actius. La principal via metabòlica és la catalitzada pels enzims del CYP.

4. Posologia i forma d'administració

S'administra per via oral i pot prendre's amb o sense aliments. L'aparició de l'efecte pot ser més ràpida si s'administra sense aliments i s'ha de tenir en compte quan es necessita un alleujament simptomàtic ràpid.

La dosi recomanada en artrosi és de 60 mg una vegada al dia, en artritis reumatoide 90 mg una vegada al dia i en artritis gotosa aguda 120 mg una vegada al dia. La dosi de 120 mg, només ha d'utilitzar-se durant el període simptomàtic, en els assajos clínics es va administrar durant 8 dies.

Dosis més grans a les recomanades per a cada indicació no han demostrat eficàcia addicional o no han estat estudiades. Per tant, la dosi per a cada indicació és la dosi màxima recomanada.

5. Dades d'eficàcia

En artrosi s'han fet 3 assajos clínics en què l'etoricoxib, en dosis de 30 mg i 60 mg diaris, es comparava a placebo i a altres antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) a curt termini (6 setmanes i 12 setmanes). Es van utilitzar diferents variables principals: canvi en la subescala *Western Ontario McMaster osteoarthritis index* (WOMAC) de dolor (EVA), subescala WOMAC de funcionalitat i valoració global de la malaltia pel pacient. Tant etoricoxib com els altres comparadors actius (diclofenac, 150 mg, diaris; ibuprofèn, 2.400 mg, diaris; i naproxèn, 1.000 mg, diaris) van ser superiors a placebo. Les comparacions indirectes entre els tractaments actius tampoc van mostrar diferències d'eficàcia entre ells⁴⁻⁶.

En artritis reumatoide hi ha dos assajos clínics d'idèntic disseny en què es comparen etoricoxib (90 mg diaris) a placebo i naproxèn (1.000 mg diaris) durant 12 setmanes. Les variables principals van ser la valoració global de la malaltia, pel pacient i pel metge, així com el recompte d'articulacions doloroses i inflamades. En un dels assajos⁷, etoricoxib va ser estadísticament superior a naproxèn per comparació indirecta, mentre en l'altre⁸ no van haver-hi diferències entre els dos tractaments; en els dos assajos els fàrmacs actius van ser superiors a placebo⁷⁻⁸.

En la tercera indicació, artritis gotosa aguda, també hi ha dos assajos clínics de disseny semblant que comparen etoricoxib (120 mg diaris) amb indometacina (50 mg, cada 8 hores) durant una setmana. El pacient valorava el dolor en una escala de 5 categories i no es van observar diferències entre els dos AINE⁹⁻¹⁰.

S'han identificat uns altres dos estudis, un de recerca de dosis³ i un altre de lumbàlgia¹¹.

6. Dades de seguretat

En un assaig clínic en 742 pacients amb artrosi o artritis reumatoide es van comparar 120 mg diaris d'etoricoxib amb naproxèn (1.000 mg, diaris) durant 12 setmanes per avaluar la seguretat gastrointestinal. La incidència d'úlceres endoscòpiques > 3 mm amb etoricoxib (7,4 %) va ser superior a placebo (1,4 %) i inferior a naproxèn (25,4 %) ¹². Un altre estudi amb 680 pacients amb artrosi on es compara etoricoxib, 120 mg diaris amb placebo i ibuprofèn (2.400 mg, diaris) va mostrar resultats similars a l'estudi anterior ¹³.

Així mateix, existeix una metaanàlisi de 9 assajos clínics que avalua la utilització de gastroprotectors i els abandonaments per dispèpsia entre etoricoxib en dosis de 30 mg, 60 mg o 90 mg i diclofenac o naproxèn (però no amb ibuprofèn) a on s'obté resultats millors amb l'etoricoxib ¹⁴.

Una altra metaanàlisi que inclou 8 assajos clínics avalua la seguretat renal en forma d'esdeveniments adversos notificats pels investigadors (hipertensió, edemes, augments de creatinina i insuficiències cardíques) entre etoricoxib (60mg, 90 mg i 120 mg) i naproxèn (1.000 mg diaris), ibuprofèn (2.400 mg diaris) i placebo, sense que es trobin diferències destacables entre ells ¹⁵. Malgrat que els resultats són de difícil interpretació s'observa que els augments de la tensió arterial són dosidependents per a l'etoricoxib i superiors en els pacients hipertensos i en les persones més grans de 65 anys ¹⁵.

