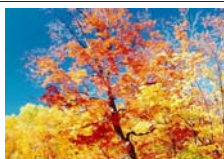


ROFECOXIB, CELECOXIB ed eventi cardiovascolari: cos'altro è stato pubblicato?



Aggiornamento
Ottobre 2002



Il sospetto che l'uso degli anti-cox₂ sia associato a un maggior rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai FANS non selettivi - e anche rispetto al placebo - continua ad essere un argomento molto dibattuto nella letteratura scientifica: negli ultimi mesi alcuni studi, lettere ed editoriali hanno ulteriormente approfondito questo tema. Di seguito sono brevemente descritti tre studi che hanno valutato l'incidenza di eventi cardiovascolari associati all'uso di rofecoxib e celecoxib. I **problemi metodologici** descritti limitano tuttavia la validità di questi lavori, lasciando aperti i dubbi presentati a pag. 5 del pacchetto.

Rofecoxib, celecoxib e infarto del miocardio

Mukherjee D, et al. JAMA 2001;286:954-9

- ✓ Questo studio ha valutato l'incidenza di infarto del miocardio nei soggetti che avevano assunto **rofecoxib** (nello studio VIGOR) e **celecoxib** (nello studio CLASS), utilizzando come termine di confronto il gruppo placebo di una metanalisi sull'efficacia dell'aspirina in prevenzione primaria.
- ✓ *I risultati di questo studio evidenziano una maggiore incidenza di infarti nei soggetti che assumono celecoxib e rofecoxib rispetto a quelli che assumono placebo.*
- ✓ È tuttavia discutibile il confronto con un gruppo placebo che deriva da studi con un differente obiettivo clinico (le popolazioni di riferimento potrebbero non essere confrontabili).



Rofecoxib ed eventi cardiovascolari

Konstam MA et al. Circulation 2001;104:2280-88
Reicin A et al. Am J Cardiol 2002;89:204-9

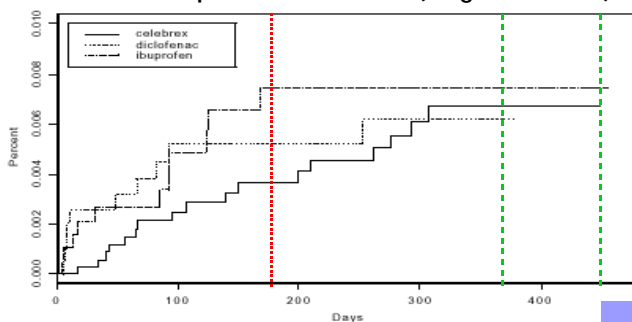
- ✓ *Queste due metanalisi hanno evidenziato che l'incidenza di eventi cardiovascolari è simile nei pazienti che assumono **rofecoxib** rispetto ai FANS non selettivi e che solo i pazienti che assumono naprossene hanno un'incidenza significativamente inferiore di eventi cardiovascolari (Konstam et al).*
- ✓ Per realizzare queste due metanalisi non è stata fatta una **revisione sistematica della letteratura** (per individuare tutti gli studi disponibili sull'argomento): sono stati infatti esclusivamente utilizzati **studi effettuati dalla ditta produttrice del farmaco**, di cui non sono stati specificati i riferimenti bibliografici. Non è peraltro chiaro se la maggior parte di questi studi siano stati pubblicati su riviste scientifiche con revisione di esperti indipendenti. Entrambe le metanalisi presentano dei conflitti di interesse (sono state finanziate dalla ditta produttrice del rofecoxib).
- ✓ I risultati ottenuti non sono dunque conclusivi rispetto alla sicurezza cardiovascolare del rofecoxib, in quanto ottenuti da studi selezionati e non da tutti gli studi disponibili.

CELECOXIB e rischi gastrointestinali: cos'altro è stato pubblicato?

La sicurezza gastrointestinale degli anti-cox2 continua ad essere un argomento molto dibattuto nella letteratura scientifica e negli ultimi mesi alcuni studi, lettere ed editoriali hanno ulteriormente approfondito questo tema. Di seguito sono brevemente descritti metodi e risultati di **una revisione sistematica di studi controllati randomizzati pubblicata sul British Medical Journal il 21 settembre 2002** (Deeks JJ *et al.* *BMJ* 2002;325:619-26), nella quale si confronta, oltre all'efficacia dei farmaci, l'incidenza di eventi gastrointestinali (complicati e non) associati all'utilizzo di *celecoxib rispetto a FANS non selettivi* in pazienti con artrite reumatoide o osteoartrite. **I risultati di questo lavoro non modificano sostanzialmente le conclusioni della FDA sullo studio CLASS** (presentate a pag. 4 del pacchetto).

