

FARMACOVIGILANZA news

4

**Editoriale**

Le segnalazioni spontanee rappresentano ancora oggi il cardine su cui basare un sistema di farmacovigilanza. Certo è necessario incanalare tali informazioni in un database adeguatamente strutturato e atto a raccogliere, classificarle, validarle (controllo di qualità), analizzarle e gestirle. In questo senso il nostro Paese dispone di una rete nazionale, a sua volta confluyente in un database centralizzato, che offre importanti garanzie e costituisce una fonte primaria per indagini di farmacovigilanza. La segnalazione spontanea, come metodo di sorveglianza, presenta alcuni vantaggi rispetto a certe indagini strutturate o a certi studi clinici. Innanzitutto essa ingloba tutti i medicinali commercializzati: vecchi e nuovi, sintetici, biologici ed emoderivati, ospedalieri e di libera vendita, con o senza obbligo di prescrizione; si estende oltre che ai principi attivi anche agli eccipienti, alle piante medicinali e agli omeopatici. È un metodo poco costoso, che poggia sulla libera scelta e sulla coscienza professionale del segnalatore. Coinvolge non solo tutti i medici, come riportato nel decreto recentemente pubblicato (95/2003), ma tutti gli operatori sanitari oltre che, non dimentichiamolo, gli stessi consumatori/pazienti. Un sistema ben strutturato permette poi di fornire un feed-back personalizzato al segnalatore, costituendo una sorta di educazione continua di farmacoterapia. È un metodo che consente un precoce riconoscimento di una nuova reazione avversa (funzione di segnale) ed una tempestiva comunicazione ad una vasta popolazione di medici.

Eppure la segnalazione spontanea da sola non basta a costruire un sistema di farmacovigilanza totalmente affidabile. Il suo principale svantaggio consiste nel non permettere al medico di avere informazioni circa l'incidenza delle reazioni avverse nelle diverse popolazioni esposte ad una certa terapia. Per avere dati sull'incidenza è necessario condurre studi osservazionali che smentiscano o confermino ipotesi prestabilite, di solito derivanti da segnali generatisi "spontaneamente". Non è questa la sede per entrare nei dettagli tecnici di tali studi, ma certamente va ribadito come solo la loro corretta esecuzione possa chiarire il significato di un segnale derivante dal sistema della segnalazione spontanea. In questo numero, dedicato ai FANS, abbiamo voluto portare l'esempio, recentissimo, del nimesulide, per il quale un segnale di farmacovigilanza (aumento della tossicità epatica), generatosi spontaneamente in un determinato contesto, non è stato poi confermato da uno studio osservazionale appositamente condotto. L'autorità regolatoria europea, posta di fronte a una tale discrepanza di risultati, non ha potuto basare la propria decisione al riguardo che sui dati provenienti da uno studio ad hoc. La farmacovigilanza assume dunque un fondamentale ruolo di raccordo tra la farmacoterapia e l'epidemiologia clinica, gettando le basi per una disciplina ancora relativamente poco esplorata ma di grande interesse in sanità pubblica: la farmacoepidemiologia.

Dr. Nello Martini**In questo numero:**

- 2 Studio italiano sull'epatotossicità da nimesulide
- 4 Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da FANS

- 5 Cox-2: vere o false certezze?
- 7 La sperimentazione clinica dei farmaci antinfiammatori ed antireumatici e farmaci per dolori articolari e muscolari

Studio italiano sull'epatotossicità da nimesulide

Sul *British Medical Journal* (BMJ 2003;327:18-22) è stato recentemente pubblicato lo studio epidemiologico, coordinato dal laboratorio di Epidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità, sul rischio di epatotossicità associato all'uso del nimesulide sulla base di dati rilevati nella regione Umbria. Gli autori, in seguito alla decisione della Finlandia di sospendere nel marzo 2002 la com-

mercializzazione del nimesulide per il sospetto di una maggiore frequenza di reazioni epatotossiche e anche in considerazione dell'elevato uso del nimesulide in Italia (circa il 50% del consumo mondiale), hanno ritenuto opportuno approfondire il problema e condurre uno studio di coorte. Si riporta di seguito una sintesi dello studio:

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DELLE PRESCRIZIONI DI FANS NELLA REGIONE UMBRIA (1997 – 2001)

	Nimesulide		Altri FANS		Totale FANS	
Utilizzatori	187.312		341.554		397.537	
Età Mediana	61		62		61	
Rapporto M/F	0,68		0,79		0,79	
N° di prescrizioni (x 1000)	551		1.400		1.951	
N° di confezioni (x 1000)	636		1.857		2.492	
DDD (x 1000)	9.535		24.998		34.533	
N° di prescrizioni per utilizzatore	2,9		2,2		2,4	
N° di confezioni per prescrizione	1,2		1,3		1,2	
<i>Periodo corrente (anni persona)</i>						
Solo un FANS	38.300		84.411		122.711	
Più di un FANS	9.994		18.125		18.125	
Totale	48.294		102.536		140.836	