En estudis no publicats però aportats per la companyia MSD com a material publicitari i de difusió de resultats ¹⁶ es presenten dades en forma de pòster dels estudis EDGE i ACR 2003. L'estudi EDGE "Eficàcia i tolerabilitat digestiva d'etoricoxib en comparació amb diclofenac sòdic en pacients amb artrosi" va incloure més de 7.000 pacients en tractament durant, aproximadament, un any amb etoricoxib o diclofenac. Els abandonaments per hipertensió arterial van ser superiors amb etoricoxib (2,3 % vs. 0,7 %; $p < 0,001$), però els esdeveniments trombòtics van ser similars. L'estudi ACR 2003 "Resum de seguretat cardiovascular associat al Programa de desenvolupament d'etoricoxib" és una anàlisi conjunta dels 12 assajos amb etoricoxib on apareix un increment del risc no significatiu respecte al naproxèn [risc relatiu (RR): 1,70; IC: 95 %; 0,91 - 3,18] i no es va observar respecte a placebo (pocs pacients) i altres AINE.

L'Agència Espanyola del Medicament ha emès notes informatives ¹⁷⁻¹⁸ sobre les resolucions de l'Agència Europea de Medicaments i ha tornat a revisar el risc cardiovascular dels antiinflamatoris inhibidors selectius de la COX-2, actualment disponibles al mercat després de la retirada del rofecoxib. Atès que els assajos clínics mostren un increment del risc d'esdeveniments trombòtics (infart de miocardi i accident vascular cerebral) es decideix contraindicar el seu ús en pacients amb antecedents, tenir especial precaució en pacients amb risc cardiovascular elevat, i recomanar l'ús de les dosis més baixes i durades curtes del tractament amb aquests fàrmacs. També s'adverteix que l'ús concomitant de l'àcid acetilsalicílic (AAS), fins i tot en dosis baixes, incrementa el risc d'úlceres i complicacions gastrointestinals.

Adicionalment, l'etoricoxib s'associa amb un risc més gran d'hipertensió severa respecte a altres AINE clàssics o selectius de la COX-2 i es contraindica el seu ús en pacients hipertensos no controlats i s'adverteix de la necessitat de monitorar la tensió arterial durant el tractament amb etoricoxib.

Reaccions adverses

Són freqüents (>1/100, <1/10) marejos, cefalees, astènia/fatiga, síndrome pseudogripal, trastorns gastrointestinals com ara: dolor abdominal, flatulència, diarrea, pirosi, dispèpsia, molèsties epigàstriques, nàusees, i elevacions de les transaminases.

Entre les infreqüents (>1/1.000, <1/100): infeccions (gastroenteritis, refredat, infecció urinària), visió borrosa, tinnitus, dolor toràcic, proteïnúria, trastorns del metabolisme (augment o descens de la gana, augment de pes, edemes i retenció de líquids), trastorns psiquiàtrics (ansietat, depressió, disminució de l'agudesament mental), trastorns del sistema nerviós (insomni, somnolència, parestèsia/hipostèsia, disgèusia), trastorns cardíacs (insuficiència cardíaca, canvis en ECG), trastorns vasculars (rubefacció, hipertensió), trastorns respiratoris (tos, dispnea, epistaxi), trastorns de la pell (equimosi, edema facial, pruriti, erupció) trastorns musculoesquelètics (rampa/espasme muscular, artromiàlgies, rigidesa), trastorns analítics (augment de nitrogen ureic, creatinina fosfo-cinasa, potassi, creatinina sèrica i àcid úric, descensos d'hematòcrit, hemoglobina, leucòcits i plaquetes) i trastorns gastrointestinals (distensió abdominal, reflux àcid, moviments intestinals, restrenyiment, boca seca, úlcera gastroduodenal, síndrome de colòn irritable, esofagitis, úlcera bucal i vòmits).

Entre les reaccions adverses rares i molt rares (<1/1.000) es troben hipersensibilitat al fàrmac, infart de miocardi, perforació i hemorràgia gastrointestinal, nefrotoxicitat (nefritis intersticial, síndrome nefròtica i insuficiència renal), hepatotoxicitat (insuficiència hepàtica i icterícia) i reaccions adverses cutànies i mucoses greus.

Contraindicacions i precaucions

Etoricoxib està contraindicat en:

- Pacients amb hipersensibilitat al fàrmac o als excipients
- Pacients amb úlcera pèptica activa o hemorràgia gastrointestinal activa
- Pacients amb disfunció hepàtica greu (Child-Pugh >9)
- Pacients amb aclariment de creatinina <30 ml/min
- Pacients que hagin presentat asma, rinitis aguda, pòlips nasals, edema angioneuròtic o urticària després de l'administració d'AAS o altres AINE
- Embaràs i lactància
- Infants i adolescents menors de 16 anys
- Pacients amb malaltia intestinal inflamatòria
- Pacients amb cardiopatia isquèmica establerta, malaltia vascular cerebral, arteriopatia perifèrica i insuficiència cardíaca congestiva (NYHA II-IV).

