

## FARMACOVIGILANZA news

9



## Editoriale

Il recente ritiro dal mercato mondiale dei farmaci a base di rofecoxib impone una serie di riflessioni che riguardano inevitabilmente tutte le parti coinvolte nel processo di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale: industria farmaceutica, autorità regolatorie, mondo della ricerca, medici prescrittori. In particolare, questa vicenda ha visto giocare un ruolo di primo piano da industria e autorità facendo emergere luci e ombre sui sistemi di controllo e di promozione delle novità terapeutiche.

Il caso rofecoxib non è una novità. Purtroppo si è ripetuto, seppure con alcune differenze, lo scenario al quale avevamo già assistito con la cerivastatina: un'azienda decide improvvisamente di ritirare un proprio prodotto dal commercio per motivi di sicurezza senza concordare con le autorità regolatorie tempi e modi di tale azione. Nel caso cerivastatina si trattava di informazioni sulla sicurezza che provenivano dall'uso corrente e che si riferivano anche a casi fatali, mentre il rofecoxib deve il suo ritiro ai dati preoccupanti, di cui nessuno fatale, di uno studio relativamente piccolo (almeno rispetto all'uso). Tuttavia gli aspetti in comune non mancano, a cominciare dal fatto che entrambe le molecole erano da tempo oggetto di attenzione da parte dei *regulators* internazionali per sospetti circa la loro sicurezza (rabbdomiolisi nel caso della cerivastatina, rischio cardiovascolare, gastrointestinale e cutaneo per quanto riguarda il rofecoxib), senza che questi avessero tuttavia ravvisato l'esistenza di condizioni tali da dover adottare provvedimenti così estremi come quelli intrapresi dalle aziende. È quindi su questo punto che si è incentrato l'attuale dibattito: quanto i produttori dicono di quello che fanno rispetto ai rischi dei farmaci che immettono sul mercato e quanto le autorità regolatorie sono in grado di sapere (per tempo) al fine di prevenire rischi inutili per i pazienti.

Il rischio cardiovascolare del rofecoxib era emerso con lo studio VIGOR, ed è stato oggetto di continua ed attenta valutazione da parte delle autorità regolatorie. A tale proposito l'EMA aveva deciso, con l'appoggio della stessa Commissione Europea, di iniziare una procedura di ulteriore revisione del rischio cardiovascolare dell'intera classe dei coxib.

segue a pagina 2

## In questo numero:

2 Segnalazioni spontanee di reazioni avverse ai coxib

5 L'uso dei coxib in Italia, un trend in crescita

6 Coxib ed effetti cardiovascolari: dalla recente letteratura scientifica

8 Sperimentazioni cliniche con rofecoxib

# Segnalazioni spontanee di reazioni avverse ai coxib

Il 30 settembre la ditta Merck Sharp & Dohme ha annunciato il ritiro volontario dal mercato mondiale dei medicinali a base di rofecoxib (in Italia in commercio con le specialità: Vioxx, Arofexx, Coxixil, Dolcoxx, Dolostop e Miraxx) a causa di un aumentato rischio di eventi cardiovascolari gravi emersi dopo 18 mesi di trattamento. La decisione dell'azienda è basata sui dati emersi dello studio clinico APPROVe (si veda a pag. 6 la descrizione dello studio), condotto negli Stati Uniti e disegnato per valutare l'efficacia di Vioxx sulla prevenzione dei polipi del colon, indicazione terapeutica questa diversa da quelle approvate a livello internazionale.

Nonostante la sicurezza dei coxib sia stata anche di recente oggetto di attenzione da parte delle autorità regolatorie, l'ultimo referral dell'Agenzia Europea dei farmaci (EMA) si è concluso a Novembre 2003<sup>1</sup>, il ritiro dal mercato mondiale del rofecoxib determina l'esigenza di approfondire nuovamente alcuni aspetti di sicurezza per l'intera classe.

I cox-2 inibitori comprendono un gruppo relativamente nuovo di sostanze caratterizzate dalla comune azione farmacologica di inibizione della cicloossigenasi-2.

I coxib sono stati introdotti nella pratica medica per il trattamento dei pazienti con malattie infiammatorie cronico degenerative quali l'artrite reumatoide e osteoartrite. Successivamente rofecoxib ha ottenuto un'estensione delle indicazioni per il trattamento del dolore acuto e del dolore da dismenorrea primaria. I primi ad essere autorizzati in Europa per queste indicazioni sono stati **rofecoxib** e **celecoxib**, rispettivamente a giugno e ad agosto 2000.

In seguito sono stati autorizzati in alcuni Stati UE (in Italia a gennaio 2004) l'**etoricoxib** per malattie reumatiche inclusa l'artrite gottosa, il **valdecoxib** per indicazioni reumatiche e dismenorrea primaria, il **parecoxib**, un pro-farmaco del valdecoxib, per il trattamento del dolore a breve termine del dolore post-chirurgico. Ad ottobre 2003 il celecoxib ha ricevuto, con procedura centralizzata e con un altro nome commerciale, l'indicazione poliposi adenomatosa familiare (orphan drug). Questa specialità medicinale non è ancora disponibile in Italia.

## *I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza*

Dall'inizio della loro commercializzazione a ottobre 2004 sono state inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza 376 segnalazioni di reazioni avverse a rofecoxib, 460 a celecoxib e 83 ad etoricoxib; nessuna segnalazione risulta a carico di parecoxib.