TABELLA 2. TASSO DI INCIDENZA DI OSPEDALIZZAZIONE PER EPATOPATIA, E RISCHIO PER ETÀ E SESSO PER PERIODO DI ESPOSIZIONE

	Epatopatie				Danno epatico		
	Anni-persona	eventi	rischio (per 100.000 a-p)	Agg RR* (IC 95%)	Eventi	rischio (per 100.000 a-p)	Agg RR* (IC 95%)
<i>Periodo di esposizione</i>							
Corrente	140.836	42	29,8	1,4 (1,0-2,1)	33	23,4	1,4 (0,9-2,1)
Recente	254.467	65	25,5	1,4 (1,0-2,0)	46	18,1	1,3 (0,9-1,9)
Passato	378.433	69	18,2	1	56	14,8	1
<i>Età</i>							
<45	150.849	11	7,3	1	9	6,0	1
45-54	127.284	14	11,0	1,5 (0,7-1,3)	10	7,9	1,3 (0,7-3,3)
55-64	156.046	41	26,3	3,6 (1,9-7,4)	29	18,6	3,1 (1,5-6,6)
65-74	192.993	45	23,3	3,2 (1,6-6,1)	34	17,6	2,9 (1,4-6,1)
>75	146.542	65	44,4	5,7 (3,0-11,0)	53	36,2	5,6 (2,8-11,0)
<i>Sesso</i>							
M	311.531	88	28,2	1,5 (1,2-2,2)	68	21,8	1,7 (1,2-2,3)
F	462.182	88	19,0	1	67	14,5	1

* I rischi associati al tipo di esposizione a FANS sono aggiustati per età e sesso; i rischi associati all'età sono aggiustati per sesso e uso corrente di FANS; i rischi associati al sesso sono aggiustati per età e uso corrente di FANS



Titolo: Studio di coorte sull'epatotossicità associata a nimesulide e ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).
(*Cohort Study of hepatotoxicity associated with Nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs*)

Autori: Giuseppe Traversa¹, Clara Bianchi¹, Roberto Da Cas¹, Iosief Abraha², Francesca Menniti-Ippolito¹, Mauro Venegoni³

¹ Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma,

² Assessorato Regionale alla Sanità, Regione Umbria, Perugia,

³ Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli, Milano

Obiettivi: L'obiettivo specifico dello studio è stato quello di confrontare l'incidenza di epatotossicità acuta associata all'uso di nimesulide con quella associata ad altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Metodi: A partire dall'archivio dei residenti dell'Umbria (circa 835.000 abitanti), sono stati inclusi nella coorte i soggetti con almeno una prescrizione di FANS a carico del SSN nel periodo 1997-2001.

L'esposizione è stata definita come:

– “corrente” per la durata della prescrizione, espressa in DDD (*Defined Daily Doses*) più 14 giorni;

– “recente” per i 90 giorni seguenti la fine del periodo corrente;

– “passata” per i giorni successivi alla fine del periodo recente fino al completamento di 365 giorni dalla data di prescrizione.

Gli eventi in studio sono stati rappresentati dalle ospedalizzazioni per epatite acuta non virale, estratti dall'archivio regionale

delle schede di dimissioni ospedaliere (SDO). Dalla revisione delle cartelle cliniche sono stati recuperati i dati clinici ed esclusi i pazienti affetti da tumori, epatiti croniche, litiasi.

Risultati: Gli utilizzatori di FANS nel periodo considerato sono stati 397.537, per un numero di prescrizioni pari a 551.000 per la nimesulide e a 1.400.000 per gli altri FANS (tabella 1). Gli eventi di ospedalizzazione inclusi nello studio sono stati 176.

Gli utilizzatori che nel periodo considerato hanno ricevuto almeno una prescrizione di un FANS (397.537) corrispondono a più di 770.000 anni persona. L'incidenza nell'uso “corrente” è stata 29,8 per 100.000 anni-persona, con un rischio, controllato per sesso ed età, di 1,4 (IC 95%: 1,0-2,1) rispetto all'uso “passato”. Questo rischio è maggiore nei pazienti più anziani (tabella 2). Per l'esposizione “corrente” a nimesulide, il rischio rispetto agli altri FANS è stato pari a 1,3 (IC 95%: 0,7-2,3); se si limita l'analisi ai casi con danno epatico più serio il rischio diventa 1,7 (IC 95%: 0,9-3,3). L'evoluzione clinica dei pazienti è stata favorevole (tabella 3).

Conclusioni: L'aumento del rischio di epatopatia associato all'esposizione a FANS risulta limitato, così come limitato è l'aumento aggiuntivo del rischio legato all'uso di nimesulide. Nella prescrizione di un FANS il principale rischio da considerare continua ad essere legato alle possibili complicanze gastroduodenali (emorragie/perforazioni).

