

**Läkemedel:** Etoricoxib ( Arcoxia)  
**Företag:** Merck Scharp & Dohme BV  
**Godkänt för försäljning:** 2002-07-01  
**Publicerat på Janus webb:** 2003-05-20



**LÄK  
SAK**

### Utlåtande från Läksaks expertgrupp för analgetika och reumatologiska sjukdomar

Expertgruppen har i Kloka listan för 2003 bedömt att coxiber inte uppfyller kraven för rekommenderade preparat. Etoricoxib skiljer sig inte i något väsentligt avseende från tidigare preparat i gruppen och omfattas således av samma bedömning.

## Inget nytt på coxibfronten med Arcoxia

### Sammanfattning

Arcoxia (etoricoxib) skiljer sig från andra cox 2-hämmare genom en ökad selektivitet för cox 2. Publicerade data tyder inte på att detta har någon större betydelse för patienterna.

Effekten av etoricoxib på smärta är jämförbar med naproxen 1000 mg/dygn vid reumatoid artrit (RA), och med naproxen 1000 mg/dygn eller diklofenak 150 mg/d vid artros samt indometacin 150 mg/d vid gikt.

Biverkningsmönstret för etoricoxib liknar i stor utsträckning det för NSAID-preparat. De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala och kardiovaskulära.

Endoskopistudier som räknar kumulativa ulcus tyder på en lägre ulcusrisk för etoricoxib jämfört med maximala doser av naproxen. Långtidsdata på kliniskt relevanta endpoints med avseende på gastrointestinal säkerhetsprofil saknas dock för etoricoxib.

Trots att patienter med kardiovaskulära riskfaktorer exkluderades från etoricoxibstudier noterades fler allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser hos patienter som fick etoricoxib jämfört med naproxen.

För få patienter har studerats under för kort tid för att bedöma risken för relevanta allvarliga biverkningar. Jämförande studier med andra cox 2-hämmare eller NSAID i normaldos vid artros saknas.

### Bakgrund

Etoricoxib är en selektiv hämmare av cyklooxygenas-2, cox 2. Skillnaden mot de övriga cox 2-hämmarna, rofecoxib (Vioxx) och celecoxib (Celebra) är en större selektivitet för cox 2. Selektiviteten för att hämma cox 2 framför cox 1 är 106, vilket kan jämföras med 35 för rofecoxib och 7,6 för celecoxib.

### Farmakokinetik

Etoricoxib absorberas nästan helt. Den maximala plasmakoncentrationen nås efter cirka en timme. Plasmabindningen för etoricoxib är 92 procent.

Metabolismen sker framförallt genom CYP3A4, följt av renal utsöndring. Plasmahalveringstiden är cirka 22 timmar. Mindre än en procent av en dos återfinns i urinen i form av modersubstansen. Fem metaboliter har identifierats hos människa. Den huvudsakliga

metaboliten är 6'-karboxylsylderivatet av etoricoxib som bildas genom ytterligare oxidering av 6'-hydroximetylderivatet. Dessa huvudsakliga metaboliter visar antingen ingen mätbar effekt eller har bara svag aktivitet som cox 2-hämmare. Inga av dessa metaboliter hämmar cox 1.

Farmakokinetiken hos äldre anges vara likvärdig den hos unga personer. Vid måttlig leverinsufficiens fördubblas AUC efter tillförsel av 60 mg etoricoxib. Dosjustering anses inte nödvändigt om kreatininclearance överstiger 30 ml/min. Vid lägre kreatininclearance är etoricoxib kontraindicerat. Peroralt administrerat etoricoxib absorberas väl. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 100 procent.

Tabell 1. I studierna visade jämförbara effekter med de olika behandlingsalternativen			
	60 mg etoricoxib	90 mg etoricoxib	120 mg etoricoxib
Gikt [1]			= indometacin 50 mg x 3
Artros [2,3]	= naproxen 500 mg x 2		
RA [4,5]		= naproxen 500 mg x 2	

## Klinisk prövning

Etoricoxib har studerats i randomiserade och dubbelblinda kliniska prövningar på patienter med gikt [1], artrossmärta [2,3] samt reumatoid artrit [4,5]. Tabell 1 sammanfattar den visade effekten av etoricoxib.