La distribuzione delle reazioni avverse segnalate non è la stessa per rofecoxib, celecoxib ed etoricoxib e nel grafico 1 è riportata la distribuzione, espressa in valore percentuale, per le prime sei classi coinvolte dalle segnalazioni delle tre molecole (Grafico 1).

Un esame delle segnalazioni spontanee di reazioni avverse cardiovascolari, pervenute alla rete nazionale di farmacovigilanza ha

## *Editoriale*

*segue da pagina 1*

Le sperimentazioni da un lato e le prescrizioni dall'altro testimoniavano una diffusa fiducia nei confronti di questo farmaco. Fiducia che è stata la stessa azienda titolare, ritirando spontaneamente il farmaco dal commercio, a farci sapere quanto fosse mal riposta. Bisognerebbe far maggior attenzione a distinguere tra ciò che è nuovo e ciò che è veramente innovativo in termini di sicurezza e di efficacia; per quanto riguarda la sicurezza inizialmente dobbiamo affidarci alle poche informazioni provenienti dai trial pre-registrativi, e solo l'uso, nella pratica clinica, può dirci se anche sul piano della safety il farmaco si rivelerà innovativo.

Vale quindi la pena ricordare che il profilo di efficacia e quello di sicurezza di un farmaco hanno bisogno di continue rivalutazioni.

## NOTE

<sup>1</sup> Bollettino d'Informazione sui farmaci n. 1/2004



GRAFICO 1. REAZIONI AVVERSE DA COX 2 INIBITORI (VALORE PERCENTUALE)

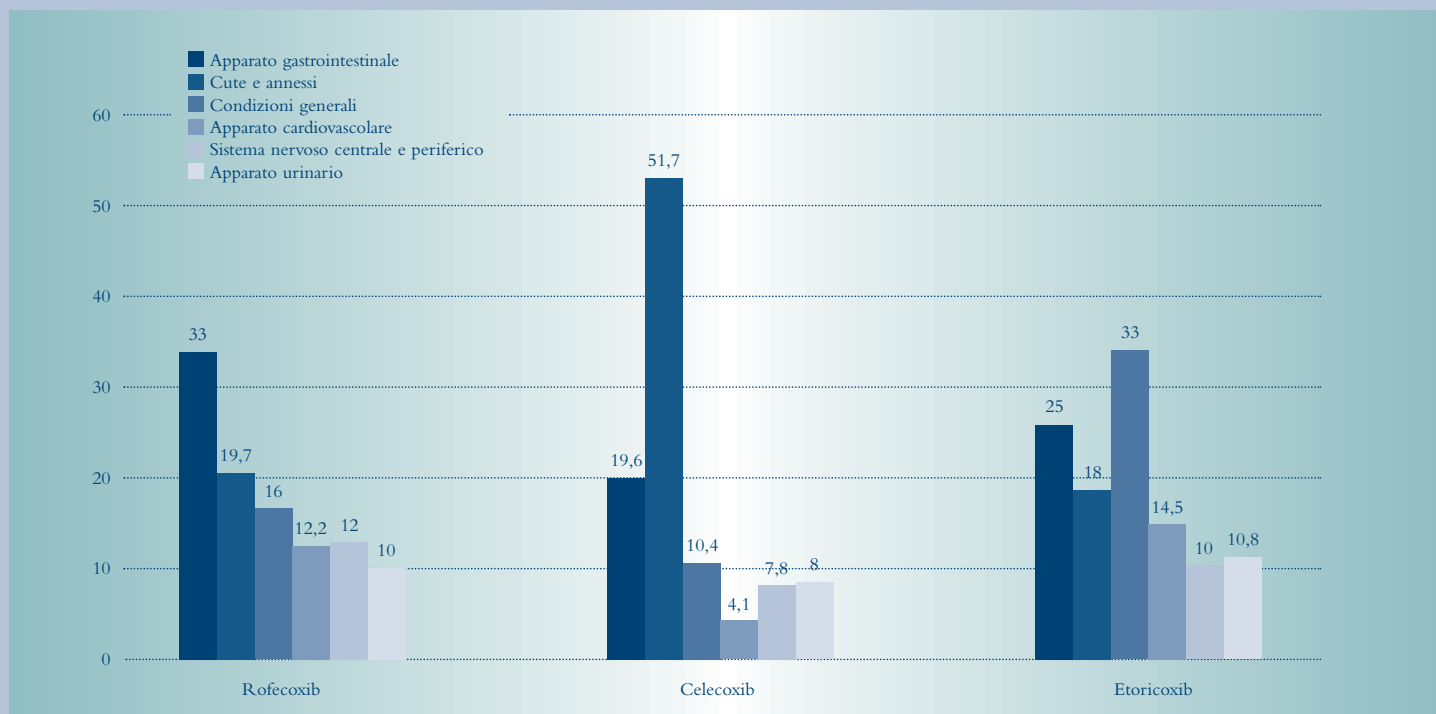


GRAFICO 2. REAZIONI AVVERSE DI TIPO CARDIOVASCOLARE DA COX 2 INIBITORI (VALORE PERCENTUALE)