Atès que el risc cardiovascular pot augmentar amb la durada del tractament i amb dosis altes, cal utilitzar la dosi efectiva més baixa, i fer-ho durant el menor temps possible.

En els pacients amb factors de risc rellevants per l'aparició d'esdeveniments cardiovasculars (per exemple hipertensió, hiperlipèmia, diabetis *mellitus*, o hàbit tabàquic) o en pacients amb malaltia arterial perifèrica, només podran rebre tractament després d'una acurada valoració.

Etoricoxib pot associar-se amb efectes sobre la pressió arterial més freqüents i intensos que altres inhibidors de la COX-2 i AINE, especialment en dosis altes. Per tant, es recomana un monitoratge acurat de la pressió arterial.

No s'ha d'iniciar el tractament amb etoricoxib en els pacients en què la hipertensió no estigui controlada.

Interaccions amb aliments i medicaments

Interaccions farmacodinàmiques:

- Anticoagulants orals: l'administració d'etoricoxib 120 mg, augmenta un 13 % l'índex de temps de protrombina (INR) en pacients tractats amb warfarina. Ha de monitorar-se minuciosament quan s'iniciï tractament amb etoricoxib o quan es modifiqui la dosi.
- Diürètics i IECA: L'etoricoxib pot reduir el seu efecte antihipertensiu. En pacients amb funció renal compromesa (deshidratats, ancians...) l'administració conjunta amb un IECA pot ocasionar un major deteriorament de la funció renal, generalment reversible.
- AAS: etoricoxib 120 mg no va presentar cap efecte sobre l'activitat antiplaquetària de l'AAS (81 mg al dia) en voluntaris sans. Pot utilitzar-se concomitantment amb AAS en dosis baixes en la profilaxi cardiovascular. No obstant això, la seva administració concomitant pot donar lloc a un índex més gran de complicacions gastrointestinals. No es recomana l'administració concomitant d'etoricoxib amb AAS en dosis altes o amb altres AINE.
- Ciclosporina i tacròlimus: encara que no s'ha estudiat de manera específica per a l'etoricoxib, l'administració conjunta de qualsevol AINE pot augmentar l'efecte nefrotòxic de ciclosporina o tacròlimus. Ha de monitorar-se la funció renal.

Interaccions farmacocinètiques:

Efecte d'etoricoxib sobre la farmacocinètica d'altres fàrmacs:

- Liti. Els AINE disminueixen l'excreció renal de liti i, per tant, n'augmenten els nivells plasmàtics. La dosi de liti ha d'ajustar-se mentre es prengui combinada amb AINE i quan s'interrompi aquesta presa.
- Metotrexat. Dos estudis van investigar els efectes d'etoricoxib 60 mg, 90 mg o 120 mg, una vegada al dia, durant 7 dies en pacients amb artritis reumatoide tractats amb metotrexat 7,5 mg a 20 mg, una vegada a la

setmana. Les dosis de 60 mg i 90 mg no van tenir efecte sobre les concentracions de metotrexat o l'aclarament renal. La dosi de 120 mg va obtenir resultats contradictoris, sense efecte, en un estudi i en l'altre, va produir un increment del 28 % en les concentracions plasmàtiques i una reducció del 13 % en l'aclarament renal de metotrexat. Es recomana el seu monitoratge quan s'administri concomitantment amb etoricoxib.

- Anticonceptius orals. L'administració conjunta d'etoricoxib va augmentar l'àrea sota la corba (0 – 24 h) de l'etinilestradiol en un 50 % a 60 % sense que augmentessin les concentracions de noretisterona. Aquest augment de concentració d'etinilestradiol pot incrementar la incidència d'esdeveniments adversos associats (p.e., tromboembolisme venós en dones de risc).
- Prednisona/prednisolona: etoricoxib no va tenir efectes de rellevància clínica.
- Digoxina: 120 mg d'etoricoxib administrat una vegada al dia, durant 10 dies, a voluntaris sans no va alterar l'àrea sota la corba (0 h – 24 h) o l'eliminació renal de digoxina. Va haver-hi un augment del 33 % en la C_{màx} de digoxina, sense importància en la majoria de pacients. Per això, han de monitorar-se els pacients amb alt risc de toxicitat per digoxina.

Efecte d'etoricoxib sobre fàrmacs metabolitzats per sulfotransferases:

Etoricoxib és un inhibidor de l'activitat de la sulfotransferasa humana, particularment la SULT1E1, i ha demostrat que augmenta les concentracions sèriques d'etinilestradiol. Mentre el coneixement dels efectes de l'esmentada inhibició és limitat, pot ser prudent tenir precaució en administrar concomitantment etoricoxib amb altres fàrmacs metabolitzats per sulfotransferases (p.e., salbutamol oral i minoxidil).