Sito internet: <http://bmj.com/content/vol327/issue7405/>

TABELLA 3. TASSO DI INCIDENZA DI OSPEDALIZZAZIONE PER EPATOPATIA E RISCHIO TRA UTILIZZATORI CORRENTI DI NIMESULIDE E ALTRI FANS, IN BASE ALLA GRAVITÀ DI EPATOPATIA

	Eventi*	Rischio** (per 100.000 a-p)	Agg RR*** (IC 95%)
<i>Tutti i casi di epatopatie (42 eventi)</i>			
Nimesulide	17	35,2	1,3 (0,7-2,3)
Altri FANS	29	28,3	1
<i>Danni Epatici (33 eventi)</i> <i>2 volte il limite superiore dell'intervallo normale</i>			
Nimesulide	16	33,1	1,7 (0,9-3,3)
Altri FANS	20	19,5	1
<i>Danni epatici di maggiore gravità</i> <i>(28 eventi)</i> <i>5 volte il limite superiore dell'intervallo normale</i>			
Nimesulide	14	29,0	1,9 (1,1-3,8)
Altri FANS	16	15,6	1

* I pazienti che hanno ricevuto sia nimesulide che altri FANS durante il periodo corrente (esposizione mista) sono in entrambi i gruppi

** Gli anni – persona di esposizione a nimesulide e agli altri FANS sono rispettivamente 48.294 e 102.536

*** Il RR è aggiustato per età e sesso

Segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da FANS

Tra il 1 gennaio 2001 e l'agosto 2003 nella Banca Dati di Farmacovigilanza del Ministero della Salute sono state registrate 1.021 segnalazioni di sospetta reazione avversa (ADR) da FANS (categoria ATC M01A) (tabella 1).

L'età mediana dei pazienti è stata pari a 59 anni (1 - 95), con un rapporto donne/uomini pari a 2.

La tabella 2 riassume il numero di segnalazioni per gravità. La maggior parte delle segnalazioni ha avuto un esito positivo.

I principi attivi ritenuti "sospetti" di avere provocato reazioni avverse sono stati in totale 1.234. Nella tabella 3 sono elencati i principi attivi che rappresentano più dell'80% di quelli indicati come sospetti nelle segnalazioni di ADR. Il maggior numero di segnalazioni si registra per nimesulide (18%), celecoxib e rofecoxib (13%), diclofenac (12%).

Dal punto di vista della tipologia dei sospetti eventi avversi segnalati,

TABELLA 1 DISTRIBUZIONE TEMPORALE

Anno	N°	%
2001	400	39
2002	425	42
Primi 8 mesi del 2003	196	19
Totale	1.021	100

TABELLA 2 SEGNALAZIONI PER LIVELLO DI GRAVITÀ

Gravità	N°	%
Gravi	341	33
Non Gravi	283	28
Non Definito	397	39

TABELLA 4 REAZIONI AVVERSE PER CLASSE SISTEMICO ORGANICA (SOC)

SOC	N°	%	% cum	ADR*	N°	%
Alterazioni della cute e annessi	518	32	32	Orticaria	131	8,2
				Esantema eritematoso	93	5,8
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	345	22	54	Dispepsia	47	2,9
				Dolore addominale	44	2,8
Alterazioni delle condizioni generali	155	10	63	Edema della bocca	28	1,8
				Edema	27	1,7
Alterazioni dell'apparato urinario	108	7	70	Edema facciale	50	3,1
				Oliguria	17	1,1
Alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico	90	6	76	Vertigini	29	1,8
				Cefalea	11	0,7
Alterazioni dell'apparato respiratorio	67	4	80	Dispnea	25	1,6
				Edema della laringe	9	0,6
Disordini psichiatrici	53	3	83	Confusione	15	0,9
				Sonnolenza	9	0,6
Alterazioni generali dell'apparato cardiovascolare	51	3	86	Ipertensione	22	1,4
				Edema declive	11	0,7
Alterazioni del fegato e delle vie biliari	45	3	89	Epatite	19	1,2
				Epatite colestatica	5	0,3

* Le ADR sono codificate in base al dizionario OJHO-ART

TABELLA 3 PRINCIPI ATTIVI "SOSPETTI"

PA	N° segnalaz	%	DDD/1.000 ab RES periodo cumulato (medie mensili)*
Nimesulide	218	18	8,8693
Rofecoxib	160	13	6,2286
Celecoxib	155	13	4,5600
Diclofenac	153	12	3,8777
Ketorolac	65	5	0,7588
Ketoprofene	58	5	2,3169
Piroxicam	38	3	2,4389
Naproxen	34	3	1,2078
Ibuprofene	32	3	0,6720
Indometacina	22	2	0,1571
Morniflumato	21	2	0,0005
Aceclofenac	19	2	0,1768
Flurbiprofene	18	1	0,3727
Meloxicam	17	1	0,9084

*Fonte: IMS Health

la situazione è quella illustrata nella tabella 4, dove sono riportate le reazioni avverse che rappresentano il 90% delle reazioni totali. Le ADR, codificate secondo il sistema del World Health Organization- Adverse Reaction Terminology (WHO-ART), sono state identificate e raggruppate per organo o apparato (SOC) coinvolto nella stessa reazione. Per ogni SOC è riportato il numero delle ADR segnalate, la percentuale sul totale delle ADR (1.596) e infine la percentuale cumulativa. Inoltre per ogni SOC sono riportate le due ADR che si sono verificate con maggiore frequenza. Più del 50% delle ADR da FANS è rappresentato da alterazioni della cute e annessi e dell'apparato gastrointestinale.

Coxib: vere o false certezze?

Due sono gli studi clinici fondamentali che hanno esaminato comparativamente la tollerabilità dei due COXIB oggi disponibili in Italia: lo studio CLASS, che ha messo a confronto il celecoxib con ibuprofene e diclofenac, e lo studio VIGOR, che ha comparato rofecoxib con naproxene. Entrambi gli studi, secondo il parere dei ricercatori, hanno dimostrato che questi nuovi COXIB hanno una minore tossicità gastrointestinale rispetto ai FANS non selettivi.

