

# ANTI-COX<sub>2</sub> E INFARTO DEL MIOCARDIO

## UN EFFETTO DI CLASSE

### IL RECENTE PASSATO

- ▶ Il pacchetto informativo CeVEAS n°4 (2002) aveva riportato i primi dubbi circa l'effetto negativo dei coxib sul sistema cardiovascolare rispetto ai FANS tradizionali.
- ▶ Sorprende che dopo i risultati dello studio VIGOR (2000) le agenzie regolatorie non abbiano richiesto alle aziende farmaceutiche studi disegnati con l'obiettivo di chiarire tali dubbi.
- ▶ Solo nella primavera del 2004 l'EMA (Agenzia Europea dei Medicinali) ha rivalutato il profilo di sicurezza dei coxib, sulla base di una richiesta effettuata dalla Francia nel 2002. Da quel momento i "foglietti illustrativi" di tutti i coxib avrebbero dovuto contenere una avvertenza relativa alla sicurezza cardiovascolare e in particolare al rischio di infarto del miocardio.

### LA CRONACA

- ▶ Il 30 settembre 2004 la Merck Sharp & Dohme ha volontariamente ritirato dal mercato mondiale il rofecoxib.
- ▶ Il 16 dicembre 2004 il National Cancer Institute americano ha interrotto lo studio APC con il celecoxib.
- ▶ Il 17 febbraio 2005, l'EMA ha introdotto delle limitazioni all'uso dei coxib.
- ▶ Il 18 febbraio 2005 i membri dell'FDA Advisory Panel (gruppo tecnico di consultazione dell'FDA) hanno espresso parere favorevole sul mantenimento in commercio di celecoxib e valdecoxib e sull'eventuale reintroduzione del rofecoxib.
- ▶ Il 7 aprile 2005, FDA ed EMA hanno chiesto alla ditta produttrice di ritirare volontariamente il valdecoxib dal commercio per un rapporto rischio/beneficio sfavorevole.

Questo pacchetto informativo presenta i principali dati disponibili prodotti negli ultimi due anni sulla sicurezza cardiovascolare dei coxib

### GLI ARGOMENTI TRATTATI

Rofecoxib: il ritiro di un BEST-SELLER	2
Fermato anche un RCT sul celecoxib	3
Cosa possono dirci gli studi osservazionali?	4
Le <i>in</i> -certezze su:	5-6
▶ Etoricoxib	
▶ Pare/Valdecoxib	
▶ Lumiracoxib	
La prescrizione dei coxib in Italia	7
Ricapitolando ...	8

# Rofecoxib: Il ritiro di un best-seller

- ✓ Il rofecoxib alla dose di 25 mg aumenta la frequenza di eventi cardiovascolari (CV) maggiori rispetto al placebo.
- ✓ Non è chiaro quanto il rischio compaia precocemente o dipenda dalla durata del trattamento.
- ✓ Tale risultato ha determinato il ritiro dal mercato del farmaco da parte della ditta produttrice.



## LO STUDIO APPROVe E IL RITIRO DEL ROFECOXIB

Il 30 settembre 2004 in seguito all'analisi ad interim dello studio APPROVe<sup>2</sup>, che mostrava un aumento significativo di infarto del miocardio con rofecoxib rispetto al placebo, la Merck, Sharp & Dohme ha ritirato spontaneamente il rofecoxib dal commercio e sospeso tutti gli studi sperimentali in corso.<sup>1</sup>

### CARATTERISTICHE principali dello studio APPROVe

Trattamenti a confronto e n° pazienti	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rofecoxib 25 mg/die</li><li>• Placebo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1287 paz.</li><li>• 1299 paz.</li></ul>
Obiettivo dello studio	<ul style="list-style-type: none"><li>• prevenzione delle recidive di polipi in pazienti con anamnesi di adenoma del colon retto</li></ul>	
Durata	<ul style="list-style-type: none"><li>• termine previsto: 3 anni (interrotto a due mesi dal termine)</li></ul>	
Pazienti studiati (tot= 2586)	<ul style="list-style-type: none"><li>• età media 59 anni; 62% maschi</li><li>• 17% in terapia con ASA a bassa dose</li></ul>	
Pazienti esclusi	<ul style="list-style-type: none"><li>• con poliposi familiare, pregresso ictus o TIA, angina, insufficienza cardiaca congestizia, infarto del miocardio o pregressa rivascolarizzazione coronarica</li></ul>	

### PRINCIPALI RISULTATI dello studio APPROVe

	Rofecoxib (1287 paz)	Placebo (1299 paz)
<i>Principale esito di sicurezza CV</i>	N° paz (%)	
Eventi trombotici CV gravi in 2,5 anni*	46 † (3,6%)	26 † (2,0%)

\*Somma di: IMA fatale e non fatale, angina instabile, morte improvvisa, ictus ischemico fatale e non fatale, TIA, eventi trombotici periferici venosi e arteriosi.