### Gikt

I en icke placebokontrollerad randomiserad multicenterstudie på 142 patienter med akut gikt [1] hade etoricoxib 120 mg en lika god smärthämmande effekt som indometacin 50 mg x 3. I båda grupperna var andelen rapporterade biverkningar hög (46,7 % för etoricoxib mot 60 % för indometacin).

### Artros

En så kallad "dose finding" studie [2] och en studie som jämför effekten av etoricoxib med naproxen [3] har publicerats.

En sex veckors "dose finding" studie på 617 patienter med knäledsartros (cirka 110 patienter per grupp), visade att 5 mg och 10 mg etoricoxib inte var bättre än placebo [2]. Effekten av 30 mg etoricoxib var sämre än 60 mg, vilken i sin tur hade en effekt jämförbar med 90 mg. Olika effektparametrar inkluderande "WOMAC pain scale", "Patient Global Assessment of Response to Therapy (Likert) och Investigator Global Assessment of Disease Status (Likert)" visar en samstämmig bild.

Efter de första sex veckorna vidtog en åtta veckors period som inte visade någon signifikant skillnad mellan patienter som erhöll 30, 60 och 90 mg etoricoxib eller diklofenak 150 mg.

En multinationell 12 veckors studie på 677 patienter med höft eller knäledsartros visade att såväl etoricoxib 60 mg som naproxen 500 mg x 2 och placebo [3] medförde en bättre effekt än placebo med avseende på "WOMAC pain subscale", "WOMAC Physical Function Subscale" och "Patients Global Assessment of Status". Mellan naproxen och etoricoxib förelåg inga skillnader med avseende på effekt.

*Kommentar:* Eftersom normaldoser av NSAID vid artrosbehandling inte är den maximalt tillåtna hade det varit bra att även inkludera dessa doser i studier på artrospatienter.

### **Reumatoid artrit**

Två likartade tolvveckors multicenterstudier på patienter med reumatoid artrit som jämför etoricoxib 90 mg med naproxen 500 mg x 2 och placebo har publicerats.

Studien av Matsumoto [4] inkluderade 816 patienter från USA, medan Collantes studie [5] inkluderade 1171 patienter från 28 länder.

Hjärtfriska patienter med minst sex månaders anamnes på reumatoid artrit som behandlades med NSAID preparat inkluderades om utsättandet av NSAID-preparaten medförde en försämring av symtomen på ledinflammation.

I båda studierna uppnådde patienterna samma grad av smärtlindring med etoricoxib som under behandling med sina NSAID-preparat före studien. Vid jämförelse av resultaten förefaller det som om etoricoxib har en bättre effekt än naproxen i Matsumotostudien, men inte i Collantes studie.

En anledning till att utfallen blev olika kan vara den höga andelen patienter i naproxengruppen i Matsumotostudien som avbröt på grund av otillräcklig effekt (se tabell 2). Dessa patienter rapporterade sannolikt en högre smärtskattning och eftersom redovisning sker enligt "last observation carried forward" förstärks intrycket att etoricoxib ger en bättre effekt än naproxen. Det stora bortfallet medför att resultaten i [4] bör tolkas med förbehåll (se tabell 3).

**Tabell 2. Bortfall i studierna på grund av otillräcklig effekt.**

	Collantes et al [5]	Matsumoto et al [4]
Placebo	25,2 % (90/357)	54,5 % (176/323)
Etoricoxib 90 mg	1,5 % (44/353)	21,7 % (70/323)
Naproxen 1000 mg	10,5 % (19/181)	36,5 % (62/170)

**Tabell 3. Andel patienter som slutförde studierna.**

	Collantes et al [5]	Matsumoto et al [4]
Placebo	67,8 % (242/357)	37,8 % (122/323)
Etoricoxib 90 mg	83,3 % (294/353)	71,2 % (230/323)
Naproxen 1000 mg	83,4 % (151/181)	55,2 % (96 / 170)

Resultaten i Collantesstudien, borde vara mer tillförlitliga än de i Matsumotostudien eftersom andelen patienter i jämförelsegruppen som slutförde behandlingen var högre i den förstnämnda (83 %) än den sistnämnda (55 %). En anledning till skillnaden mellan dessa studier är att den övriga behandlingen mot RA var mera aktiv och antagligen effektivare i studien av Collantes än i studien av Matsumoto (se tabell 4).