CLASS. Silverstein FA 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;284:1247-55.

Obiettivo. Determinare se il celecoxib, un inibitore specifico della COX-2, è associato ad una inferiore incidenza di eventi avversi, soprattutto a livello gastrointestinale, rispetto ai FANS tradizionali.

Metodi. Sperimentazione controllata randomizzata condotta in doppio cieco con 8.059 pazienti affetti da artrosi o artrite reumatoide, suddivisi in tre gruppi: il primo assumeva celecoxib in dosi di 400 mg 2 volte al giorno; il secondo ibuprofene, 800 mg 3 volte al giorno; il terzo un diclofenac, 75 mg 2 volte al giorno. Per coloro che necessitavano di trattamento antiaggregante, era permesso l'impiego di acido acetilsalicilico in basse dosi.

Risultati. La percentuale di incidenza per anno di perforazione, ostruzione, sanguinamento per celecoxib e FANS non tradizionali è stata rispettivamente pari a 0,75% e 1,4%, con un *trend* a favore del celecoxib, che però non ha raggiunto la significatività statistica.

Conclusioni. Il celecoxib, a dosi maggiori di quelle riportate nelle indicazioni terapeutiche, è stato associato ad un'incidenza inferiore di ulcere sintomatiche e complicazioni da ulcera, nonché altri effetti avversi clinicamente importanti, rispetto ai FANS tradizionali a dosaggi standard.

VIGOR. Bombardier C et al for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1520-8.

Obiettivo. Confrontare la tossicità gastrointestinale di rofecoxib e naproxene in pazienti con artrite reumatoide.

Metodi. 8.076 pazienti con artrite reumatoide ed un'età di almeno 50 anni sono stati assegnati a random a ricevere 50 mg/die di rofecoxib o 500 mg di naproxene due volte al giorno.

Risultati. Sebbene la differenza assoluta tra le percentuali di incidenza per anno di perforazione, ostruzione e sanguinamento (0,6% per rofecoxib e 1,4% per naproxene) sia risultata di modesta entità (0,8% ARR), l'incidenza di eventi cardiovascolari ischemici è stata più elevata nei pazienti trattati con rofecoxib (0,4%) rispetto a quelli trattati con naproxene (0,1%).

Conclusioni. In pazienti affetti da artrite reumatoide, il trattamento con rofecoxib è associato ad un minor numero di eventi avversi per il tratto gastrointestinale superiore rispetto a naproxene, un inibitore non selettivo.

A seguito delle pubblicazioni di CLASS e VIGOR, la Food and Drug Administration (FDA) ha messo in discussione i risultati ottenuti dalle due sperimentazioni (vedi pag. 6). Lo studio CLASS è stato criticato per il mo-

do in cui è stato condotto e ha analizzato i dati. Inoltre, l'obiettivo dello studio, che era quello di dimostrare per il celecoxib una minore gastrolesività rispetto ai FANS tradizionali, è di fatto fallito essendo l'incidenza di ulcere complicate, rivalutate per una durata maggiore ai 6 mesi, analoga nei due trattamenti. Nello studio VIGOR invece, pur dimostrando il rofecoxib una minore incidenza di effetti indesiderati gastroduodenali rispetto al naproxene, si riscontrava un inaspettato ma significativo aumento di gravi eventi trombotici cardiovascolari nei pazienti trattati con il primo.

I risultati di CLASS e VIGOR hanno, quindi, stimolato l'esecuzione di numerosi altri studi volti a chiarire il rapporto beneficio-rischio dei COXIB su due aspetti fondamentali:

- la possibile maggiore tossicità cardiovascolare;
- la minore gastrolesività rispetto ai FANS non selettivi.

Riportiamo di seguito una selezione di studi che tentano di rispondere a questi quesiti.

Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. CMAJ 2002;167:1131-37.

Obiettivo. Questa *review* analizza retrospettivamente i dati sulla sicurezza dei COXIB, sulla base dei risultati a lungo termine (9 mesi invece degli originali 6) dei due studi CLASS e VIGOR riportati dalla FDA.

Metodi. L'autore basa la sua analisi sui dati relativi alla mortalità totale e al numero degli eventi avversi gravi (morte, ricovero ospedaliero, eventi che mettano a rischio la sopravvivenza) e delle complicanze ulcerative verificate nel corso dei due studi.

Risultati. Sebbene il carattere retrospettivo e non sistematico di questa *review* possa limitarne la validità, quello che ne emerge è che tutti i FANS, sia selettivi (COXIB) sia non selettivi, forniscono solo benefici sintomatici modesti rispetto ai placebo, dimostrati, peraltro, soltanto attraverso sperimentazioni a breve termine. Non è, tuttavia, ancora chiaro se, in caso di terapie a lungo termine, i benefici di questa classe di farmaci superino il rischio di eventi avversi. La meta-analisi dei dati relativi agli studi CLASS e VIGOR presentata dalla FDA mostra, in primo luogo, che i COXIB non riducono l'incidenza di ulcere complicate, e che, anziché rivelarsi più sicuri, i COXIB causano maggiore morbilità per eventi avversi di natura cardiaca e trombotica rispetto ai FANS non selettivi.

