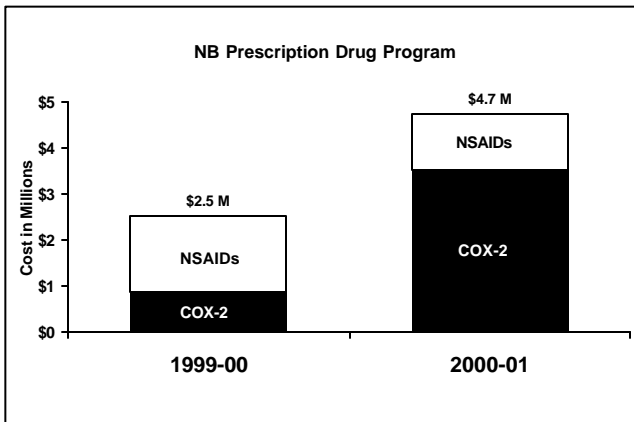


## NSAIDs and COX-2 Inhibitors in the treatment of arthritis

The cost of the combined usage of NSAIDs and COX-2 inhibitors under the NB Prescription Drug Program (NBPDP) has increased 88% in the past year.



COX-2 Inhibitors have been adopted as a first line therapy by many physicians. The efficacy and safety of COX-2 inhibitors compared to conventional NSAIDs may not justify the additional cost.

COX-2 inhibitors offer a theoretical advantage over NSAIDs in terms of adverse effects. But, the clinical experience has shown that COX-2 inhibitors are associated with adverse effects including gastrointestinal effects.

### Place in Therapy

Acetaminophen (up to 1g QID) should be used as first line therapy for most patients with osteoarthritis, if the response is not adequate an NSAID is second line. COX-2 inhibitors are appropriate second line agents when the patient has specific risk factors that preclude NSAID use.

For most patients with rheumatoid arthritis, NSAIDs are first line therapy. In the presence of risk factors that preclude NSAID use, COX-2 inhibitors may be appropriate first line choices. COX-2 inhibitors are not DMARDs.

- **There are no appreciable differences in efficacy between NSAIDs and COX-2 Inhibitors.** There have been numerous studies that have found comparable efficacy between various NSAIDs and between NSAIDs and COX-2 agents.

- **The choice of an appropriate NSAID or COX-2 inhibitor should be based on patient risk factors, adverse effects and cost.**

### Risk of Peptic Ulcer Complications

The baseline risk of hospitalization due to peptic ulcer complications in non-users of NSAIDs is about 0.2% annually. Risk increases with age (patients over 75 have a markedly higher incidence) and is higher in males than females. The use of conventional NSAIDs increases the risk of peptic ulcer complications by about 4 fold (the range is 2 to 8.5 fold depending on the drug and dosage).

- Of the conventional NSAIDs, Ibuprofen is associated with the lowest risk of ulcer complications (Ibuprofen < Diclofenac < Naproxen < Indomethacin).
- The CLASS study compared celecoxib 400mg BID to maximum doses of ibuprofen or diclofenac (with and without low dose ASA). The mean duration of treatment was 4.2 months. The incidence of GI ulcer complications (perforation, bleed, or stenosis) in non-ASA users was lower with celecoxib (0.44%) than with the NSAIDs (1.27%). In ASA users, celecoxib was still better but the difference was not statistically significant.
- The VIGOR study compared rofecoxib 50mg daily to naproxen 500mg BID for a median treatment period of 9 months. The risk of GI bleeding with rofecoxib was 62% lower than with naproxen. The rate of symptomatic ulcers was 1% with rofecoxib and 2.1% with naproxen.
- A meta-analysis of 8 trials found that rofecoxib was associated with an annual incidence of major GI complications (perforation, peptic ulcer or bleed) of 1.3% versus 1.8% with other NSAIDs (n=5,435).
- Two large trials (MELISSA and SELECT) showed meloxicam to have similar (but lower) efficacy compared to diclofenac and piroxicam. Meloxicam had slightly fewer adverse effects but may have been underdosed (7.5mg dose). Studies using meloxicam 15mg daily were associated with an incidence of GI adverse effects of 18.3–23% (similar to conventional NSAIDs).