Efecte d'etoricoxib sobre fàrmacs metabolitzats per isoenzims del CYP:

D'acord amb els estudis in vitro, no és probable esperar que etoricoxib inhibeixi els citocroms P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4. En un estudi en voluntaris sans, etoricoxib, 120 mg, diaris, no va alterar l'activitat del CYP3A4 hepàtic.

Efecte d'altres fàrmacs sobre la farmacocinètica d'etoricoxib:

La via principal de metabolisme d'etoricoxib és dependent dels enzims CYP. El CYP3A4 sembla contribuir al seu metabolisme in vivo. Els estudis in vitro indiquen que CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 i CYP2C19 també poden catalitzar la principal via metabòlica, però no s'ha quantificat in vivo.

- Ketoconazole (és un inhibidor potent del CYP3A4), administrat durant 11 dies a voluntaris sans (400 mg una vegada al dia), no va tenir cap efecte clínicament rellevant sobre la farmacocinètica d'una dosi única de 60 mg d'etoricoxib (augment de l'àrea sota la corba del 43 %)
- Rifampicina (potent inductor dels enzims del CYP): l'administració conjunta d'etoricoxib amb rifampicina va produir una disminució del 65 % en les concentracions plasmàtiques d'etoricoxib. Aquesta interacció pot produir la recaiguda dels símptomes i suggerir un augment de la dosi d'etoricoxib, no

obstant això, no s'han estudiat dosis superiors a les esmentades per a cada indicació i, per tant, no es recomanen.

- Antiàcids: no afecten la farmacocinètica d'etoricoxib de manera clínicament rellevant.

Utilització en grups especials

- Embaràs: No es recomana el seu ús en dones que intentin concebre. No es disposa de dades clíniques sobre embarassos exposats a etoricoxib. Els estudis en animals han demostrat toxicitat sobre la reproducció. De la mateixa manera que altres AINE, pot causar inèrcia uterina i tancament prematur del conducte arteriós durant l'últim trimestre. Etoricoxib està contraindicat en tots els trimestres de l'embaràs i si una dona es queda embarassada ha d'interrompre el tractament.
- Lactància: Es desconeix si s'excreta per la llet humana. S'excreta en la llet de rates lactants. Les dones que fan servir etoricoxib no han de lactar.
- Insuficiència renal: No cal ajustar la dosi en pacients amb aclariment de creatinina ≥ 30 ml/min. Està contraindicat en pacients amb aclariment de creatinina < 30 ml/min.
- Insuficiència hepàtica: En pacients amb insuficiència hepàtica lleu (Child-Pugh 5-6) no ha de superar-se la dosi de 60 mg una vegada al dia. En pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh 7-9) no ha de superar-se la dosi de 60 mg cada dos dies. L'experiència clínica és limitada en insuficiència hepàtica moderada i es recomana precaució. No hi ha experiència clínica en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh >9) i el seu ús està contraindicat en aquests pacients.
- Pediatria: està contraindicat en infants i adolescents menors de 16 anys.
- Ancians: la farmacocinètica en persones més grans de 65 anys és similar a la de persones joves.

RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA DE L'ETORICOXIB RESPECTE A IBUPROFÈN, NAPROXÈN I DICLOFENAC

1. Eficàcia

L'eficàcia de l'etoricoxib no és superior als AINE amb els quals s'ha comparat en les tres indicacions sol·licitades (ibuprofèn, diclofenac, naproxèn i indometacina). No s'ha comparat amb altres inhibidors selectius de la COX-2. El seu ús ha de limitar-se a tractaments de curta durada com en els AINE clàssics.

CONCLUSIÓ: EFICÀCIA SIMILAR

2. Seguretat

Els trastorns gastrointestinals són freqüents i reproduïxen el perfil de seguretat d'un AINE clàssic, encara que en estudis endoscòpics presenti menys úlceres (contraïndicat en cas d'úlceres pèptiques o hemorràgia gastrointestinal actives). No coneixem què aporta a l'ús d'un AINE clàssic amb gastroprotecció en els pacients que compleixen criteris per a això.

L'addició d'etoricoxib a tractament amb anticoagulants orals augmenta l'INR i l'administració concomitant d'AAS amb etoricoxib pot donar lloc a un índex d'úlceres gastrointestinals més gran i a altres complicacions.

Respecte a la seguretat cardiovascular no sembla comportar-se de manera diferent d'altres inhibidors selectius de la COX-2, respecte al naproxèn produeix un nombre més gran d'esdeveniments trombòtics.

A més, a diferència dels altres inhibidors selectius de la COX-2 existents al mercat, produeix increments superiors de la tensió arterial i ha d'administrar-se amb una precaució especial en ancians i en persones hipertenses.