**Tabell 4. Andel patienter som även fick annan behandling av RA.**

	Collantes et al	Matsumoto et al
Kortikosteroider	54-59 %	29-34 %
DMARD	81-83 %	68-69 %
Metotrexat	55-62 %	45-50 %

## Biverkningar

I SPC anges följande biverkningar:

### Vanliga biverkningar 1/10 - 1/100

Gastrointestinala rubbningar (t ex buksmärta, flatulens, halsbränna), diarré, dyspepsi, förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, epigastrisk obehagskänsla, illamående, asteni/trötthet, influensaliknande symtom, yrsel, huvudvärk.

### Mindre vanliga biverkningar 1/100 - 1/1 000

Kronisk hjärtsvikt, ospecifika EKG-förändringar; ödem/vätskeretension, dyspné, viktökning, vallning, hypertoni, näsblödning, tinnitus, dimsyn, ångest, depression, nedsatt mental skärpa, förändring av smaken, sömnsvårigheter, parestesi/hypestesi, somnolens, bukspänning, sura uppstötningar, förändrat tarmrörelse-mönster, förstoppning, muntorrhet, gastroduodenalt sår, colon irritabile, esofagit, munsår, kräkningar; gastroenterit, aptitökning eller -minskning, övre luftvägsinfektion, hosta, urinvägsinfektion.

### Biverkningar jämfört med NSAID

De vanligaste biverkningarna av etoricoxib är gastrointestinala och kardiovaskulära. Mönstret skiljer sig inte nämnvärt från övriga coxiber eller NSAID-preparat.

Frekvensen allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser var högre hos patienter som fick etoricoxib (=60 mg) jämfört med dem som fick naproxen 1000 mg/dygn [SPC]. Detta trots att såväl patienter med angina eller hjärtsvikt eller med anamnes på hjärtinfarkt, koronar angioplastik eller koronar bypass inom det senaste året eller stroke/TIA inom de senaste två åren hade exkluderats. Dessutom hade man tillåtit behandling med ASA i doser under 100 mg/dygn.

I en 12 veckors endoskopistudie som anges i SPC medförde etoricoxib 120 mg färre kumulativa duodenal ulcus än ibuprofen 2400 mg/dygn eller naproxen 1000 mg/dygn. Det prediktiva värdet av kumulativa ulcus är oklart. I likhet med de övriga coxiberna har man inte jämfört etoricoxib mot normaldos NSAID som används vid artros.

I SPC anges att en kombinerad analys av åtta kliniska studier på cirka 4 000 patienter med artros, RA eller kronisk ländryggsmärta visade att behandling med etoricoxib (60, 90 eller 120 mg dagligen) medförde en cirka 50 procent riskreduktion av incidensen för följande "endpoints": 1) avbrott på grund av övre GI-symtom, 2) avbrott på grund av någon GI-biverkan, 3) nyinsättning av gastroprotektiva läkemedel och 4) nyinsättning av något GI-läkemedel jämfört med patienter behandlade med 1000 mg naproxen/dygn eller 150 mg diklofenak/dygn.

För att få en uppfattning av omfattningen av dessa "endpoints" krävs en presentation av number needed to treat (NNT). Eftersom NSAID-dosen vid artros är lägre än vid reumatoid artrit borde man analysera dessa två tillstånd för sig.

I studien [2] som studerade patienter med artros förelåg ingen större skillnad mellan etoricoxibgrupperna och placebo med avseende på biverkningar. En patient i diklofenakgruppen hade en allvarlig övre GI-blödning.