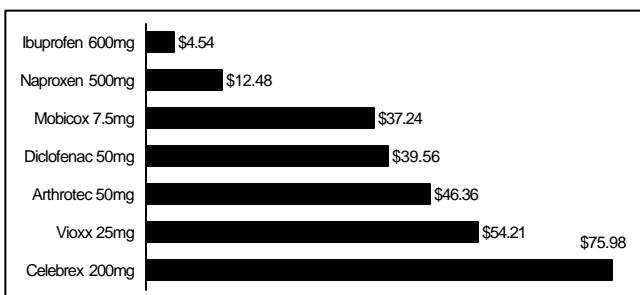
- All of the COX-2 inhibitors have studies assessing the development of endoscopic lesions compared to NSAIDs and placebo. Rofecoxib and celecoxib have shown favourable outcomes. Meloxicam 15mg was associated with endoscopic damage. These studies must be cautiously interpreted because no link between lesions and clinical disorders has been demonstrated.

### **Additional Adverse Effects**

- COX-2 Inhibitors were initially thought to have fewer negative renal effects than NSAIDs. There has not been sufficient research in this area to draw firm conclusions. Recent literature concludes that COX-2 Inhibitors and NSAIDs pose similar risks for renal adverse effects.
- COX-2 Inhibitors do not inhibit platelet activity like NSAIDs. In the VIGOR trial, the incidence of myocardial infarction was higher (0.4%) with rofecoxib than with naproxen (0.1%). There has been considerable debate about this finding. Some argue that naproxen was cardioprotective due to platelet effects. Further research is needed.
- Celecoxib is a benzenesulfonamide derivative and should not be used in patients with sulfonamide allergies.
- Both celecoxib and rofecoxib have been associated with increased INR values when administered concurrently with warfarin. Monitoring is recommended when meloxicam and warfarin are used concurrently.
- COX-2 selectivity alone is not a good predictor of adverse effects.

### **Costs**

The following chart shows the average cost of a prescription for the COX-2 Inhibitors and the more common NSAIDs (Based on NBPDP usage data March to June 2001: professional fees excluded).



- COX-2 Inhibitors need not be used as first line therapy in young healthy individuals.
- The cost of celecoxib increases with dose while rofecoxib 12.5mg and 25mg are the same price.

### **NBPDP Benefit Status**

#### **REGULAR BENEFITS:**

- Arthrotec
- Diclofenac (IR & SR)
- Diflunisal
- Fenoprofen
- Floctafenine
- Flurbiprofen
- Ibuprofen
- Indomethacin
- Ketoprofen (IR & SR)
- Mefenamic acid
- Meloxicam
- Naproxen
- Piroxicam
- Sulindac
- Tiaprofenic acid
- Tolmetin

#### **RESTRICTED BENEFITS:**

- Celecoxib
- Rofecoxib

Beneficiaries < 65 years old	65 years & older
<p><b>Special authorization required</b></p> <p>For the treatment of arthritis in patients who have at least one of the following factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Past history of ulcers</li> <li>• Concurrent warfarin therapy</li> <li>• Concurrent prednisone therapy</li> <li>• Failure with or intolerance to at least two other NSAIDs</li> </ul>	<p>Regular benefits</p>

SA criteria are based on the established patient risk factors for the development of serious complications with NSAIDs. Age over 65 is an additional risk factor for GI adverse effects.

### **References**

Anonymous. COX-2 Roundup. Bandolier. 2000; 75-2.

Anonymous. Rofecoxib: A disappointing NSAID analgesic. Prescrire International. 2000;9(50):166-9.

Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med. 2000;343(21):1520-8.

Brooks P, Emery P, Evans J, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Rheumatology (Oxford). 1999;38(8):779-88.

Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in Osteoarthritis. Br J Rheumatol. 1998;37(9):946-51.