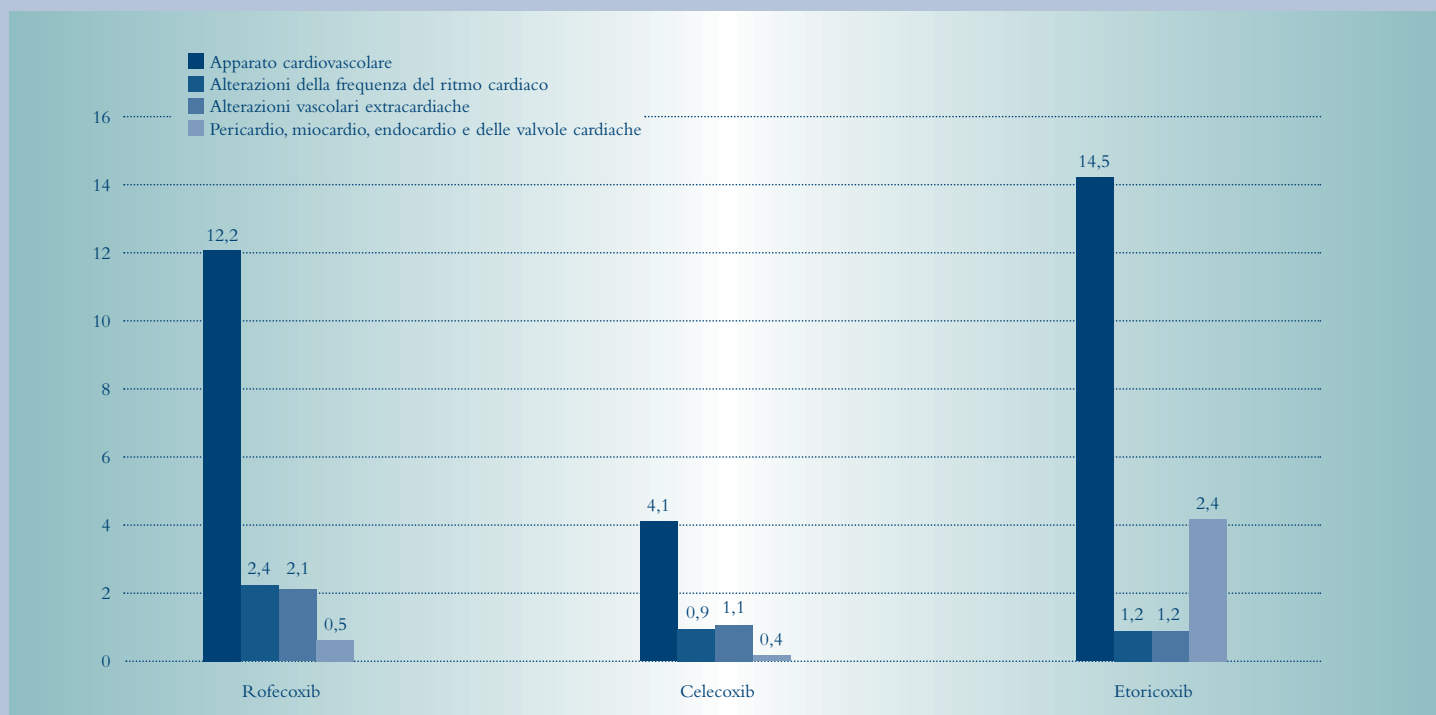


TABELLA 1. ALTRE REAZIONI SOSPETTE IN RELAZIONE A TOLLERABILITÀ CARDIOVASCOLARE

Evento segnalato	Rofecoxib n. segnalazioni	Celecoxib n. segnalazioni	Etoricoxib n. segnalazioni
<b>Edema</b>	8	-	11
Edema periferico	16	8	10
Dolore toracico	2	1	2
Dolore precordiale	1	2	1
Dolore substernale	-	2	-
<b>Totale</b>	<b>27</b>	<b>13</b>	<b>24</b>

## Il caso rofecoxib: azioni intraprese dall'AIFA

**Nonostante la Merck Sharp & Dohme non abbia preventivamente discusso con la FDA e le autorità competenti degli altri paesi un piano di comunicazione per la divulgazione di tali informazioni, l'AIFA ha prontamente risposto a tale emergenza attraverso l'istituzione di un'unità di crisi permanente alla quale è stato affidato il compito di prendere tutti i provvedimenti regolatori del caso e di offrire al mondo esterno una comunicazione chiara, oggettiva e capillare dell'accaduto. Questa *task force* ha visto coinvolte le Unità Operative di Farmacovigilanza, Informazione sui farmaci, Sospensioni e Revoche, Sperimentazione Clinica e l'Ufficio Stampa della Presidenza dell'AIFA.**

**L'azione coordinata ha comportato l'adozione delle seguenti misure ed azioni:**

- **Emanazione di un comunicato stampa dell'AIFA per informare immediatamente l'opinione pubblica.**
- **Provvedimento di ritiro immediato dal mercato di tutte le specialità contenenti rofecoxib.**
- **Determinazione di divieto di vendita per tutte le specialità contenenti rofecoxib.**
- **Comunicazione attraverso la rete dell'Osservatorio delle Sperimentazioni Cliniche (OsSC) di sospensione immediata di tutte le sperimentazioni cliniche in corso con rofecoxib.**
- **Ritiro di tutte le confezioni utilizzate per sperimentazione clinica.**
- **Comunicazione della informazione, attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, a tutti i responsabili territoriali di farmacovigilanza (Regioni, ASL, Ospedali, IRCCS).**
- **Comunicazione della informazione a tutti gli Assessorati alla Sanità delle Regioni e delle Province Autonome.**
- **Comunicazione di allerta al servizio Farmaci-line, a cui è stata fornita tutta la documentazione disponibile per far fronte alle richieste.**
- **Predisposizione e pubblicazione (ore 21,35 dello stesso 30 settembre) sul sito dell'AIFA di una Nota Informativa Importante per i medici e una lista di domande e risposte per i pazienti (FAQ).**
- **Trasmissione della stessa documentazione ai responsabili del sito internet del Ministero della Salute per parallela pubblicazione.**
- **Trasmissione della documentazione pubblicata sul sito dell'AIFA a tutti i responsabili territoriali di farmacovigilanza attraverso la rete nazionale.**

**Dopo quanto accaduto l'EMA ha deciso, con l'appoggio della stessa Commissione Europea, di iniziare una procedura di ulteriore revisione del rischio cardiovascolare dell'intera classe dei coxib.**

evidenziato (Grafico 2) il diverso profilo per questa tipologia di reazioni nelle tre molecole considerate.