† differenza statisticamente significativa

- ▶ Il rofecoxib aumenta di circa due volte la frequenza di eventi cardiovascolari rispetto al placebo: in particolare, trattando 1000 pazienti a basso rischio cardiovascolare per un anno si verificano mediamente 8 eventi trombotici cardiovascolari gravi in più.
- ▶ Pertanto, l'uso protratto di rofecoxib determina un rischio CV elevato, maggiore del 15% se proiettato a 10 anni.<sup>3</sup> Per un rischio di analoga entità le Linee Guida di prevenzione cardiovascolare<sup>4</sup> raccomandano di usare ASA a bassa dose.

### COSA SAPEVAMO O POTEVAMO SAPERE

- ▶ Nel 2000 lo studio VIGOR<sup>5,6</sup> (vedi pacchetto informativo CeVEAS n° 4) aveva evidenziato un aumento del rischio di infarto di 5 volte nei pazienti trattati con rofecoxib rispetto a quelli trattati con naprossene (- 0,4% vs ~ 0,1%).
- ▶ Una revisione sistematica del 2004<sup>7</sup> (Juni P et al.) ha evidenziato che l'incidenza di infarti del miocardio è più che raddoppiata nei pazienti che assumono rofecoxib rispetto a un FANS non selettivo.
- ▶ Gli autori sottolineano che se fosse stata fatta una metanalisi dei dati disponibili si sarebbe evidenziato un rischio statisticamente significativo di infarto per il rofecoxib già alla fine del 2000.

### IL RISCHIO CV DIPENDE DALLA DURATA? I dati disponibili sono controversi

- ▶ Nello studio APPROVe<sup>2</sup> il rischio trombotico diventa statisticamente significativo solo dopo 18 mesi, mentre l'aumento di casi di insufficienza cardiaca ed edema polmonare si evidenzia già dopo i primi mesi
- ▶ La revisione sistematica di Juni<sup>7</sup> mostra che il rischio CV del rofecoxib si evidenzia sia negli studi a breve che in quelli a lungo termine e non è dose-dipendente
- ▶ Ciò che sembra rilevante per un ulteriore aumento del rischio sono l'età e le condizioni cardiovascolari di base dei pazienti trattati.<sup>8,9</sup>

# Fermato anche un RCT sul Celecoxib

- ✓ Lo studio randomizzato APC è stato interrotto anticipatamente per un eccesso di eventi cardiovascolari con il celecoxib rispetto al placebo.
- ✓ Tale aumento risulta essere dose dipendente.



Il 16 dicembre 2004 il National Cancer Institute<sup>10</sup> statunitense ha interrotto lo studio randomizzato APC<sup>11</sup> a causa di un eccesso di eventi cardiovascolari fatali e non fatali nei pazienti trattati con celecoxib rispetto al placebo.

## CARATTERISTICHE principali dello studio APC

Trattamenti a confronto e n° pazienti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celecoxib 400 mg/die</li> <li>• Celecoxib 800 mg/die</li> <li>• placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 685 paz</li> <li>• 671 paz</li> <li>• 679 paz</li> </ul>
Obiettivo dello studio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prevenzione delle recidive di polipi in pazienti con anamnesi di adenoma del colon retto</li> </ul>	
Durata	<ul style="list-style-type: none"> <li>• termine previsto: 3 anni (interrotto a due mesi dal termine)</li> </ul>	
Pazienti studiati (tot= 2035)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• età media 60 anni; 68% maschi</li> <li>• 30% in terapia con ASA a bassa dose</li> </ul>	