Goldstein J, et al. Celecoxib is associated with a significantly lower incidence of clinically significant upper gastrointestinal (UGI) events in osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) patients as compared to NSAIDs. Gastroenterology. 1999; 116:4:G0758.

Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol. 1998;37(9):937-45.

Kawai S. Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastro-intestinal complications of various non-steroidal anti-inflammatory drugs: a clinical consideration. Inflamm Res. 1998;47 Suppl 2:S102-6.

Kimmy M. Role of endoscopy in nonsteroidal anti-inflammatory drug clinical trials. Am J Med. 1998; 105(5A): 28S-31S.

Langman N, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. JAMA. 1999;282(20): 1929-1933.

Silverstein FE, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA. 2000;284(10):1247-55.

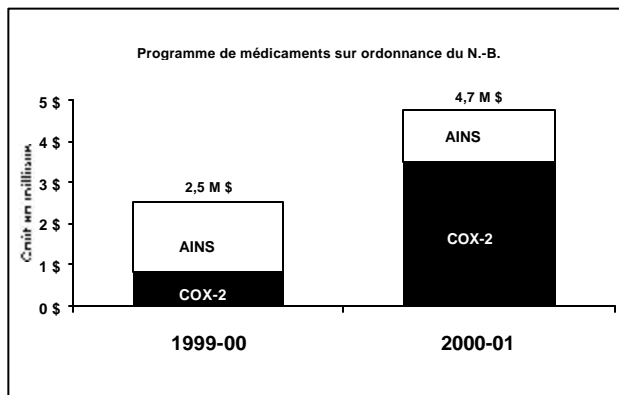
Simon L, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. JAMA. 1999; 282(20):1921-1928.

The clinical effectiveness and cost-effectiveness of celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac (Cox-II Inhibitors) for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. National Institute for Clinical Excellence. 2001. Available: <http://www.nice.org.uk/pdf/coxihtareport.pdf>.

Therapeutics Letter. BC Therapeutics Initiative. 2001:39.

## AINS et inhibiteurs du COX-2 pour le traitement de l'arthrite

Les coûts pour l'usage combiné des AINS et des inhibiteurs du COX-2 sous le programme de médicaments sur ordonnance du N.-B. (PMONB) ont augmenté de 88 % au cours de la dernière année.



Les inhibiteurs du COX-2 ont été adoptés comme traitement de première intention par de nombreux médecins. L'efficacité et la sécurité des inhibiteurs du COX-2 comparativement aux AINS classiques ne justifient peut-être pas le coût supplémentaire.

Les inhibiteurs du COX-2 présentent un avantage théorique sur les AINS en ce qui a trait aux effets indésirables. Les données cliniques démontrent toutefois que les inhibiteurs du COX-2 sont associés aux effets indésirables, notamment aux problèmes gastrointestinaux.

### Rôle dans le traitement

L'acétaminophène (jusqu'à 1 g *QID*) devrait être utilisé comme traitement de première intention pour la plupart des patients atteints d'arthrose. Si la réponse n'est pas adéquate, un AINS est utilisé en deuxième intention. Les inhibiteurs du COX-2 sont pertinents comme agents de deuxième intention lorsque le patient est visé par des facteurs de risque précis empêchant l'utilisation d'AINS.

Pour la plupart des patients atteints d'arthrite rhumatoïde, les AINS constituent un traitement de première intention. En présence de facteurs de risque empêchant l'utilisation d'AINS, les inhibiteurs du COX-2 peuvent constituer un traitement de première intention pertinent. Les inhibiteurs du COX-2 ne sont pas des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

- **Il n'existe aucune différence appréciable de l'efficacité entre les AINS et les inhibiteurs du COX-2.** De

nombreuses études ont démontré que l'efficacité était comparable entre divers AINS et entre les AINS et les agents du COX-2.