In aggiunta a queste segnalazioni, sono da tenere in considerazione, in relazione alla tollerabilità cardiovascolare, anche alcune reazioni riportate in tabella 1.

Da un esame dettagliato delle segnalazioni a carico del sistema cardiovascolare relative a rofecoxib, si può notare che nel 50% dei casi è riportata la presenza di terapie concomitanti anti ipertensive o cardiologiche; ciò indica l'esistenza di condizioni patologiche (per altro comuni nella fasce di età degli utilizzatori del farmaco) per le quali l'impiego del rofecoxib sarebbe dovuto avvenire con particolare cautela.

Altra considerazione che emerge dall'analisi delle segnalazioni è quella relativa alla durata del trattamento che, nelle segnalazioni pervenute, varia da un giorno ad un massimo di 64 giorni e, più in dettaglio, in circa il 50% delle segnalazioni la terapia con rofecoxib non supera i 15 giorni. In altre parole, i dati desumibili dalle segnalazioni non sembrano confermare quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ovvero che tali effetti si osserverebbero più frequentemente con l'uso cronico di rofecoxib.

### Conclusioni

A livello nazionale l'esame delle segnalazioni spontanee presenti in banca dati evidenzia la presenza di reazioni avverse a carico dell'apparato cardiovascolare dovute all'azione del farmaco. Soprattutto per i casi di ipertensione arteriosa i segnalatori hanno riportato il miglioramento della reazione alla sospensione del farmaco.

Va sottolineata l'insorgenza delle reazioni dopo trattamenti di durata breve o relativamente breve.

Probabilmente a causa della diversa tollerabilità gastrointestinale rispetto ai FANS tradizionali, si è determinato un ampio utilizzo dei cox 2 inibitori con scarsa attenzione alle condizioni cliniche preesistenti dei pazienti trattati.

Ancora una volta l'evidenza dei fatti ha dimostrato che:

- i farmaci nuovi non sono contestualmente i più sicuri,
- per ogni intervento terapeutico sul singolo paziente deve essere effettuata una valutazione rischio/beneficio considerate le sue condizioni cliniche,
- continua ad essere necessario segnalare le reazioni avverse osservate.



## L'uso dei coxib in Italia un trend in crescita

I dati dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (Osmed) evidenziano che, a partire dal 2000 (anno dell'immissione in commercio di rofecoxib e celecoxib), tali farmaci si sono rapidamente collocati tra gli antinfiammatori più prescritti.

La Figura 1 riporta l'andamento dei consumi di rofecoxib e celecoxib nel periodo gennaio 2000-luglio 2004, mostrando complessivamente un trend in crescita.

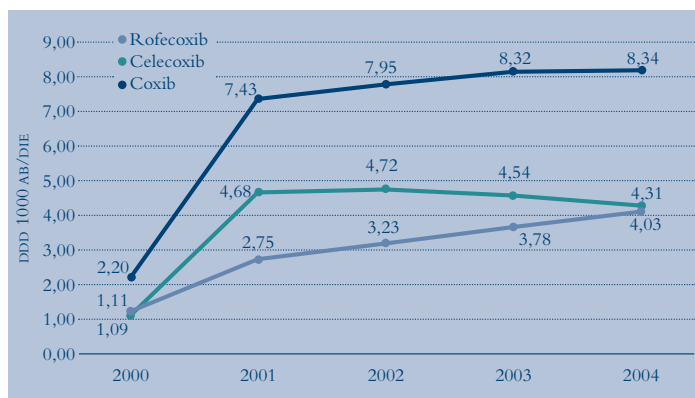
Relativamente alle singole molecole, si osserva che il celecoxib è stato più prescritto rispetto al rofecoxib, tuttavia il divario tra i consumi dei due farmaci si è andato progressivamente riducendo nel periodo in analisi, grazie ad un trend mantenutosi in crescita per rofecoxib e una lieve flessione, a partire dal 2002, nei consumi di celecoxib.

Al termine del periodo analizzato in Figura 1 (luglio 2004) il consumo dei due farmaci si attestava su valori sovrapponibili, pari a 4,03 DDD 1000 ab/die per rofecoxib e 4,31 per celecoxib.

Nel corso dell'anno 2004 sono stati commercializzati altri due farmaci anti-cox2: etoricoxib, nel mese di marzo, e valdecoxib ad agosto.