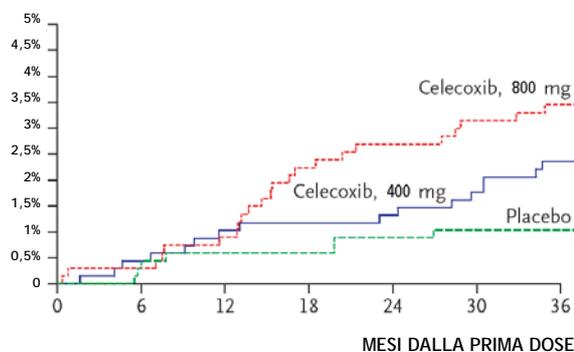


## COSA SAPEVAMO GIÀ: DATI PUBBLICATI E NON

- ▶ Dopo lo studio CLASS<sup>5,13</sup> (vedi pacchetto informativo CeVEAS n° 4) che non aveva evidenziato differenze nella sicurezza cardiovascolare tra celecoxib e ibuprofene o diclofenac, sono stati pubblicati 52 studi clinici randomizzati (RCT) di cui 12 con numerosità superiore a 450 pazienti e con durata minima di 6 settimane (2 di questi sono rielaborazioni dei dati dello studio CLASS).
- ▶ In nessuno di questi studi sono stati valutati come indicatore principale gli esiti cardiovascolari maggiori.
- ▶ Un RCT su 13.000 pazienti seguiti per 12 settimane (denominato SUCCESS-I e mai pubblicato per esteso su una rivista scientifica)<sup>14</sup> ha valutato l'efficacia e la sicurezza del celecoxib (200–400 mg/die) rispetto a diclofenac (100 mg/die) o naprossene (1000 mg/die). I dati disponibili non consentono una adeguata interpretazione dei risultati.

## Principali RISULTATI dello studio APC

INCIDENZA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI FATALI E NON FATALI\*



\*morte per cause cardiovascolari, IMA non fatale, ictus, scompenso cardiaco

L'analisi dei dati mostra un aumento di rischio cardiovascolare dose dipendente<sup>12</sup> con il celecoxib.

Trattando 1000 pazienti per un anno si verificano mediamente:

- ▶ 3,4 eventi CV con il placebo
- ▶ 7,8 eventi CV con celecoxib 400 mg/die (4,4 in più del placebo, cioè un aumento di 2,3 volte)
- ▶ 11,4 eventi CV con celecoxib 800 mg/die (8 in più del placebo, cioè un aumento di 3,4 volte)

## QUANDO I RISULTATI NON SONO PUBBLICATI...

La mancata pubblicazione su riviste scientifiche di studi con esito clinico negativo genera il cosiddetto "bias" (errore sistematico) di pubblicazione. In altri termini, si può avere una idea distorta della efficacia e/o sicurezza di un intervento sanitario perché sono pubblicati più facilmente i risultati favorevoli all'intervento rispetto a quelli sfavorevoli.<sup>15</sup>

# Celecoxib e Rofecoxib ... cosa possono dirci gli studi osservazionali

- ✓ Studi osservazionali su ampie casistiche hanno mostrato l'esistenza di rischi cardiovascolari associati all'uso di rofecoxib escludendo tali rischi per il celecoxib.
- ✓ Tali risultati, smentiti da un RCT, vanno comunque interpretati con cautela per il rischio di errori sistematici e fattori confondenti.



www.uffa.it

## Un "confronto" ... non alla pari

	STUDI OSSERVAZIONALI	STUDI RANDOMIZZATI (RCT)
CARATTERISTICHE	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Valutano la frequenza di esiti clinici negli utilizzatori di coxib o altri FANS<sup>16-20</sup> rispetto ai non utilizzatori.</li><li>▶ I trattamenti non sono stati assegnati sperimentalmente, ma vengono "osservati" nella normale pratica clinica.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Il coxib viene confrontato con un altro FANS o con il placebo e l'assegnazione a ciascuno dei gruppi avviene in modo casuale (randomizzato).</li></ul>
VANTAGGI	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ La possibilità di analizzare casistiche molto ampie (nell'ordine delle centinaia di migliaia di individui) e di consentire la rilevazione di effetti collaterali rari o di avanzare ipotesi su effetti clinici sconosciuti.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ La randomizzazione aumenta la probabilità che i gruppi a confronto abbiano caratteristiche e fattori prognostici simili; pertanto le differenze eventualmente osservate tra i gruppi possono essere attribuite quasi certamente al trattamento.</li><li>▶ Gli RCT rappresentano pertanto lo strumento più affidabile per valutare l'efficacia e (se la numerosità della popolazione studiata è sufficiente) la sicurezza di un farmaco.</li></ul>
SVANTAGGI	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Non si può essere sicuri che i pazienti in terapia con i farmaci a confronto - nel caso specifico, celecoxib, rofecoxib o altri FANS - abbiano caratteristiche simili tra di loro.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Uno studio randomizzato su ampia popolazione e di lunga durata è costoso e impone criteri di selezione dei pazienti che ne possono condizionare la trasferibilità nella pratica clinica; è inoltre complesso dal punto di vista organizzativo.</li></ul>

### CELECOXIB: I RISCHI ESISTONO NONOSTANTE I RISULTATI DEGLI STUDI OSSERVAZIONALI

- ▶ Alcuni studi osservazionali di ampie dimensioni (dai 50.000 a circa 1.400.000 individui studiati)<sup>16-20</sup> hanno suggerito che il rischio di eventi cardiovascolari con il celecoxib è minore rispetto al rofecoxib e simile a quello di chi non utilizza FANS o utilizza FANS non selettivi.
- ▶ Nel dicembre 2004 è stato però interrotto lo studio randomizzato APC<sup>11</sup> (vedi pag. 3), confutando i risultati degli studi osservazionali condotti in precedenza.
- ▶ Ciò dimostra, ancora una volta, che i risultati degli studi osservazionali non possono essere considerati conclusivi.