- **On devrait donc se pencher sur les facteurs de risque du patient, les effets indésirables et le coût pour choisir l'AINS ou l'inhibiteur du COX-2 pertinent.**

### Risque de complications de l'ulcère gastro-duodéal

Le risque d'hospitalisation de base en raison de complications d'un ulcère gastro-duodéal chez les non-utilisateurs d'AINS est d'environ 0,2 % par année. Le risque augmente selon l'âge (les patients de plus de 75 ans ont une incidence considérablement plus élevée) et il est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. L'utilisation des AINS classiques augmente quatre fois plus le risque de complications d'un ulcère gastro-duodéal (le risque varie entre 2 à 8,5 fois selon le médicament utilisé et la posologie).

- Parmi les AINS classiques, l'ibuprofène est associé au risque le moins élevé de complications d'un ulcère (Ibuprofène < Diclofénac < Naproxen < Indométhacine).
- L'étude CLASS a comparé le celecoxib 400 mg *BID* à des doses maximales d'ibuprofène ou de diclofénac (avec et sans petites doses d'ASA). La durée moyenne du traitement était de 4,2 mois. L'incidence de complications dues à un ulcère gastro-intestinal (perforation, saignement ou sténose) chez les personnes ne prenant pas d'ASA était plus basse chez les utilisateurs de celecoxib (0,44 %) que chez les utilisateurs d'AINS (1,27 %). Chez les personnes prenant de l'ASA, le celecoxib était toujours meilleur mais la différence n'était pas statistiquement significative.
- L'étude VIGOR comparait le rofecoxib, 50 mg par jour, au naproxen, 500 mg *BID*, pour une période moyenne de 9 mois. Le risque de saignements gastro-intestinaux avec le rofecoxib était de 62 % moins élevé qu'avec le naproxen. Le taux d'ulcères symptomatiques avec le rofecoxib était de 1 % et de 2,1 % avec le naproxen.
- Une méta-analyse de huit essais a permis de déterminer que le rofecoxib était associé à une incidence annuelle de complications gastro-intestinales importantes (perforation, ulcère gastro-duodéal ou saignement) de 1,3 % comparativement à 1,8 % avec les autres AINS (n = 5 435).
- Deux essais d'envergure (MELISSA et SELECT) ont démontré que le meloxicam avait une efficacité semblable (mais inférieure) au diclofénac et au piroxicam. Le meloxicam avait légèrement moins d'effets

indésirables mais les doses étaient possiblement moindres (7,5 mg). Les études utilisant le meloxicam 15 mg par jour étaient associées à une incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux dans une proportion de 18,3 à 23 % (semblable aux AINS classiques).

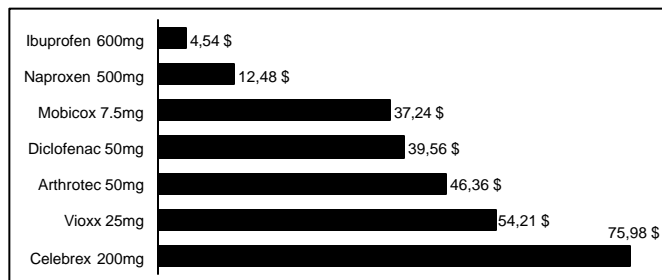
- Des études ont évalué tous les inhibiteurs du COX-2 par rapport au développement des lésions endoscopiques comparativement aux AINS et aux placebos. Le rofecoxib et le celecoxib ont obtenu des résultats favorables. Le meloxicam, 15 mg, a été associé à des dommages endoscopiques. Ces études doivent être interprétées avec circonspection puisque le lien entre les lésions et les troubles cliniques n'a pas été démontré.