I dati di consumo qui illustrati, riferendosi ad un periodo precedente al ritiro di rofecoxib e all'interruzione di due studi speri-

FIGURA 1. ANDAMENTO DEI CONSUMI DEI COXIB IN ITALIA (GENNAIO 2000- LUGLIO 2004)



Fonte: dati Osmed

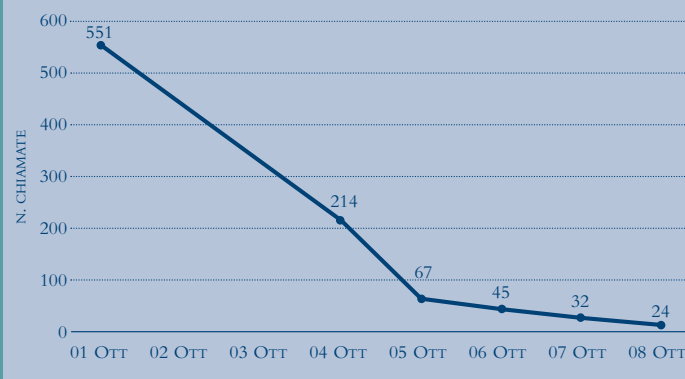
mentali condotti con celecoxib, non ne sono in alcun modo influenzati; sarà quindi interessante osservare l'evoluzione del fenomeno nei prossimi mesi, anche a fronte di eventuali nuove evidenze o interventi regolatori sull'intera classe dei cox-2 inibitori.

## Il servizio farmaci-line e l'emergenza rofecoxib

**Dal 1 al 8 ottobre il Servizio Farmaci-line ha fronteggiato l'emergenza informativa relativa al "caso" rofecoxib raccogliendo 933 quesiti con una distribuzione giornaliera (figura 1) che ha visto un picco di 551 chiamate solo per il primo giorno di emergenza (corrispondente all'annuncio su giornali e media della notizia ed alla relativa pubblicazione del numero verde a cui rivolgersi).**

**Da un'analisi dei dati sulla distribuzione della chiamate per specialità, emerge che la più alta percentuale (59,4%) dei quesiti rivolti era relativa alla specialità Vioxx®; questo in virtù del fatto che rappresenta il nome commerciale più conosciuto e più spesso citato dai media. La quasi totalità delle richieste di informazione proveniva dai pazienti (92%), mentre il 4% dei quesiti posti veniva da parte di medici e il 3% da farmacisti. In particolare, le richieste provenienti dai pazienti riguardavano i tempi in cui si erano manifestati gli effetti avversi dopo**

FIGURA 1. DISTRIBUZIONE DEL NUMERO DI QUESITI RIGUARDANTI IL RITIRO DAL COMMERCIO DEL ROFECOXIB (1-8 OTTOBRE 2004)



**la sospensione del farmaco, mentre le richieste di informazioni di medici e farmacisti erano orientate prevalentemente alla verifica di dati sulla sicurezza d'uso di tutta la classe dei COX-2 inibitori.**

# Coxib ed effetti cardiovascolari: dalla recente letteratura scientifica

Nel quarto numero di Farmacovigilanza News (ottobre 2003) avevamo pubblicato un articolo dal titolo "Coxib: vere o false certezze?" in cui venivano riportati i risultati di alcuni studi condotti sulla tollerabilità e la sicurezza di rofecoxib e celecoxib per il trattamento dell'artrite reumatoide. Alcuni degli studi pubblicati, pur riscontrando un migliore profilo di sicurezza gastrointestinale dei COX-2 rispetto ai FANS, suggerivano di non sottovalutare il rischio di eventi cardiovascolari legato ai coxib. A circa un anno di distanza pubblichiamo i risultati di un nuovo studio sul rofecoxib (lo studio APPROVe) che conferma l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari connessi al trattamento con il farmaco e per il quale l'azienda farmaceutica Merck Sharp & Dohme ha deciso, per motivi di sicurezza, di ritirare la specialità Vioxx dal commercio.

## APPROVe Study

**Obiettivo.** Determinare gli effetti di un trattamento a lungo termine con Vioxx sulle recidive di polipi neoplastici dell'intestino in pazienti con storia di adenoma coloretale.

**Metodi.** Studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo della durata di 3 anni. Nello studio, iniziato nel 2000, sono stati arruolati 2563 pazienti (62% maschi, di età media 59 anni) trattati con Vioxx 25 mg o placebo. La popolazione in studio è stata stratificata in base all'assunzione di aspirina a basse dosi.

È stata prevista una coloscopia dopo 1 anno di trattamento, una dopo 3 anni o al momento dell'interruzione della terapia. I pazienti che hanno portato a termine i tre anni di terapia sono stati monitorati per un anno senza trattamento attraverso un programma di follow up che prevedeva coloscopie programmate. Lo studio si sarebbe dovuto concludere a novembre 2004.

**Risultati.** Lo studio ha evidenziato un aumento del rischio relativo di eventi cardiovascolari non fatali a partire dal diciottesimo mese di trattamento nei pazienti che assumevano il rofecoxib rispetto a quelli trattati con placebo. Dopo 18 mesi di trattamento infatti, 25 pazienti trattati con placebo e 45 pazienti trattati con Vioxx hanno presentato un evento cardiovascolare. Il tasso di eventi è risultato di circa 3/400 pazienti/anno per il placebo e di circa 6/400 pazienti/anno per i pazienti in trattamento con Vioxx, corrispondente ad un aumento assoluto del rischio, dopo esposizione al farmaco, di 3 casi ogni 400 pazienti/anno di trattamento.

**Conclusioni.** Sulla base di questi dati, l'azienda titolare della autorizzazione alla immissione in commercio Merck Sharp and Dohme ha deciso di ritirare dal mercato mondiale tutte le specialità contenenti rofecoxib.

Si riportano di seguito alcune rilevanti pubblicazioni sui coxib apparse nel corso del 2004.

## Garner S. et al. For the Cochrane Musculoskeletal Group. Rofecoxib for rheumatoid arthritis [Review]. The Cochrane Library 2004; 3.

**Obiettivo.** Valutare l'efficacia e la tossicità del rofecoxib per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR).