# Cosa si sa sugli altri coxib disponibili in Italia?

- ✓ Per l'etoricoxib non sono stati pubblicati per esteso studi randomizzati che permettano di valutarne la sicurezza cardiovascolare. È stato tuttavia dimostrato un maggiore rischio di complicanze legate all'ipertensione.
- ✓ Pare/Valdecoxib è associato ad un aumento di eventi cardiovascolari maggiori (quando è usato in acuto) e a gravi reazioni cutanee.

## Pare-Valdecoxib

- ▶ **2** RCT effettuati in pazienti sottoposti a by-pass aorto-coronarico hanno confermato un aumento del rischio cardiovascolare sia del valdecoxib che del parecoxib (profarmaco del valdecoxib che ne consente la somministrazione per via parenterale) utilizzati per periodi brevi nel trattamento del dolore post-operatorio (10-14 giorni).<sup>21,22</sup>
- ▶ Il primo studio<sup>21</sup> (462 pazienti di età media 61 anni) ha evidenziato un raddoppio significativo degli esiti avversi gravi (19,0% vs 9,9%) nei pazienti che assumono coxib anziché il trattamento analgesico standard con morfina;
- ▶ Nel secondo studio<sup>22</sup> (1671 pazienti di età media 62 anni) gli eventi cardiovascolari erano significativamente più frequenti nel gruppo trattato con pare/valdecoxib (2,0%) rispetto al gruppo trattato con placebo (0,5%).
- ▶ Una metanalisi<sup>23</sup> dei due studi mostra che il valdecoxib è associato ad un rischio di eventi cardiovascolari 3 volte superiore rispetto al placebo (RR=3,08 IC 95% 1,20–7,87).

### ATTENZIONE ALLE REAZIONI CUTANEE

Nel 2002 l'EMA ha lanciato un allarme sull'elevato numero di gravi reazioni da ipersensibilità (anafilassi e angioedema) e cutanee (tra cui la sindrome di Stevens Johnson e la necrolisi epidermica tossica) associate all'uso di parecoxib e valdecoxib già nelle prime 2 settimane di trattamento. Da allora sono stati segnalati 87 casi di sindrome di Stevens Johnson, inclusi 36 ricoveri e 4 decessi.<sup>24-26</sup>



Sulla base di queste considerazioni, l'FDA e l'EMA hanno chiesto alla Pfizer di sospendere volontariamente il valdecoxib dal commercio.

## Etoricoxib

- ▶ Sono stati pubblicati 15 RCT su efficacia e sicurezza dell'etoricoxib, di cui solo 7 con una numerosità superiore a 450 pazienti e con una durata massima di 12 settimane. I dati di sicurezza CV sono limitati a esiti clinici surrogati (per es. edemi periferici) per i quali non si evidenziano differenze con i FANS tradizionali.
- ▶ Nonostante ciò l'etoricoxib è diventato il coxib più prescritto (vedi pag. 8) superando già dal primo mese di commercializzazione anche il rofecoxib—prodotto dalla stessa ditta farmaceutica



- ▶ **Interazioni:** è segnalato (anche in scheda tecnica)<sup>27</sup> che l'uso concomitante di etoricoxib e contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva porta a un aumento delle concentrazioni plasmatiche degli estrogeni fino al 60% e conseguente aumento dell'incidenza di eventi avversi (per es. eventi tromboembolici in donne a rischio).

### I DATI NON PUBBLICATI E GLI STUDI IN CORSO

- ▶ Lo studio randomizzato con maggiore numerosità (EDGE—7111 pazienti con artrosi) ha confrontato etoricoxib alla dose di 90 mg/die (3593 pazienti) con diclofenac 50 mgx3/die (3518 pazienti) per una media di nove mesi. L'analisi dei dati (disponibile solo sul sito della FDA<sup>28</sup>) mostra che il numero di infarti del miocardio è maggiore con etoricoxib rispetto a diclofenac, anche se in modo non statisticamente significativo (rispettivamente 0,65 vs 0,42 eventi ogni 100 pazienti trattati per un anno) e che il numero di abbandoni per effetti avversi correlati all'ipertensione è stato significativamente superiore nei pazienti trattati con etoricoxib (2,3% vs 0,7%).
- ▶ È in corso uno studio clinico randomizzato su 23.000 pazienti della durata di 1,5 anni, che confronta i rischi cardiovascolari di etoricoxib (60 e 90 mg) e diclofenac (150 mg) in pazienti con osteoartrosi e artrite reumatoide.