Det var lika vanligt att patienter som fått etoricoxib slutade behandlingen i förtid på grund av biverkningar som att patienter som fått diklofenak gjorde det (tabell 5).

**Tabell 5. Bortfall på grund av biverkning**

	Gikt	Artros	Artros	RA	RA	
Studie	Schuhmacher	Gottesdiener fas 1	Gottesdiener fas 2	Leung	Matsumoto	Collantes
Studieduration	8 dagar	6 veckor	8 veckor	12 veckor	12 veckor	12 veckor
Etoricoxib 60 mg		2,7 % (3/112)	2 % (2/102)	2,2 % (5/224)		
Etoricoxib 90 mg		5,4 % (6/112)	4,1 % (6/148)		3,4% (11/323)	2,3 % (8/353)
Etoricoxib 120 mg	2,7 % (2/75)	3,3% (2/60)	4,9% (5/102)			
Indometacin 150 mg	10,7% (8/75)					
Naproxen 500 mg x 2				10,9% (24/221)	4,7 % (8/170)	2,2 % (4/181)
Placebo		3,3 % (2/60)			3,1% (10/323)	1,7 % (6/357)
Diklofenak 150 mg			4,9 %			

**Tabell 6. Andel patienter som utvecklade ödem eller benödem**

Placebo	5 mg etoricoxib	10 mg etoricoxib	60 mg etoricoxib	90 mg etoricoxib
1,7 %	0,9 %	1,8 %	2,7 %	2,7 %

I artrosstudien [3] rapporteras färre studieavbrott på grund av biverkningar i gruppen som behandlades med etoricoxib 60 mg än hos patienter som behandlades med naproxen 500 mg x 2 (se tabell 5). Dessutom förekom färre gastrointestinala symptom under behandling med etoricoxib 60 mg än under behandling med naproxen 500 mg x 2: buksmärta (1,8 % mot 5,4 %), epigastriska besvär (4,9 % mot 8,1 %), halsbränna (4 % mot 8,1 %).

PUB (GI-perforation, ulcus, obstruktion eller blödning) förekom hos 2,3 procent (5/221 patienter) av de med naproxen behandlade patienterna men inte hos någon patient i etoricoxib eller placebogrupperna. Hypertoni var vanligare i gruppen som behandlades med etoricoxib (7,6 %; 17/224) än i naproxengruppen (3,2 %; 7/221).

Skillnaderna i frekvens av biverkningar mellan etoricoxib 90 mg och naproxen 500 mg x 2 i RA studierna [4, 5] var små. I studien av Collantes var avhoppen på grund av biverkningar lika vanliga i etoricoxibgruppen som i naproxengruppen (se tabell 5).

Vid behandling av akut gikt redovisades färre studieavbrott på grund av biverkningar med etoricoxib 120 mg än med indometacin 150 mg [1].

Eftersom allvarliga biverkningar ofta inte upptäcks i små studier kan man utgå ifrån att hela biverkningsspektrat för etoricoxib är ofullständigt känt.

### **Interaktioner**

Hos individer stabiliserade på kronisk warfarinbehandling var tillförsel av 120 mg etoricoxib dagligen förenat med en cirka 13 procentig ökning av protrombintiden International Normalised Ratio (INR). Därför bör patienter som får perorala antikoagulantia kontrolleras noggrant avseende protrombintiden INR, särskilt under de första dagarna då behandling med etoricoxib inleds eller dosen av etoricoxib ändras (SPC).

Koncentrationen av perorala antikonceptionsmedel innehållande etinylöstradiol kan öka under behandling med etoricoxib.

Etoricoxib kan minska renalt clearance av metotrexat med en potentiell risk för dosberoende biverkningar av metotrexat.

### **Graviditetsdata**

Graviditetsdata saknas, men i likhet med de övriga cox 2-hämmare bör detta preparat inte användas av gravida.