**Metodi.** È stata condotta una ricerca degli studi sul rofecoxib nei maggiori database elettronici, fino al dicembre 2000. Sono stati inclusi studi clinici controllati randomizzati a gruppi paralleli che valutavano l'efficacia e/o la tossicità del rofecoxib per il trattamento di AR rispetto sia a placebo sia ad altri farmaci.

**Risultati.** Sono stati identificati due studi clinici che rispondevano ai criteri di inclusione e che valutavano il farmaco per il trattamento di AR, una delle due sperimentazioni era di confronto rispetto a placebo, l'altra rispetto a naprossene. Nello studio rispetto a placebo, il profilo di sicurezza del rofecoxib è stato simile a quello del placebo. Nel trial di confronto con naprossene, il rofecoxib in dosi di 50 mg/die ha dimostrato un'efficacia simile a quella del naprossene in dosi di 500 mg due volte al giorno. Tuttavia, l'incidenza di eventi gastrointestinali clinicamente significativi (perforazioni, ulcere, sanguinamenti o ostruzioni) è stata più bassa con il rofecoxib che con il naprossene (RR 0,46; IC 95%: 0,34-0,63), per una riduzione nel numero di ulcere e sanguinamenti. Rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento con naprossene, nei pazienti che assumevano rofecoxib vi era un rischio maggiore di eventi cardiovascolari (45/4047=1,1% vs 19/4029=0,47%) (RR 2,36; IC 95%: 1,38-4,02) e di infarto non-fatale del miocardio (IM) (18/4047=0,44% vs 4/4029=0,1%) (RR 4,48; IC 95%: 1,52 - 13,23).

**Conclusioni.** Nei pazienti con AR, il rofecoxib ha dimostrato un grado di efficacia maggiore rispetto a placebo, mentre il profilo del rischio è stato equiparabile. Mostra inoltre un grado di efficacia simile al naprossene, ma con un'incidenza significativamente più bassa di ulcere e sanguinamenti gastrointestinali. Il rofecoxib è stato anche associato ad un rischio maggiore di IM, ma non sono chiari il grado e la patofisiologia di questa possibile associazione.

## Hooper L et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. BMJ 2004; 329: 948.

**Obiettivo.** Valutare l'efficacia di cinque strategie gastroprotettive per i pazienti sottoposti a trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) - antagonisti dei recettori H2 più FANS non selettivi (o della ciclo-ossigenasi 1); inibitori della pompa protonica più FANS non selettivi; misoprostolo più FANS non selettivi; FANS selettivi della COX-2; FANS specifici della COX-2 - per la riduzione di complicazioni gastrointesti-



nali gravi, ulcere sintomatiche, patologie renali o patologie cardiovascolari gravi, decesso e per un miglioramento della qualità della vita.

**Metodi.** Sono stati condotti in maniera indipendente, in duplicato, la selezione dei trial, l'estrazione dei dati e la valutazione della qualità. Gli articoli non sono stati presi in esame se lo studio non era un trial controllato randomizzato; non valutava una strategia gastroprotettiva rispetto a placebo; includeva soltanto bambini o volontari sani; aveva una durata inferiore a 21 giorni; o non era stato misurato alcun esito di revisione.

**Risultati.** Dei 112 trial controllati randomizzati presi in esame, cinque sono stati giudicati a basso rischio di bias, e in totale sono stati riportati 138 decessi e 248 eventi gastrointestinali gravi. Confrontando le strategie gastroprotettive rispetto a placebo, non è stata riscontrata alcuna evidenza dell'efficacia degli antagonisti dei recettori H2 in nessun esito primario; gli inibitori della pompa protonica possono ridurre il rischio di ulcere sintomatiche (RR 0,09; IC 95%: 0,02-0,47); il misoprostolo riduce il rischio di complicazioni gastrointestinali gravi (RR 0,57; IC 95%: 0,36-0,91) e ulcere sintomatiche (RR 0,36; IC 95%: 0,26-0,67); i COX-2 selettivi riducono il rischio di ulcere sintomatiche (RR 0,41; IC 95%: 0,26-0,65); i COX-2 specifici riducono il rischio di ulcere sintomatiche (RR 0,49; IC 95%: 0,38-0,62) e presumibilmente complicazioni gastrointestinali gravi (RR 0,55; IC 95%: 0,38-0,80). Tutte le strategie considerate, tranne i COX-2 selettivi, riducono il rischio di ulcere endoscopiche.

**Conclusioni.** Il misoprostolo, i COX-2 specifici, i FANS selettivi e, presumibilmente, gli inibitori della pompa protonica riducono significativamente il rischio di ulcere sintomatiche, mentre il misoprostolo e probabilmente i COX-2 specifici riducono sensibilmente il rischio di complicazioni gastrointestinali gravi. Tuttavia, la qualità dei dati è stata ritenuta bassa. Sono necessari dati ulteriori sugli antagonisti dei recettori H2 e sugli inibitori della pompa protonica.

**Farkouh M E et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (target), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 675-84.**

**Obiettivo.** Valutazione della sicurezza cardiovascolare dell'inibitore COX-2 lumiracoxib rispetto a due farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) già in uso, naprossene e l'ibuprofene.

**Metodi.** È uno studio multicentrico condotto in doppio cieco, della durata di 52 settimane, che ha coinvolto 18.325 pazienti affetti da osteoartrite primaria.