### Effets indésirables supplémentaires

- On croyait au début que les inhibiteurs du COX-2 avaient moins d'effets rénaux néfastes que les AINS. Nous n'avons pas effectué suffisamment de recherche à ce sujet pour tirer de telles conclusions. La documentation récente conclut que les inhibiteurs du COX-2 et les AINS posent des risques semblables d'effets rénaux néfastes.
- Les inhibiteurs du COX-2 n'empêchent pas l'activation des plaquettes comme les AINS. Dans les essais VIGOR, l'incidence d'infarctus du myocarde était plus élevée avec le rofecoxib (0,4 %) qu'avec le naproxen (0,1 %). Ces résultats ont fait l'objet de bien des débats. Certains disent que la naproxen agissait comme cardioprotecteur en raison de l'effet des plaquettes. De plus amples recherches sont nécessaires.
- Le celecoxib est un dérivé du benzenesulfonamide qui ne devrait pas être utilisé chez les patients allergiques au sulfonamide.
- Le celecoxib et le rofecoxib ont tous les deux été associés à une augmentation des valeurs INR lorsqu'ils sont administrés en parallèle avec la warfarine. Un contrôle est recommandé lorsque le meloxicam et la warfarine sont utilisés simultanément.
- La sélectivité du COX-2 seulement n'est pas un bon indicateur prévisionnel des effets indésirables.

### Coûts

Le tableau qui suit montre le coût moyen d'une ordonnance pour les inhibiteurs du COX-2 et les AINS les plus courants (selon les données d'utilisation du PMONB, avril à juin 2001: honoraires professionnels exclus).



- Les inhibiteurs du COX-2 ne doivent pas être utilisés comme traitement de première intention chez les jeunes en santé.
- Le coût du celecoxib augmente selon la dose tandis que pour le rofecoxib, le prix est le même pour une dose de 12,5 mg ou de 25 mg.

### État des produits assurés par le PMONB

#### MÉDICAMENTS ASSURÉS HABITUELS :

- Arthrotec
- Diclofénac (IR et SR)
- Diflunisal
- Fénoprophène
- Floctafénine
- Flurbiprofène
- Ibuprofène
- Indométhacine
- Kétoprofène (IR et SR)
- Acide ménémanique
- Meloxicam
- Naproxen
- Piroxicam
- Sulindac
- Acide tiaprofénique
- Tolmétine

#### MÉDICAMENTS RESTREINTS :

- Celecoxib
- Rofecoxib

Bénéficiaires < 65 ans	65 ans et plus
<b>Autorisation spéciale requise</b>	
Pour le traitement de l'arthrite chez les patients visés par au moins un des facteurs suivants :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents d'ulcères</li> <li>• Traitement simultané à la warfarine</li> <li>• Traitement simultané au prednisone</li> <li>• Échec ou intolérance à au moins deux autres AINS</li> </ul>	
Médicaments assurés habituels	

Les critères d'AS sont basés sur les facteurs de risque de développement de complications graves établis pour le patient, avec l'utilisation des AINS. Le fait d'avoir plus de 65 ans est un facteur de risques supplémentaires pour les effets gastro-intestinaux indésirables.

### Références

Anonymous. COX-2 Roundup. Bandolier. 2000; 75-2.

Anonymous. Rofecoxib: A disappointing NSAID analgesic. Prescrire International. 2000;9(50):166-9.

Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med. 2000;343(21):1520-8.

Brooks P, Emery P, Evans J, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Rheumatology (Oxford). 1999;38(8):779-88.

Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in Osteoarthritis. Br J Rheumatol. 1998;37(9):946-51.

Goldstein J, et al. Celecoxib is associated with a significantly lower incidence of clinically significant upper gastrointestinal (UGI) events in osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) patients as compared to NSAIDs. Gastroenterology. 1999; 116:4:G0758.

Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol. 1998;37(9):937-45.

Kawai S. Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastro-intestinal complications of various non-steroidal anti-inflammatory drugs: a clinical consideration. Inflamm Res. 1998;47 Suppl 2:S102-6.

Kimmy M. Role of endoscopy in nonsteroidal anti-inflammatory drug clinical trials. Am J Med. 1998; 105(5A): 28S-31S.

Langman N, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. JAMA. 1999;282(20): 1929-1933.

Silverstein FE, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA. 2000;284(10):1247-55.

Simon L, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. JAMA. 1999; 282(20):1921-1928.

The clinical effectiveness and cost-effectiveness of celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac (Cox-II Inhibitors) for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. National Institute for Clinical Excellence. 2001. Available: <http://www.nice.org.uk/pdf/coxiitreport.pdf>.

Therapeutics Letter. BC Therapeutics Initiative. 2001;39.