Conclusioni. L'autore arriva a concludere che, considerato che l'utilizzo a lungo termine di questa classe di farmaci può causare eventi avversi più gravi rispetto a quelli prodotti dai FANS non selettivi, tale uso dovrebbe essere riservato a quei pazienti ritenuti ad alto rischio per complicanze ulcerative.

Ray WA et al. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. Lancet 2002;360:1071-73.

Obiettivo. Alla luce dei risultati di sperimentazioni premarketing e postmarketing sul rofecoxib, che ne hanno messo in discussione la sicurezza cardiovascolare (soprattutto a dosaggi superiori ai 25 mg), è stato confrontato il rischio di infarto acuto del miocardio e di malattie coronariche (CHD, dall'inglese *Coronary Heart Disease*) fatali in pazienti che assumevano rofecoxib o altri FANS tradizionali rispetto a pazienti cui non venivano somministrati questi farmaci. I dati raccolti si riferiscono al periodo compreso tra il gennaio 1999 e il giugno 2001.

Metodi. Sono stati arruolati pazienti di età compresa tra i 50 e gli 84

segue a pag. 8

L'uso dei FANS in Italia

Due farmaci antinfiammatori inibitori selettivi della COX-2, rofecoxib e celecoxib, sono stati autorizzati all'immissione in commercio in Italia rispettivamente a luglio e a settembre 2000 collocandosi rapidamente tra i farmaci antinfiammatori più prescritti in medicina generale.

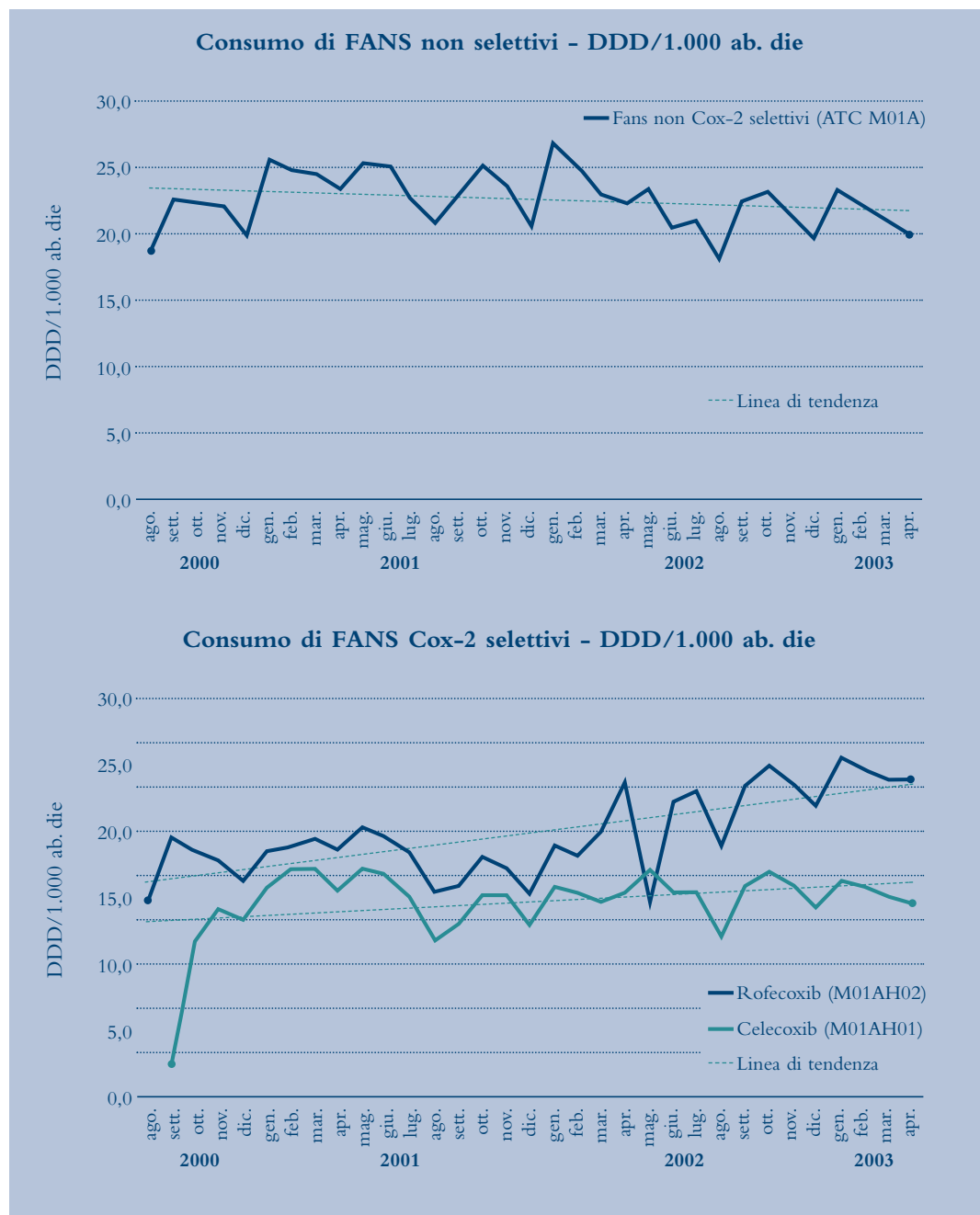
Già nel 2000, a pochi mesi dalla commercializzazione, il livello di prescrizione di questi due nuovi farmaci è stato particolarmente elevato: 2,2 DDD/1000 ab die per rofecoxib e 1,1 per celecoxib.