CONCLUSIÓ: SEGURETAT INFERIOR

3. Pauta

La pauta, per la seva posologia unitària al dia, podria suposar una comoditat més gran en alguns pacients.

4. Cost

	Dosis	Preu diari
ETORICOXIB	60 mg/dia 90 mg/dia 120 mg/dia	1,74 € totes les dosis
IBUPROFÈN	600 mg/8 h 800 mg/8 h	0,36 € 0,66 €
NAPROXÈN	550 mg/12 h	0,38 €
DICLOFENAC	50 mg/ 8 h 100 mg/12 h (retard)	0,26 € 0,46 €

El preu és molt superior al dels AINE recomanats.

5. Dictamen

NO SUPOSA UN AVENÇ TERAPÈUTIC

El dictamen es basa en què l'eficàcia és similar a la dels AINE que s'utilitzen habitualment i la seguretat, amb les dades disponibles actualment, es considera inferior a la dels AINE clàssics.

6. Bibliografia

1. Fitxa tècnica d'Arcoxia.
2. Cochrane DJ, Jarvis B and Keating GM. Etoricoxib. Drugs 2002; 62: 2.637-2.651.
3. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, et al for the Protocol 007 Study Group. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. Rheumatology 2002; 41: 1.052-1.061.
4. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembock B, Poor G, Beaulieu A, et al. Efficacy and Tolerability Profile of Etoricoxib in Patients with Osteoarthritis: A Randomized, Double-blind, Placebo and Activi-comparator Controlled 12-Week Efficacy Trial. Curr Med Res Opin 2002; 18: 49-58.

5. Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D, et al for the etoricoxib OA study group. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 725-736.
6. Wiesenhuber CW, Boice HA, Ko A, Sheldon A, Murphy FT, Wittmer BA, et al, for the protocol 071 Study Group. Evaluation of the Comparative Efficacy of Etoricoxib and Ibuprofen for Treatment of Patients With Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Maig Clin Proc* 2005; 80: 470-479.
7. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, et al for the Etoricoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. A Randomized, Controlled, Clinical Trial of Etoricoxib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1.623-1.630.
8. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarthy T, Melian A, et al for Etoricoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. A multinational randomised, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Family Practice* 2002; 3: 1-10.
9. Schumacher HR, Boice HA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1.488-1.492.
10. Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londoño J, Pryhuber KG, 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. A Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50: 598-606.
11. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, et al for the Etoricoxib Protocol 042 Study Group. Treatment of Chronic Low Back Pain With Etoricoxib, a New Cyclo-oxygenase-2 Selective Inhibitor: Improvement in Pain and Disability – A Randomized, Placebo-Controlled, 3-Month Trial. *J of Pain* 2003; 4: 307-315.
12. Hunt RH, Harper S, Callegari P, Yu C, Quan H, Evans J, et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 201-210.
13. Hunt RH, Harper S, Watson DJ, Yu C, Quan H, Lee M, et al. The Gastrointestinal Safety of the COX-2 Selective Inhibitor Etoricoxib Assessed by Both Endoscopy and Analysis of Upper Gastrointestinal Events. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1.725 – 1.733.
14. Watson DJ, Bolognese HA, Yu C, Krupa D, Curtis S. Use of gastroprotective agents and discontinuations due to dyspepsia with the selective

cyclooxygenase-2 inhibitor etoricoxib compared with senar-selective NSAIDs. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1.899-1.908.

15. Curtis SP, Ng J, Yu Q, Shingo S, Bergman G, McCormick CL, et al. Renal Effects of Etoricoxib and Comparator Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Controlled Clinical Trials. *Clin Ther* 2004; 26: 70-83.
16. Material publicitari d'Arcoxia®: Pòster de l'assaig EDGE, i pòster ACR 2003.
17. Antiinflamatoris inhibidors selectius de la COX-2 i risc cardiovascular: noves restriccions d'ús. Comunicació sobre riscos de medicaments per a professionals sanitaris, ref. 2005/05, de 18 de febrer de 2005.
18. Antiinflamatoris inhibidors selectius de la COX-2 i risc cardiovascular (actualització de la nota informativa 2005/05). Comunicació sobre riscos de medicaments per a professionals sanitaris, ref. 2005/12, de 29 de juny de 2005.