# Il coxib che verrà: Lumiracoxib

- ✓ Nonostante le sue ampie dimensioni, lo studio TARGET è stato disegnato per valutare la sicurezza gastrointestinale e non quella cardiovascolare del lumiracoxib.
- ✓ Anche se al limite della significatività statistica, tale studio evidenzia una incidenza doppia di infarti nei pazienti trattati con lumiracoxib invece che con naprossene.

## TARGET: studio di ampie dimensioni ma ...

- ▶ Il lumiracoxib, non ancora in commercio in Italia, è stato oggetto dello studio TARGET<sup>29</sup> che ha valutato la sicurezza gastrointestinale (obiettivo principale) e cardiovascolare (obiettivo secondario) a un anno del lumiracoxib 400 mg al giorno (da due a quattro volte la dose standard per il trattamento dell'osteoartrosi) confrontandola in due diversi sottostudi con ibuprofene e naprossene.
- ▶ La numerosità del campione è stata però specificamente definita per rilevare differenze nella frequenza di ulcere gastroduodenali nei due sottostudi combinati.

## CARATTERISTICHE principali dello studio TARGET

Trattamenti a confronto e n° pazienti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lumiracoxib 400 mg/die</li> <li>• ibuprofene 800 mgx3/die</li> <li>• naprossene 500 mgx2/die</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9117 paz.</li> <li>• 4397 paz.</li> <li>• 4730 paz.</li> </ul>
Obiettivo principale	• Valutare la sicurezza gastrointestinale (ulcere complicate)	
Esiti cardiovascolari	• IMA non fatale + ictus non fatale + morte cardiovascolare (esito clinico composto)	
Durata	• 52 settimane	
Pazienti Inclusi (tot= 18.325)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• età media 63 anni; 76% donne</li> <li>• 24% in terapia con ASA a bassa dose</li> </ul>	
Pazienti esclusi	• con pregresso IMA, ictus, sottoposti a rivascularizzazione o con insufficienza cardiaca congestizia	

## Principali RISULTATI dello studio TARGET

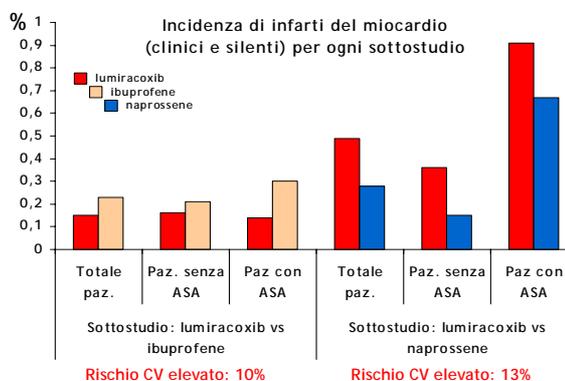


Figura 1. Frequenza di infarti a un anno per ciascuno dei due sottostudi anche considerando l'eventuale utilizzo di ASA a basse dosi.

## Restano alcuni dubbi sulla sicurezza CV

- ▶ Le popolazioni nei due sottostudi avevano un differente rischio CV di base (10 vs 13%, vedi Figura 1) e ciò rende più difficile il confronto diretto tra le diverse molecole.<sup>30</sup>
- ▶ Le differenze rilevate negli esiti cardiovascolari maggiori non sono statisticamente significative sia distinguendo i due sottostudi (come nel grafico) che combinandone i risultati; va comunque ribadito che lo studio non era stato disegnato per rilevare le eventuali differenze rispetto alla sicurezza cardiovascolare.<sup>30</sup>
- ▶ Le differenze nelle variazioni pressorie favoriscono il lumiracoxib rispetto agli altri FANS (-1,7 mmHg di sistolica, -0,4 mmHg di diastolica).
- ▶ Pur non raggiungendo la significatività statistica, l'incidenza di infarti nei pazienti trattati con lumiracoxib è circa doppia rispetto a quella dei trattati con naprossene (0,49% vs 0,28%).

# Cosa suggeriscono i dati di prescrizione

Le indicazioni registrate al 30 settembre 2004

	rofecoxib	celecoxib	etoricoxib	valdecoxib	parecoxib
Osteoartrosi	✓	✓	✓	✓	
Artrite reumatoide	✓	✓	✓	✓	
Artrite gottosa acuta			✓		
Dolore acuto	✓				
Dismenorrea primaria	✓			✓	
Dolore post-operatorio					✓

## Attenzione ai fattori di rischio CV

**ASL Modena: gennaio–settembre 2004.** Dall'analisi dei dati di prescrizione territoriali relativi al periodo gennaio–settembre 2004, i coxib sono risultati maggiormente prescritti nei pazienti di età  $\geq 75$  anni. In questa fascia di età è più alta la prescrizione di ASA a bassa dose.