Nei due anni successivi questo trend è stato confermato.

Nel 2002, essi hanno fatto registrare un aumento della prescrizione del 9,9% rispetto al 2001, rappresentando da soli il 27,5% delle quantità prescritte nell'ambito di questa classe di farmaci, mentre gli altri farmaci antinfiammatori continuavano a evidenziare una flessione della prescrizione (-6,2% delle DDD rispetto all'anno precedente).

Gli studi CLASS e VIGOR, pubblicati nel 2000, hanno dimostrato una minore incidenza di eventi gastrointestinali nei pazienti trattati con anti-Cox2 rispetto a quelli trattati con FANS non selettivi (vedi pag. 5). In Italia, la diffusione dei risultati di questi studi ha determinato un ampio successo commerciale di questi farmaci sin dalla loro comparsa sul mercato. Tuttavia, come approfondito in altra parte di questa newsletter, le revisioni complete di questi studi, pubblicate nel 2001 dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense (1,2), hanno mostrato una diversa interpretazione dei profili di sicurezza dei due farmaci rispetto ai FANS tradizionali. Ciò nonostante, la prescrizione di anti-Cox 2 nel 2001 e 2002 nel nostro Paese è continuata ad aumentare.

Cfr Rapporti Nazionali OsMed del 2000, 2001 e 2002.



Fonte:Elaborazione OsMed

BIBLIOGRAFIA

1. US Food and Drug Administration. Celebrex capsules (celecoxib). NDA 20-998/S-009. 2000. Disponibile al sito internet: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf
2. US Food and Drug Administration. Vioxx gastrointestinal safety. NDA 21-042/S-007. 2000. Disponibile al sito internet: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_03_med.doc



La sperimentazione clinica dei farmaci antinfiammatori ed antireumatici e farmaci per dolori articolari e muscolari

Dati dell'Osservatorio nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia (OsSC)

I dati presentati, ricavati direttamente dal registro delle sperimentazioni cliniche dell'Osservatorio Nazionale, si riferiscono ai protocolli di ricerca inseriti dai Comitati Etici e dagli Sponsor aventi per oggetto i farmaci antinfiammatori ed antireumatici ed i farmaci per dolori articolari e muscolari.

Gli studi riguardanti tutti farmaci inclusi nel sottogruppo terapeutico "M - Sistema muscolo-scheletrico" sono circa il 6% delle sperimentazioni presenti nell'OsSC. Per questa analisi sono stati estratti soltanto i sottogruppi terapeutici "M01 - farmaci antinfiammatori ed antireumatici" ed "M02 - farmaci ad uso topico per dolori articolari e muscolari". Attualmente le ricerche cliniche inserite nell'OsSC sono 80 (tabella 1).

I dati presenti nel registro mostrano che il 75% degli studi sono multicentrici, di cui circa il 40% internazionali.

I protocolli che prevedono studi randomizzati sono circa il 74% del totale delle sperimentazioni in oggetto.

Per quanto riguarda la distribuzione nelle varie fasi, si può evidenziare un trend decrescente nel tempo per la fase III (che rappresenta comunque il 65% del totale delle ricerche) ed un incremento nel 2002 degli studi di bioequivalenza/biodisponibilità e post-marketing (tabella 2).

I principi attivi maggiormente oggetto di sperimentazione clinica sono celecoxib e nimesulide che coprono il 28,8% di tutte le ricerche presenti nel registro. La distribuzione temporale indica che il nimesulide è passato da 6 studi nel 2001 a 2 nel 2002, ambedue di bioequivalenza/biodisponibilità; al contrario, le ricerche su celecoxib sono aumentate da 2 nel 2001 a 5

nel 2002, equamente divise fra fase II, III e IV (tabella 3).

L'area terapeutica oggetto principale degli studi nel triennio 2000-2002 è quella delle malattie dell'apparato muscolo-scheletrico (38%), seguita dalla reumatologia (15%) e dall'oncologia (15%).

Nell'ambito dei soggetti arruolati in queste sperimentazioni non c'è distinzione fra popolazione maschile e femminile. Soltanto il 10% delle ricerche è condotto su volontari sani, la parte restante studia pazienti. Una minima parte degli studi (circa il 5%) si occupa di minori.

Per quanto riguarda gli sponsor, le sperimentazioni supportate da enti no-profit sono soltanto 8 (10%), mentre fra le aziende farmaceutiche le società Merck Sharp & Dohme e Pharmacia & Upjohn sono le più attive in questo settore, detenendo cumulativamente oltre il 30% degli studi (tabella 4).

In Italia, i centri in cui si svolgono le sperimentazioni oggetto di questa analisi sono 223 con la seguente distribuzione territoriale: Nord 48,0%, Centro 26,5%, Sud/Isole 25,6% (tabella 5).