Referència (autor, any)	Tipus d'estudi i objectiu	Escala de Jadad	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura principals	Resultats (intervalls de confiança/p)	Comentaris
Gottesdiener K, 2002 [3]	Assaig clínic aleatoritzat, doblement cec Objectiu: recerca de dosis	5	Pacients > 40 anys amb artrosi de genoll amb dolor moderat (EVA > 40mm) N = 617 aleatoritzats (952 en període de rentat)	Període de rentat: 3 dies – 15 dies Part I: placebo, etoricoxib 5 mg, 10 mg, 30 mg, 60 mg i 90 mg, durant 6 setmanes Part II: realeatorització a diclofenac 50 mg/8h, etoricoxib 30 mg, 60 mg i 90 mg durant 8 setmanes	- Subescala WOMAC de dolor (EVA) - Valoració del tractament pel pacient (5 categories) - Valoració de la malaltia pel metge (5 categories)	Totes les dosis van ser superiors a placebo en la part I de l'estudi En la part II no es van observar diferències entre els diversos tractaments	La dosi de 60 mg va ser superior a la de 90 mg en la part I. La incidència d'esdeveniments adversos greus i els abandonaments van ser superiors amb 90 mg
ARTROSI							
Leung AT, 2002 [4]	Assaig clínic aleatoritzat, doblement cec Objectiu: eficàcia i seguretat	5	Pacients > 40 anys amb artrosi de genoll o maluc N= 501 aleatoritzats (677 seleccionats en període de rentat) > 90 % consumien AINE prèviament Exclouen entre d'altres: HTA no controlada i antecedents cardiovasculars. No específica, si s'exclou tractament amb AAS	Part I: placebo (n= 56), etoricoxib 60 mg (n= 224) o naproxèn 500 mg/12 h (n= 221), en proporció 1: 4: 4 durant 12 setmanes Part II: continuació amb etoricoxib 60 mg o naproxèn 500 mg/12 h durant 40 setmanes	- Subescala WOMAC de dolor - Subescala WOMAC de funcionalitat (EVA) - Valoració global de la malaltia pel pacient (EVA)	Part I: superioritat enfront de placebo dels dos tractaments actius en les 3 variables principals (p < 0,05) Sense diferències entre etoricoxib i naproxèn per comparació indirecta No aporten dades de la part II	Les molèsties gastrointestinals van ser més freqüents amb naproxèn (33 % vs. 20 %) i la incidència d'HTA va ser superior amb etoricoxib (7,6 % vs. 3,2 %)

Zacher J, 2003 [5]	Assaig clínic aleatoritzat, doblement cec Objectiu: eficàcia i seguretat	5	Pacients > 40 anys amb artrosi de genoll o maluc N = 516 aleatoritzats (656 seleccionats en període de rentat) Exclouen angina, insuficiència cardíaca, DM i HTA no controlades i pacients amb més de 100 mg d'AAS.	Període de rentat: 3 dies – 20 dies Període de tractament: etoricoxib 60 mg/dia (n= 256) o diclofenac 50 mg/ 8 h (n= 260) durant 6 setmanes	- Subescala WOMAC de dolor (EVA)	Sense diferències entre els dos tractaments (IC: 95 %: -3,2 mm a 2,4 mm)	Els efectes adversos cutanis van ser més freqüents amb etoricoxib (3,1% vs. 1,5 %). El diclofenac va presentar més alteracions en enzims hepàtics (7,3 % vs. 2,7 %) sense que motivessin la retirada del tractament
Wiesenhutter CW, 2005 [6]	Assaig clínic aleatoritzat, doblement cec Objectiu: eficàcia i seguretat	4	Pacients > 40 anys amb artrosi de genoll o maluc N = 528 aleatoritzats (862 seleccionats en període de rentat) Permeten AAS fins a 100 mg diaris i gastroprotectors	Període de rentat: 2 setmanes Període de tractament: placebo (n= 104), etoricoxib 30 mg/dia (n= 214) o ibuprofèn 800 mg/8 h (n=210) durant 12 setmanes	- Subescala WOMAC de dolor (EVA) - Subescala WOMAC de funcionalitat (EVA) -Valoració global de la malaltia pel pacient (EVA)	Superioritat dels dos comparadors a placebo (p < 0,001) Sense diferències entre etoricoxib i ibuprofèn per comparació indirecta	La incidència d'HTA i edemes relacionats va ser numèricament superior amb ibuprofèn Es van utilitzar dosis de 30 mg d'etoricoxib
ARTRITIS REUMATOIDE							
Matsumoto AK, 2002 [7]	Assaig clínic aleatoritzat, doblement cec Objectiu: eficàcia i seguretat	3	Pacients >18 anys amb artritis reumatoide i dosis estables de fàrmacs adjuvants N = 816 aleatoritzats (1.147 seleccionats) S'estratifica segons la dosi de corticoides	Fase de rentat Placebo (n=323), etoricoxib 90 mg/dia (n=323) o naproxèn 500 mg/12 h (n= 170) en una proporció 2: 2: 1, durant 12 setmanes	- Valoració de la malaltia pel pacient (EVA) - Valoració de la malaltia pel metge (5 categories) - Nombre d'articulacions doloroses - nombre	Superioritat a placebo de tots dos comparadors en les quatre variables principals. Etoricoxib també va ser superior a naproxèn ss Els resultats d'ACR	El nombre de pèrdues de l'estudi va ser molt elevat, especialment en el grup de placebo (62 %) i naproxèn (45 %), i qüestionen la