I pazienti, che avevano più di 50 anni di età, sono stati randomizzati in due sottogruppi: lumiracoxib (400mg, una volta al giorno) vs ibuprofene (800mg, tre volte al giorno) e lumiracoxib (400mg, una volta al giorno) vs naprossene (500mg, due volte al giorno). All'interno di ogni sottogruppo i pazienti sono stati stratificati in base all'assunzione di basse dosi di aspirina. L'end point primario cardiovascolare era rappresentato da infarto miocardico non fatale, ictus o decesso dovuto a evento cardiovascolare. È stata inoltre condotta una analisi degli eventi gastrointestinali, dettagliatamente descritta in un altro articolo (*Lancet* 2004; 364:665-74).

**Risultati.** Dopo 1 anno di follow-up, l'incidenza dell'end point primario è risultata bassa, sia per il lumiracoxib (59 eventi) che per i FANS (50 eventi). L'incidenza di infarto miocardico nella

popolazione generale dei due sottogruppi di studio è stata dello 0,38% con lumiracoxib (18 eventi) contro lo 0,21% con il naprossene (10 eventi) e dello 0,11% con lumiracoxib contro lo 0,16% con ibuprofene (7 eventi).

Nel sottostudio naprossene, la percentuale di infarto miocardico non ha presentato differenze significative rispetto a quella con lumiracoxib nella popolazione che non stava assumendo aspirina a basso dosaggio (hazard ratio, HR=2,37 [IC 95%: 0,74-7,55]; p=0,145), nella popolazione generale (HR=1,77 [IC 95%: 0,82-3,84]; p=0,147) e nei pazienti che stavano assumendo aspirina (HR=1,36 [IC 95%: 0,47-3,93]; p=0,565).

Nel sottostudio ibuprofene, la percentuale di infarto miocardico non differiva tra il trattamento con lumiracoxib e ibuprofene nella popolazione che non stava assumendo aspirina a basso dosaggio (HR=0,75 [IC 95%: 0,20-2,79]; p=0,666), nella popolazione generale (HR=0,66 [IC 95%: 0,21-2,09]; p=0,483) e nei pazienti che stavano assumendo Aspirina (HR=0,47 [IC 95%: 0,04-5,14]; p=0,532).

**Conclusioni.** I risultati dello studio hanno dimostrato che non c'è alcuna differenza significativa nell'incidenza di infarto del miocardio tra il trattamento con lumiracoxib, naprossene e ibuprofene, indipendentemente dall'uso concomitante di aspirina a basse dosi.

**Peter Jüni et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004; 364: 2021-29.**

**Obiettivi.** Stabilire se i rischi cardiovascolari associati al Vioxx (rofecoxib) erano già evidenti prima del suo ritiro dal mercato mondiale, avvenuto il 30 settembre 2004.

**Metodi.** È stata condotta una meta-analisi facendo una ricerca nelle bancadati bibliografiche (MEDLINE, EMBASE, CINAHL) e nel registro dei trial della Cochrane.

Sono state incluse tutte le sperimentazioni cliniche randomizzate controllate che confrontavano rofecoxib con altri FANS o con placebo. Sono stati inoltre identificati studi caso controllo e di coorte che esaminavano l'associazione tra naprossene e rischio cardiovascolare.

**Risultati.** Sono stati individuati 18 trial (tutti sponsorizzati dalla Merck Sharp & Dohme) e 11 studi osservazionali. Alla fine del 2000 (52 eventi di infarti del miocardio, 20.742 pazienti) il rischio relativo (RR) calcolato dai trial è di 2,30 (IC 95%: 1,22-4,33; p=0,010); 1 anno dopo (64 eventi di infarto del miocardio, 21.432 pazienti) il RR è di 2,24 (1,24-4,02; p=0,007). È emerso che la variazione del RR dipende dal confronto di rofecoxib con placebo, con gli altri FANS e con il naprossene (p=0,41), dalla durata del trial (p=0,82) e dalle dosi (p=0,69). Dall'analisi degli studi osservazionali emerge che l'effetto cardioprotettivo del naprossene è basso (stima combinata 0,86, IC 95%: 0,75-0,99) e non può spiegare i risultati ottenuti dallo studio VIGOR.

**Conclusioni.** I risultati della meta-analisi indicano che il ritiro del rofecoxib dal mercato sarebbe dovuto avvenire molto prima. I trial inclusi nella meta-analisi, condotti sia a breve che a lungo termine, evidenziano che l'aumentato rischio di infarto del miocardio era evidente già dai dati disponibili nel 2000. Inoltre, il messaggio della Merck Sharp & Dohme, per cui il rischio non compare nei primi 18 mesi di trattamento, non è supportato da dati.

Non ci sono infine evidenze secondo le quali la pericolosità di Vioxx è dose dipendente.

# Sperimentazioni cliniche con rofecoxib

Dati OsSC fino al 30/09/2004

L'esperienza del rofecoxib ha evidenziato, ancora una volta, quanto siano diverse le conoscenze derivanti dall'uso sperimentale rispetto a quelle ottenute dalla pratica clinica.