Cosa sapevamo già dalla FDA

Ulcere complicate a 6-12 mesi (diagnosi clinica)



Come si evidenzia nella figura (tratta dal report FDA disponibile presso il sito: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_04_stats.pdf) le differenze in **ulcere complicate** tra celecoxib, ibuprofene e diclofenac nello studio CLASS sono massime al sesto mese (risultati pubblicati su JAMA - linea rossa) e si riducono notevolmente nei mesi successivi, come già riportato a pag. 4 del pacchetto. L'analisi FDA indica che le differenze tra i farmaci a 6, 12 e 15 mesi (queste ultime due - contraddistinte dalle linee verdi - sono le uniche previste dal protocollo di studio) non sono statisticamente significative.

Altri parametri considerati nello studio di Deeks *et al.*: ulcere endoscopiche (NON cliniche) a 3 mesi

- ✓ Gli autori hanno effettuato una **metanalisi**, combinando i risultati di 5 studi controllati randomizzati (per un totale di 2742 partecipanti) che confrontavano l'incidenza di ulcera in pazienti che avevano assunto celecoxib o FANS non selettivi - ibuprofene, naprossene o diclofenac - **per un massimo di circa 3 mesi** (12 settimane).
- ✓ L'incidenza di **ulcere (rilevate endoscopicamente)** era inferiore nei pazienti che avevano assunto celecoxib rispetto ai FANS non selettivi (RR = 0,29; 95% C.I. 0,21-0,41)
- ✓ Questi dati contrastano con i dati dello **studio CLASS (7968 pazienti) pubblicati dalla FDA**, relativi alle **ulcere cliniche a 6 e 12 mesi** — vedi box sopra. Restano da valutare la rilevanza clinica delle ulcere endoscopiche (studio di Deeks *et al.*) rispetto alle ulcere clinicamente diagnosticate (studio CLASS/dati FDA), e il periodo di uso da valutare (3 mesi rispetto a 6-12 mesi)

Cosa NON aggiunge lo studio di Deeks *et al.* (*BMJ* 2002;325:619-26)

- ✓ Gli autori hanno riportato i dati dello studio CLASS (al quale hanno partecipato 7968 pazienti) sull'incidenza di ulcere sintomatiche + ulcere complicate nei pazienti che avevano assunto celecoxib, ibuprofene o diclofenac.
- ✓ I dati relativi alle ulcere complicate (escludendo le ulcere sintomatiche) non sono stati riportati. Le ulcere complicate erano l'indicatore principale dello studio CLASS, così come riportato nel protocollo di studio.
- ✓ I risultati presentati sono quelli relativi ai **primi sei mesi dello studio** (già evidenziati a pag. 4 del pacchetto). Questa scelta è stata fatta nonostante la FDA abbia pubblicato i dati *completi* dello studio (durata: 12-15 mesi); **numerose critiche** sono state inoltre mosse agli autori del CLASS attraverso lettere ed editoriali^{1,2,3} poiché l'analisi a sei mesi non era prevista dal protocollo di studio. Va reso noto che lo studio di Deeks *et al.* presenta conflitti di interesse (essendo stato finanziato e realizzato dalla ditta produttrice del celecoxib).

Gastrolesività degli anti-cox₂ in acuto: cosa andrebbe chiarito?

- ✓ Dati regionali di prescrizione evidenziano che, **in Italia, gli anti-cox₂ sono prevalentemente usati in acuto**⁴.
- ✓ Non ci sono dati affidabili (provenienti da studi randomizzati di ampie dimensioni o da meta-analisi) che dimostrino che usare **in acuto** anti-cox₂ invece di FANS non selettivi riduca l'**incidenza di ulcere gastrointestinali**.
- ✓ **Non è dunque chiaro se gli anti-cox₂ abbiano dei vantaggi rispetto ai FANS non selettivi nell'utilizzo in acuto.**

1 Bollettino di Informazione sui Farmaci 2001, N°6:224-6
2 Juni P *et al.* *BMJ* 2002;324:1287-8
3 Budenholzer BR *et al.* *BMJ* 2002;325:161-4
4 http://www.ben.iss.it/pre_2002/giugno02/1.htm