			Exclouen angina, insuficiència cardíaca, antecedents cardiovasculars, HTA no controlada Permeten AAS fins a 100 mg.	Fase d'extensió de 52 setmanes: etoricoxib o naproxèn	d'articulacions inflamades També es va avaluar la proporció de pacients que van respondre com la millora en el 20 % d'articulacions i 20 % de millora en 3 de 5 components de l'escala de l'American College of Rheumatology (ACR 20)	20 en els pacients que van completar l'estudi van ser de 32 % amb etoricoxib, 18 % amb naproxèn i 14 % amb placebo. El grup naproxèn es va diferenciar poc de placebo en totes les variables. No presenten resultats de la fase d'extensió	validesa dels resultats Els efectes adversos greus o que van ocasionar la retirada del pacient no van ser diferents entre els dos tractaments i placebo
Collantes E, 2002 [8]	Assaig clínic aleatoritzat, doblement cec Objectiu: eficàcia i seguretat	3	Pacients >18 anys amb artritis reumatoide i necessitat d'AINE en 25 dels 30 dies previs Es permet < 10 mg/dia de prednisona i s'estratifica N = 891 aleatoritzats (1.171 seleccionats) Exclouen angina, insuficiència cardíaca, antecedents cardiovasculars, HTA no controlada. Permeten AAS fins a 100 mg (3 % del total)	Fase de rentat Placebo (n= 357), etoricoxib 90 mg/dia (n= 353) o naproxèn 500 mg/12 h (n= 181) en proporció 2: 2: 1 durant 12 setmanes Fase d'extensió de 40 setmanes	-valoració de la malaltia pel pacient (EVA) -valoració de la malaltia pel metge (5 categories) -nombre d'articulacions doloroses -nombre d'articulacions inflamades També es va avaluar la proporció de pacients que responen, definida com ACR 20	Superioritat ss a placebo de tots dos fàrmacs comparadors en les quatre variables principals. Etoricoxib no es va diferenciar de naproxèn per comparació indirecta Els resultats d'ACR 20 van ser 41 % amb placebo, 59 % amb etoricoxib i 58 % amb naproxèn No presenten resultats de la fase d'extensió	El percentatge de pèrdues de l'assaig va ser del 23 % Va haver-hi un nombre significativament superior de pacients amb EA relacionats amb el fàrmac per a etoricoxib vs. placebo La incidència d'hipertensió va ser superior amb etoricoxib que amb naproxèn (3,4 % vs. 2,8 %)

ARTRITIS GOTOSA AGUDA

Schumacher HR, 2002 [9]	Assaig clínic aleatoritzat, doblement cec Objectiu: eficàcia i seguretat	4	Pacients >18 anys amb gota aguda (inici 48 h prèvies) amb dolor moderat o sever no tractats amb AINE Estratificació pel nombre d'articulacions afectades. N= 150 Es permet al·lopurinol, colquicina ≤ 1,2 mg/dia i AAS ≤ 325 mg/dia	Etoricoxib 120 mg/dia (n= 75) o indometacina 50 mg/8h (n=75) durant 8 dies	La variable principal va ser la valoració del dolor pel pacient (5 categories) entre els dies del 2 a 5	Sense diferències estadísticament significatives entre els dos grups Tampoc es van observar diferències en les variables secundàries de valoració del metge	Els abandonaments per efectes adversos van ser més freqüents amb indometacina (11% vs. 3 %; p= 0,10)
Rubin BR, 2004 [10]	Assaig clínic aleatoritzat, doblement cec Objectiu: eficàcia i seguretat	4	Pacients >18 anys amb gota aguda (inici 48 h prèvies) amb dolor moderat o sever no tractats amb AINE. Estratificació pel nombre d'articulacions afectades. N= 189 Es permet al·lopurinol, colquicina ≤ 1,2 mg/dia i AAS ≤ 325 mg/dia	Etoricoxib 120 mg/dia (n= 103) o indometacina 50 mg/8 h (n=86) durant 8 dies	La variable principal va ser la valoració del dolor pel pacient (Escala Likert, 5 categories) entre els dies del 2 al 5	Sense diferències estadísticament significatives entre els dos grups Tampoc es van observar diferències en les variables secundàries de valoració del pacient o del metge	Existeix un desbalanç de pacients a la inclusió: 103 a etoricoxib i 86 a indometacina Sense diferències en els efectes adversos greus ni en les retirades per efectes adversos
SEGURETAT							
Hunt RH, 2003 [12]	Assaig clínic aleatoritzat, doblement cec	4	Pacients amb artrosi o artritis reumatoide N= 742 Exclouen història d'esdeveniments	Etoricoxib 120 mg/dia (n= 251), naproxèn 500 mg/12h (n= 244) o placebo (n= 247) durant 12 setmanes	Incidència d'úlceres gàstrica o duodenal d'almenys 3 mm de diàmetre a les 6 setmanes i 12 setmanes	En la setmana 12 va ser de 7,4 % amb etoricoxib (diferència front de placebo ss), 25,3 amb naproxèn	La publicació inclou un altre estudi amb ibuprofèn en voluntaris sans sobre la pèrdua