Infatti, pur conducendo ricerche cliniche di fase I, II, III e IV in modo appropriato, è indispensabile effettuare studi post-marketing e soprattutto studi osservazionali ben disegnati e correttamente condotti che, attraverso l'uso del farmaco nella normale pratica clinica, ci consentano di ottenere nuove informazioni non evidenziate durante le fasi di sperimentazione. Solo in questo modo è possibile garantire gli indispensabili controlli sulle nuove molecole, le quali, grazie ad un monitoraggio intensivo anche degli effetti collaterali da parte delle autorità regolatorie e degli operatori sanitari, possono o meno confermare il profilo rischio/beneficio mostrato nelle fasi sperimentali. Per quanto riguarda i trial clinici con il rofecoxib, nell'Osservatorio sulle Sperimentazioni Cliniche dei medicinali (OsSC) risultano nove studi immessi da promotori e Comitati etici dal 2000 in poi. Sei studi hanno come promotore la Merck Sharp & Dohme (MSD), azienda farmaceutica titolare del brevetto, e uno la ditta Formenti. Gli studi no profit sono due: uno promosso dall'Istituto Nazionale Tumori di Napoli – Fondazione Pascale e uno dall'A.O. San Filippo Neri di Roma.

## Gli studi sulla poliposi adenomatosa familiare

Due sperimentazioni cliniche promosse dalla MSD hanno un protocollo correlabile a quello dello studio internazionale APPROVe i cui risultati hanno indotto al ritiro del prodotto. Lo studio più recente dei due, atto a determinare la sicurezza e l'efficacia del rofecoxib nella poliposi adenomatosa familiare, è stato valutato positivamente dal Comitato Etico della Regione Piemonte (coordinatore) nel luglio 2001 e successivamente dai 4 Comitati etici satellite.

La sperimentazione, multicentrica internazionale della durata di 6 mesi, prevedeva in Italia l'arruolamento di 20 pazienti, tra femmine e maschi, di età compresa fra 18/65 anni e doveva concludersi entro la fine di dicembre 2004. L'altro studio, che valutava l'effetto del trattamento di 156 settimane con rofecoxib nella recidiva di polipi neoplastici a livello intestinale, era stato approvato a marzo 2000 dal Comitato etico dell'Università Cattolica del S. Cuore di Roma (coordinatore) e da altri 4 centri clinici satellite. Il trial, multicentrico nazionale, prevedeva l'arruolamento di 120 pazienti.

## Lo studio approvato più recentemente

La più recente sperimentazione con rofecoxib presente in OsSC è stata valutata a maggio 2003 dal Comitato dell'Ospedale S. Andrea di Roma in qualità di coordinatore.

Lo studio, multicentrico internazionale della durata di circa 6 anni, è stato promosso dalla MSD per "valutare l'effetto del rofecoxib nel ridurre il rischio di carcinoma prostatico" e prevedeva l'arruolamento di 15.000 pazienti maschi, di cui 5.000 in Italia, di età compresa tra 50/75 anni e con una aspettativa di vita superiore a 6 anni. Il Comitato etico coordinatore, nel verbale di approvazione, ha richiesto "una maggiore osservanza dei parametri cardiovascolari" e "un maggiore controllo, per i criteri di esclusione, di alcune categorie di pazienti a rischio in corso di terapia con i FANS".

Dei 30 Comitati etici dei centri satellite, solo 5 hanno dato parere negativo alla conduzione dello studio, menzionando nelle motivazioni dubbi sul rapporto rischi/benefici del trattamento.

## Lo studio pediatrico

Nel 2000, la ditta MSD ha promosso anche uno studio pediatrico, approvato dal Comitato di bioetica del Policlinico S. Matteo di Pavia (in qualità di coordinatore), in cui si valutava l'efficacia e il profilo di sicurezza di rofecoxib nel trattamento dell'artrite reumatoide giovanile, con l'arruolamento di 12 pazienti di età inferiore a 18 anni.

## Gli altri studi

Nel 2002 sono state approvate due sperimentazioni cliniche che prevedevano l'uso di rofecoxib.

La prima, promossa dall'Istituto Nazionale Tumori di Napoli – Fondazione Pascale, è stata coordinata dal Comitato etico della stessa fondazione. Lo studio, multicentrico internazionale, prevedeva l'associazione del rofecoxib alla polichemioterapia nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata e l'arruolamento di 400 pazienti. La seconda, promossa dalla MSD, è stata approvata dal Comitato etico della Regione Piemonte. Lo studio multicentrico internazionale sull'uso del rofecoxib nel trattamento acuto dell'emicrania prevedeva l'arruolamento di 8 pazienti nel solo Ospedale S. Giovanni Battista Molinette di Torino.

Nel 2001 sono stati approvati 4 protocolli dai seguenti Comitati etici in veste di coordinatori:

- il Comitato etico dell'A.O.S. Martino e cliniche universitarie convenzionate di Genova per uno studio promosso dalla Formenti sull'uso del rofecoxib nel trattamento delle riacutizzazioni dolorose in corso di artrosi;
- il Comitato etico dell'A.O.S. Filippo Neri di Roma per uno studio spontaneo su pazienti con carcinoma del colon-retto avanzato;
- il Comitato etico del Policlinico Universitario di Palermo per uno studio multicentrico internazionale promosso dalla MSD.

## Il processo di comunicazione rapida e l'importanza della rete dei Comitati etici

Tutti gli studi sopra indicati sono stati sospesi dall'AIFA il 30 settembre 2004 anche in seguito alla decisione della MSD di ritirare il farmaco dal mercato mondiale per problemi di tossicità. A tal fine è stato inviato un messaggio attraverso l'OsSC per informare rapidamente tutti i Comitati etici coinvolti nei processi di ricerca.

## 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, Linda Pierattini, Valeria Severi, Carlo Buffoli

**Editore:** Intermedia - Via Malta 12B, 25124 Brescia  
Via C. Morin 44, 00195 Roma - Tel. 06.3723187  
e-mail: farmacovigilanzanews@intermedianews.it

**Stampa e spedizione:** Grafo Spa, Brescia