### **Varningar och försiktighet**

På grund av prostaglandinernas roll att upprätthålla den glomerulära filtrationen vid hjärtsvikt, njursvikt eller hypertoni, innebär behandling med etoricoxib, i likhet med övriga cox 2-hämmare och NSAID-preparat, att patienter med dessa åkommor löper en ökad risk för försämrad njurfunktion, hypertoni eller hjärtsvikt.

Dehydrerade patienter löper en ökad risk för negativ njurpåverkan och bör inte behandlas med detta preparat. I Fass [7] rekommenderas "lämplig medicinsk övervakning" om etoricoxib ges till patienter med njur-, lever- eller hjärtdysfunktion.

I SPC anges att risken för allvarliga kardiovaskulära händelser var högre för etoricoxib än för naproxen. Detta trots att patienter med risk för kardiovaskulära händelser exkluderades från studierna [6].

### **Prisjämförelse och hälsoekonomi**

#### **Jämförelse med NSAID**

Årskostnaden för behandling av smärta vid artros med etoricoxib är den dubbla jämfört med diklofenak 50 mg x 3 och mer än fyra gånger högre än med normaldoseringen för ibuprofen som är 400 mg x 3.

Årskostnaden för behandling av smärta vid RA är nästan fyra gånger högre för etoricoxib

jämfört med naproxen 500 mg x 2. Med tanke på den ökade risken för kardiovaskulära händelser med etoricoxib är detta anmärkningsvärt.

Även om naproxen 1000 mg kombineras med protonpumpshämmare för profylax av NSAID-ulcus (t ex Lanzo eller Pantoloc), vilket inte torde vara aktuellt för alla patienter, är årskostnaden för Arcoxia cirka 900 kr högre än för denna kombination.

### Jämförelse med övriga cox 2-hämmare

Jämförelser mellan Arcoxia och övriga perorala cox 2-hämmare (Vioxx, Celebra) saknas avseende både effekt och biverkningar. Arcoxia och Vioxx har samma tillverkare (MSD) och samma årskostnad.

Vid behandling av artros är årskostnaden för Arcoxia 60 mg 870 kr högre än Celebra (celecoxib) 200 mg x 1. Vid behandling av RA är årskostnaden med Arcoxia 2 468 kr lägre än med Celebra 200 mg x 2.

#### Fakta om Arcoxia

##### Indikation

Symtomatisk lindring av artros, reumatoid artrit samt smärta och tecken på inflammation vid akut giktartrit.

##### Dosering

Artros: 60 mg x 1

Reumatoid artrit: 90 mg x 1

Akut giktartrit: 120 mg x 1 i högst åtta dagar

##### Behandlingskostnad

Ett års behandling vid artros 3 888 kr

Ett års behandling vid reumatoid artrit 3 888 kr

En veckas behandling vid akut giktartrit 103,50 kr

Carl-Olav Stiller  
Docent

Birgitta Norstedt Wikner  
Specialistläkare

Paul Hjemdahl  
Verksamhetschef

Avd för klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset

### Referenser

1. Schumacher HR, Boice JA, 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;324:1488-92.
2. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002;41:1052-61.
3. 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 active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Curr Med Res Opin.* 2002;18:49-58.
4. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL et al. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1623-30.



5. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarthy T, Melian A et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [SRCTN25142273]. BMC Fam Pract 2002 May 22;3:10
6. Läkemedelsverket. Arcoxia. Summary of Products Characteristics.
7. MSD. Fasstext för Arcoxia 2002-11.

---

**Granskning av nya läkemedel – en ny tjänst på [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)**

På uppdrag av Läksak, redovisar och kommenterar avdelningen för klinisk farmakologi på Karolinska sjukhuset tillgänglig dokumentation för nya läkemedel. Läksaks expertgrupper granskar utredningarna och bedömer läkemedlens kliniska värde. Tjänsten drivs av specialistläkare Birgitta Norstedt Wikner ([birgitta.wikner@ks.se](mailto:birgitta.wikner@ks.se)) i samarbete med redaktionen för Janus webb.