	Objectiu: seguretat gastrointestinal		gastrointestinals i tractament amb fàrmacs antiulcerosos. Permeten corticoides i AAS a dosis baixes			(diferència en els dos grups ss) i 1,4 amb placebo Només van haver-hi diferències significatives en la incidència d'EA relacionades amb els fàrmacs entre naproxèn (37,7 %) i placebo (21,9 %) (p < 0,001)	de sang oculta en femta. Encara que no hi hagi una comparació prefixada, la incidència d'úlceres en el grup etoricoxib a les 12 setmanes va ser estadísticament superior a placebo (>3mm: 7,42 % vs. 1,35 % i > 5 mm, 6,57 % vs. 0,92 %)
Hunt RH, 2003 [13]	Assaig clínic aleatoritzat, doblement cec Objectiu: seguretat gastrointestinal	3	Pacients amb artrosi N=680 Inclou l'ús d'AAS en dosis baixes, història d'úlcera prèvia i la presència d'erosions gastrointestinals basals	Etoricoxib 120 mg/dia (n=221), ibuprofèn 800 mg/8h (n= 226) o placebo (n= 233) durant 12 setmanes	Incidència d'úlcera gàstrica o duodenal d'almenys 3 mm de diàmetre a les 6 setmanes i 12 setmanes	En la setmana 12 va ser de 8 % amb etoricoxib (diferència enfront de placebo ss), 17 % amb ibuprofèn (diferència en els dos grups ss) i 2 % amb placebo	La publicació inclou una metaanàlisi de 10 assajos clínics en totes les indicacions que mostra una incidència d'1,2 esdeveniments GI confirmats per 100 pacients-any amb etoricoxib vs. 3,1 amb la resta d'AINE
Watson DJ, 2004 [14]	Metaanàlisi Objectiu: seguretat		9 assajos clínics en diferents indicacions: artrosi, artritis reumatoide, lumbàlgia	Etoricoxib (60, 90 i 120 mg), diclofenac (50 mg/8h) o naproxèn	Utilització de fàrmacs gastroprotectors i abandonaments per	Van necessitar gastroprotectors 9 per 100 pacients/any amb	Les variables analitzades estaven predefinides en

	gastrointestinal		i espondilitis anquilopoiètica, amb un total de 4.138 pacients	(500 mg/12 h)	dispèpsia	etoricoxib i 13 amb la resta de AINE (p < 0,05). 1,5 per 100 pacients-any van abandonar per símptomes dispèptics amb etoricoxib i 2,7 amb la resta d'AINE (p < 0,05)	els diferents protocols d'estudi
Curtis SP, 2004 [15]	Metaanàlisi Objectiu: seguretat renal		8 assajos clínics de 12 setmanes del desenvolupament clínic de l'etoricoxib en diferents indicacions no agudes: artrosi, artritis reumatoide, lumbàlgia, amb un total de 4.770	Etoricoxib (60 mg, 90 mg i 120 mg), ibuprofèn (800 mg/8h), naproxèn (500 mg/12h) o placebo	Esdeveniments adversos renals notificats per les persones investigades: hipertensió, edema EE II, elevació de creatinina i insuficiència cardíaca	Sense diferències destacables entre grups i no s'observa un increment d'efectes adversos en augmentar la dosi d'etoricoxib	En realitat es tracta de 5 assajos clínics, 3 d'ells tenen 2 fases de tractament i es comptabilitzen dues vegades

WOMAC: *Western Ontario McMaster osteoarthritis index*. Escala de dolor i funcionalitat en fer activitats específiques de la vida diària amb rang de 0 mm a 100 mm (0= cap dolor; 100= extrem).

EVA: escala visual analògica.

EA: efectes adversos.

HTA: Hipertensió arterial

AAS: Àcid acetilsalicílic

DM: *Diabetis mellitus*

ACR: American College of Rheumatology

GI: Gastrointestinal