La preponderanza di studi multicentrici fa salire il numero di casi di sperimentazione a 490, coinvolgendo maggiormente la Lombardia (18,2%), la Toscana (12,0%), il Lazio (11,0%) e l'Emilia-Romagna (9,6%). Nel dettaglio le strutture con più casi di sperimentazione in questo settore sono l'ospedale policlinico S. Matteo di Pavia (17), l'azienda ospedaliera Pisana (12), l'Ospedale Sacco di Milano (12) l'Istituto Ortopedico Pini di Milano (12), l'Università Federico II di Napoli (10), l'azienda ospedaliera S. Camillo di Roma (10), l'arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia (9) ed il DIMI dell'ospedale S. Martino di Genova (9).

TABELLA 1. DISTRIBUZIONE TEMPORALE DELLE SPERIMENTAZIONI CLINICHE (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

Anno	Numero di sperimentazioni
prima del 2000	22
2000	16
2001	22
2002	20
Totale	80

TABELLA 2. SPERIMENTAZIONI CLINICHE PER FASE E ANNO (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

Fase	prima del 2000	2000	2001	2002	Totale
Fase III	16	13	15	8	52
Fase II	4	1	5	6	16
Fase IV	2	1	1	3	7
Bioequiv./biodisp.	0	1	1	3	5
Totale	22	16	22	20	80

TABELLA 3. SPERIMENTAZIONI CLINICHE PER PRINCIPIO ATTIVO (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

Principio Attivo	N° di sperim.	%
Celecoxib	12	15,0
Nimesulide	11	13,8
Rofecoxib	6	7,5
Diclofenac	5	6,3
Ibuprofene	4	5,0
Ketoprofene	4	5,0
Lornoxicam	4	5,0
altri principi attivi	17	21,3
principio attivo non specificato	17	21,3
Totale	80	100,0

TABELLA 4. SPERIMENTAZIONI CLINICHE PER SPONSOR (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

Azienda	N° di sperim.	%
Pharmacia Upjohn	13	16,3
Merck Sharp & Dohme	12	15,0
A. Menarini I.F.R.	4	5,0
Alfa Wassermann	4	5,0
Azienda Ospedaliera S. Filippo Neri	3	3,8
Formenti	3	3,8
Novartis Farma	3	3,8
Sigma-Tau	3	3,8
Erekappa Euroterapici	3	3,8
Altri	32	40,0
Totale	80	100,0

TABELLA 5. DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA DEI CENTRI E DEI CASI DI SPERIMENTAZIONE (DATI OsSC FINO AL 31/12/2002)

Area geografica	N° di centri	N° di casi di sperim.
Nord	107	248
Centro	59	144
Sud	57	98
Totale	223	490



anni, che non presentavano un'anamnesi positiva per malattie potenzialmente fatali.

Risultati. È emerso che i pazienti che assumevano rofecoxib ad alti dosaggi presentavano 1,70 (IC 95%: 0,98 – 2,95) possibilità in più di CHD rispetto a coloro che non utilizzavano il farmaco e questa incidenza saliva al 1,93 (IC 95%: 1,09 – 3,42) tra i pazienti che lo assumevano da poco tempo.

Conclusioni. Non vi è stata alcuna evidenza di aumento di rischio per CHD tra i pazienti che assumevano rofecoxib a dosi uguali o inferiori ai 25 mg e tra i pazienti che assumevano altri FANS tradizionali.

Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001;286:954-9.

Obiettivo. Gli autori dello studio hanno cercato di definire gli effetti cardiovascolari degli inibitori selettivi della COX-2 in pazienti non affetti da malattie coronariche per il trattamento di artrite e dolori muscolo-scheletrici.

Metodi. È stata condotta una ricerca su MEDLINE per identificare tutti gli articoli pubblicati in lingua inglese sui COXIB tra il 1998 e il 2001; sono state quindi selezionate le due maggiori sperimentazioni sull'argomento, CLASS e VIGOR, e un altro paio di sperimentazioni di dimensioni più ridotte.

Risultati. Dallo studio VIGOR è emerso che il rischio relativo di manifestare un evento cardiovascolare di tipo trombotico in trattamento con rofecoxib rispetto a naproxene è pari a 2,38 (IC 95%: 1,39 – 4,00). Dallo studio CLASS non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa circa l'incidenza di eventi cardiovascolari tra i pazienti trattati con celecoxib e i pazienti in terapia con altri FANS. Sia nello studio CLASS sia nello studio VIGOR, l'incidenza annuale di infarto miocardico durante il trattamento con COXIB è stata più alta di quella riscontrata nel gruppo di pazienti trattati con placebo all'interno di una meta-analisi condotta in prevenzione primaria: 0,80% con celecoxib e 0,74% con rofecoxib contro lo 0,52% della meta-analisi.

Conclusioni. I dati disponibili suggeriscono di non sottovalutare il rischio di eventi cardiovascolari con i COXIB. Tuttavia, solo la valutazione di ulteriori studi prospettici potrà determinare la reale entità del rischio.

Chan FKL et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. New Engl J Med 2002;347:2104-10.

Obiettivo. Valutare se il trattamento con celecoxib è analogo a quello con diclofenac più omeprazolo per ridurre il rischio di ulcere sanguinanti ricorrenti in pazienti affetti da artrite ad alto rischio di sanguinamento.