Figura 1. Prescrizioni di FANS non selettivi e coxib (DDDx1000 ab/die) per fasce di età

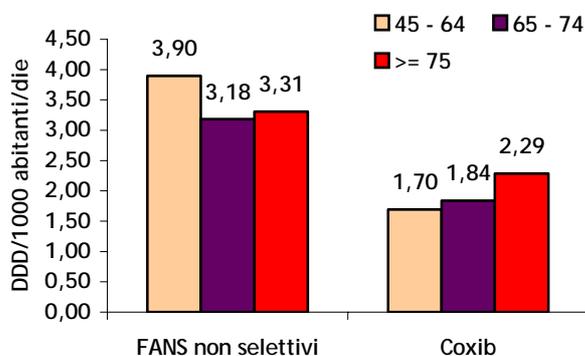
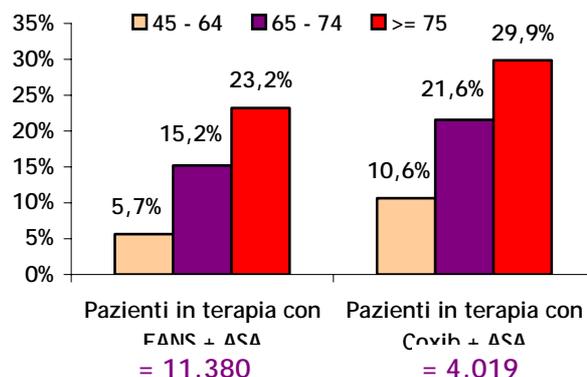
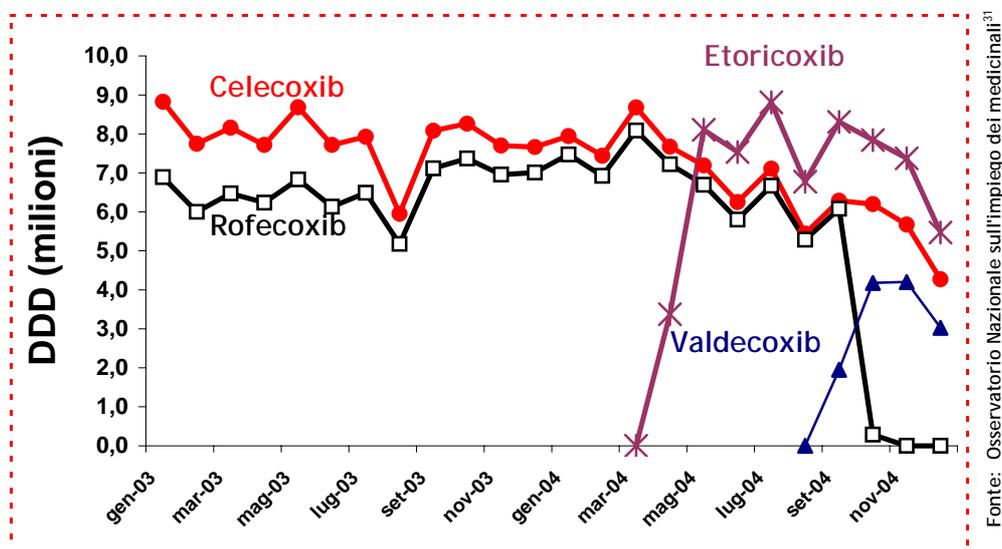


Figura 2. Pazienti trattati per fasce di età con FANS non selettivi o coxib in associazione con ASA a bassa dose



## Il successo commerciale dei coxib in Italia (2003–2004)

- ▶ La prescrizione di coxib continua ad aumentare (+26% nell'ultimo anno); si osserva una crescita del consumo delle nuove molecole e in particolare dell'etoricoxib, che dal mese di maggio 2004 è diventato "il coxib preferito dagli italiani".
- ▶ A partire dal mese di ottobre 2004 (dopo il ritiro del rofecoxib) tutti i coxib sono andati incontro a una flessione delle prescrizioni.



Fonte: Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali<sup>3)</sup>

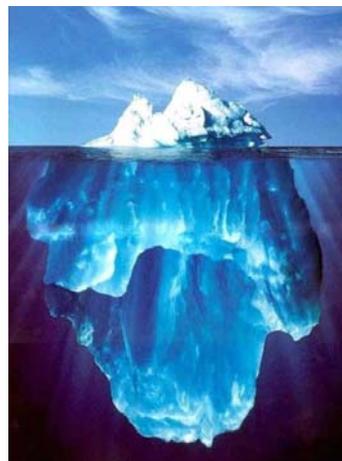
# Ricapitolando ... cautela sui coxib

## Le evidenze sommerse

- ▶ Già alla fine del 2000, una valutazione complessiva dei dati esistenti avrebbe permesso di confermare i rischi cardiovascolari del rofecoxib evidenziati nello studio VIGOR.<sup>20</sup>
- ▶ Considerando il largo uso di questi farmaci si è stimato che solo negli Stati Uniti, nei 5 anni di commercializzazione, circa 100.000 individui possono avere avuto un infarto attribuibile all'uso del rofecoxib.<sup>29</sup>

## Le esitazioni di EMEA e FDA

- ▶ Solo dopo il ritiro del rofecoxib gli enti regolatori europeo ed statunitense—EMEA e FDA—hanno deciso di avviare revisioni per valutare l'entità del rischio cardiovascolare dei coxib.
- ▶ L'EMEA ha deciso di controindicare tutti i coxib nei pazienti con cardiopatia ischemica o pregresso ictus e per l'etoricoxib la controindicazione è stata estesa anche ai pazienti con ipertensione non controllata. Il medico prescrittore dovrà porre attenzione nel caso siano presenti altri fattori di rischio cardiovascolare come iperlipidemia, diabete, abitudine al fumo, vasculopatia periferica. Vista
- ▶ Dopo aver rivalutato il profilo rischi-benefici dell'intera classe, un Panel della FDA ha espresso parere favorevole sul mantenimento in commercio di celecoxib e valdecoxib e sull'eventuale reintroduzione del rofecoxib.



## BENEFICI

- ▶ Tutti i coxib hanno dimostrato una efficacia antidolorifica paragonabile a quella dei FANS non selettivi in studi di non inferiorità.
- ▶ Una riduzione delle ulcere gastro-duodenali complicate rispetto ai FANS non selettivi è stata dimostrata in RCT con almeno 1000 pazienti solo per rofecoxib e lumiracoxib (per quest'ultimo solo in pazienti senza ASA a bassa dose).
- ▶ I dati sul celecoxib sono controversi poiché lo studio di maggiore numerosità (CLASS)<sup>5</sup> ha importanti limiti metodologici.

## RISCHI

- ▶ La dimostrazione di un aumento di rischio cardiovascolare con i diversi coxib suggerisce la possibilità di un "effetto di classe".
- ▶ In particolare, tali rischi sono dimostrati per rofecoxib, celecoxib e pare/valdecoxib e la loro assenza non è certa per il lumiracoxib.
- ▶ Etoricoxib aumenta gli esiti avversi legati all'ipertensione.
- ▶ Pare/valdecoxib possono anche determinare gravi reazioni cutanee e da ipersensibilità.

## Autori:

Annalisa Campomori,  
Oreste Capelli,  
Giulio Formoso,  
Anna Maria Marata,  
Nicola Magrini  
CeVEAS, Modena