Metodi. L'analisi ha incluso 287 pazienti: 144 di essi ricevevano celecoxib a dosi di 200 mg per due volte al giorno e placebo; 143 sono stati sottoposti a trattamento con diclofenac (20 mg due volte al giorno) più omeprazolo (20 mg una volta al giorno).

Risultati. La probabilità di sanguinamento durante i sei mesi di trattamento è stata del 4,9% per i pazienti cui era stato somministrato celecoxib e del 6,4% per i pazienti sottoposti a trattamento con diclofenac più omeprazolo. Eventi avversi di tipo renale, quali ipertensione, edema periferico e insufficienza renale si sono verificati nel 24,3% dei pazienti che ricevevano celecoxib e nel 30,8% dei pazienti sottoposti a trattamento con diclofenac più omeprazolo.

Conclusioni. Tra i pazienti con recente storia di ulcera sanguinante, il trattamento con celecoxib è efficace quanto quello con diclofenac più omeprazolo per quanto riguarda la prevenzione di sanguinamento ricorrente. Effetti tossici di tipo renale sono comuni ad entrambi i gruppi di pazienti ad alto rischio.

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treat-

ment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2002;325:619.

Obiettivo. Determinare efficacia, tollerabilità e sicurezza gastrointestinale del celecoxib nel trattamento di artrosi e artrite reumatoide.

Metodi. È stata condotta una revisione sistematica di 9 sperimentazioni controllate randomizzate ed è stato confrontato il trattamento a 12 settimane di celecoxib con il trattamento con un altro FANS o con placebo.

Risultati. Nei pazienti che assumevano celecoxib, l'incidenza di sospensione del trattamento per eventi avversi gastrointestinali è stata del 46% più bassa rispetto a quella verificata nei pazienti sottoposti a trattamento con altri FANS. L'incidenza di ulcere diagnosticabili tramite endoscopia è stata del 71% più bassa, mentre quella di sintomi di ulcerazioni, perforazioni, sanguinamenti e ostruzioni è stata inferiore del 39%. Dall'analisi di un sottogruppo di pazienti che assumevano regolarmente aspirina a basso dosaggio è risultato che l'incidenza di ulcere era inferiore del 51% nei pazienti sottoposti a trattamento con celecoxib rispetto a quelli che ricevevano anche altri FANS.

Conclusioni. Il celecoxib è efficace quanto i FANS nell'alleviare i sintomi di artrosi e artrite reumatoide e presenta un migliore profilo di sicurezza e tollerabilità gastrointestinale.

Quest'ultima meta-analisi, dal quale non emergono rischi gastrointestinali associati all'uso dei COXIB, prende in considerazione dati registrati in soli tre mesi di trattamento.

Verrico MM et al. Adverse drug events involving COX-2 inhibitors. Ann Pharmacother 2003;37:1203-13.

Obiettivo. Descrivere i tipi e la gravità degli eventi avversi associati all'uso di COXIB (celecoxib e rofecoxib).

Metodi. Sono stati considerati gli ADE (Adverse Drug Events) registrati dal gennaio 1999 al giugno 2002 presso l'ospedale universitario del Pittsburgh Medical Center, relativi sia all'uso di celecoxib e rofecoxib sia a quello di FANS non selettivi.

Risultati. I tipi di reazioni avverse (cardiovascolari, gastrointestinali, renali, allergiche, ematiche e neurologiche) associate ai COXIB sono risultati simili a quelli associati ai FANS non selettivi. Il 42% degli ADE indotti dai COXIB e il 45% di quelli correlati agli altri FANS sono stati classificati come "gravi". Tutti i pazienti sottoposti a terapia con COXIB e il 91% di quelli in terapia con FANS non selettivi presentavano, in partenza, fattori di rischio tali da aumentare le probabilità di andare incontro a ADE.

Conclusioni. La maggior parte degli ADE potrebbero essere prevenuti attraverso una dettagliata anamnesi e una opportuna educazione riguardo l'uso appropriato dei COXIB.

Il profilo della sicurezza a lungo termine dei COXIB appare ancora poco chiaro. Risulta prudente perciò riservarne l'impiego al trattamento di pazienti che sono ad alto rischio di effetti avversi gastrointestinali gravi e che non sono a rischio cardiovascolare elevato. Questo in attesa che studi di grandi dimensioni di confronto tra vari farmaci possano chiarirne il reale rapporto rischio-beneficio.

FARMACOVIGILANZA news



Autorizzazione Tribunale di Brescia n. 4/2003 del 24/01/2003

Direttore editoriale: Nello Martini

Direttore responsabile: Sabrina Smerrieri

Caporedattore: Mauro Boldrini

Redazione: Pasqualino Rossi, Carlo Tomino, Antonio Addis, Laura Sottosanti, Roberta Coppari, Gabriella R.A. Adamo, Linda Pierattini, Valeria Severi, Viviana Colombassi

Editore: Intermedia - Via Cefalonia 24, 25124 Brescia
Via C. Morin 44, 00195 Roma - Tel. 06.3723187
e-mail: farmacovigilanzanews@intermedianews.it

Stampa e spedizione: Grafo Spa, Brescia