Stampa: S.T.C. Stab.  
Tipografico dei Comuni  
Santa Sofia—Forlì

## BIBLIOGRAFIA

1. FDA News FOR IMMEDIATE RELEASE (<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01122.html>) - September 30, 2004 - FDA Public Health Advisory, Questions and Answers, Merck & Co. Press Release
2. Bresalier RS et al. *N Engl J Med* 2005;352: 1092-10102
3. Hayden M et al. *Ann Intern Med* 2002;136:161-172.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002;324:71-86. [Erratum, *BMJ* 2002;324:141]
5. Bombardier C, et al. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
6. Pacchetto informativo CeVEAS n° 4. Disponibile all'indirizzo: [http://web1.satcom.it/interage/ceveas/html/doc/66/modena\\_con\\_inserito.pdf](http://web1.satcom.it/interage/ceveas/html/doc/66/modena_con_inserito.pdf)
7. Juni P et al. *Lancet*. 2004;364:2021-2029
8. Topol Eric J., Failing the Public Health — Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707-8
9. FitzGerald Garret A.. Coxibs and Cardiovascular Disease *N Engl J Med* 2004; 351:1709-10
10. NIH Halts Use of COX-2 Inhibitor in Large Cancer Prevention Trial <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/APCtrialCOX2> - ultimo accesso 14 marzo 2005
11. Solomon SD et al. *NEJM* 2005;352: 1071-1080
12. Topol EJ. *JAMA* 2005;293:366-368
13. Silverstein FE et al. *JAMA*. 2000;284:1247-1255.
14. Whelton A et al. Celecoxib does not increase the risk of cardiac failure, edema, hypertension compared to NSAIDs, results from SUCCESS-1: a double blind, randomized trial in 13.274 OA patients. 2001 Annual European Congress of Rheumatology, Prague, Czech Republic 13-15 June 2001. Abstract
15. Chan AW et al. *JAMA* 2004;291:2457-2465
16. Ray WA et al. *Lancet* 2002;359:118-123.
17. Solomon DH et al. *Circulation* 2004;109:2068-2073.
18. Mamdani M, et al. *Lancet* 2004;363:1751-1756.
19. Kimmel SE, et al. *Ann Intern Med* 2005;142:157-164.
20. Graham DJ et al. *Lancet* 2005; 365:475-81
21. Ott E et al. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1481-1487
22. Nussmeier NA et al. *NEJM* 2005; 352:1081-1091
23. Furberg CD et al. *Circulation* 2005;111:249
24. US Food and Drug Administration. Bextra Label updated with boxed warning concerning severe skin reactions and warning regarding cardiovascular risk. FDA Talk Paper. December 9, 2004. Available at: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01331.html>. Accessed December 21, 2004.
25. Ray WA et al. *NEJM* 2004;351:2767
26. EMEA public statement on valdecoxib and parecoxib sodium cardiovascular risks in coronary artery bypass graft (CABG) surgery and serious adverse skin reactions. Disponibile all'indirizzo: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/20480204en.pdf>
27. Committee for proprietary medicinal products (CPMP) opinion following an article 31 referral. Disponibili all'indirizzo: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/etoricoxib/174804en.pdf>
28. Studio EDGE - [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1\\_31\\_FF-FDA-Tab-T.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1_31_FF-FDA-Tab-T.pdf)
29. Farkouh ME et al. *Lancet*. 2004;364:675-684
30. Topol EJ. *Lancet* 2004;364:639-640
31. OsMED—Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. Rapporto 2004. <http://www.ministerosalute.it/medicinali/osmed/sezApprofondimenti.jsp?label=rap>
32. European Medicines Agency—<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/6275705en.pdf>
33. Agenzia Italiana del Farmaco [http://www.agenziafarmaco.it/nota5\\_23022005.html](http://www.agenziafarmaco.it/nota5_23022005.html)
34. FDA—<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/anscripts/2005-4090T3.pdf>
35. Agenzia Italiana del Farmaco [http://www.agenziafarmaco.it/comunicati/com8\\_07042005.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/comunicati/com8_07042005.pdf)

## Le decisioni delle Agenzie Regolatorie al mese di aprile 2005

IN EUROPA<sup>32,33,35</sup>



- **Tutti i coxib sono controindicati** nei pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare accertate e insufficienza cardiaca congestizia (Classe NYHA II-IV).<sup>¶</sup>
- **Particolare attenzione** nella prescrizione deve essere posta in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare e con vasculopatia periferica.
- **Inoltre:**

- ROFECOXIB** ► **Dopo** il ritiro dal mercato, non è finora stato oggetto di valutazione
- ETORICOXIB** ► **È controindicato** nei soggetti con ipertensione non controllata
- PARE/VALDECOXIB** ► **Non deve essere utilizzato** nel trattamento del dolore post-operatorio conseguente ad intervento di bypass aorto-coronarico.
- LUMIRACOXIB** ► **Il farmaco è in attesa di registrazione (con procedura di mutuo riconoscimento) in tutti i paesi della Comunità Europea.**

<sup>¶</sup> I pazienti con queste condizioni che assumono coxib devono essere trasferiti a trattamenti alternativi.

Il 7 aprile, a seguito di una richiesta dell'EMA, la Pfizer ha accettato di sospendere il valdecoxib in Europa

IN USA<sup>34</sup>



Il 16, 17 e 18 febbraio 2005 la FDA ha incontrato pubblicamente i membri dell'Advisory Panel sui coxib (GRUPPO TECNICO DI CONSULTAZIONE) per una rivalutazione del profilo di sicurezza di questi farmaci.

Il parere espresso a maggioranza dal Panel è stato favorevole per il mantenimento in commercio di celecoxib e valdecoxib e la re-introduzione del rofecoxib anche se con un diverso grado di consenso (vedi schema).

Il Panel ha raccomandato l'inserimento di un'avvertenza speciale (BLACK BOX) nella scheda tecnica di tutti i coxib in commercio negli USA che metta in guardia sui rischi cardiovascolari. Sulla base di queste raccomandazioni, l'FDA

ROFECOXIB	17	15
CELECOXIB	31	1
VALDECOXIB*	17	13
*2 astenuti		

Il 7 aprile, anche in USA, la Pfizer ha volontariamente sospendere il valdecoxib dal mercato su richiesta della FDA