

# ANTI-COX<sub>2</sub>: FARMACI ATTESI, ALLA PROVA DEI FATTI

Pacchetto Informativo CeVEAS n°4

Maggio 2002

## Indice

FANS e anti – cox <sub>2</sub> : dosi, rischi e obiettivi terapeutici	2
Gastrolesività degli anti-cox <sub>2</sub> : gli studi CLASS e VIGOR	3
Rischi gastrointestinali: i dati pubblicati sulle riviste confrontati con i dati completi della FDA	4
Rischi cardiovascolari: i dati pubblicati dalla FDA	5
Anti – cox <sub>2</sub> e pubblicità fuorviante: le diffide della FDA	6-7
La co-prescrizione di inibitori di pompa protonica e anti – cox <sub>2</sub> : cosa dicono i dati?	8
Cos'altro è stato pubblicato?	Inserto

- *Gli studi clinici finora condotti sugli anti-cox<sub>2</sub> evidenziano – nel confronto con i FANS tradizionali - una equivalenza di efficacia antidolorifica ed antiinfiammatoria (definita attraverso misurazioni qualitative, sia soggettive che oggettive). La maggiore efficacia clinica degli anti-cox<sub>2</sub> nel trattamento del dolore acuto non articolare (cefalea, mal di denti, ecc.) non è stata invece dimostrata.*
- *Gli studi pubblicati evidenziano una maggiore tollerabilità gastrointestinale degli anti-cox<sub>2</sub> sulla base sia di dati endoscopici che clinici.*
- *La Food and Drug Administration (FDA) americana ha tuttavia rianalizzato i dati pubblicati disponibili, sollevando dubbi sul profilo di sicurezza complessivo di questi farmaci e in particolare sugli esiti avversi cardiovascolari.*
- *In questo 'pacchetto informativo' viene analizzato il profilo di sicurezza complessivo degli anti-cox<sub>2</sub>, attraverso i dati disponibili dai principali studi clinici e dalle valutazioni della FDA. Viene inoltre discussa la tollerabilità degli anti-infiammatori non steroidei in funzione della dose e sottolineato come la dose efficace cambi in funzione dell'obiettivo terapeutico (dosi analgesiche vs dosi antiinfiammatorie).*

# FANS e Anti-Cox<sub>2</sub>: dosi, rischi e obiettivi terapeutici

## ✓ I FANS hanno tutti la stessa gastrolesività?

I risultati degli studi osservazionali (studi di coorte, caso-controllo) pubblicati negli anni '90 sui rischi di ulcera peptica o di emorragia digestiva indotta da FANS<sup>1</sup>, hanno mostrato che i FANS hanno diverso grado di gastrolesività.

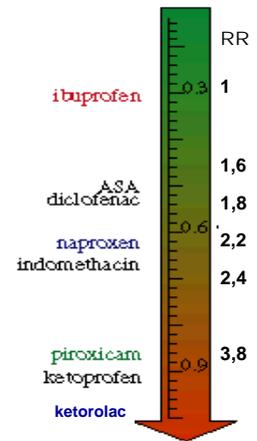
La freccia riportata a fianco visualizza livelli crescenti di gastrolesività a partire dall'ibuprofene, considerato il FANS più sicuro sotto questo aspetto. Si possono approssimativamente considerare 3 livelli di gastrolesività:

- **gastrolesività bassa:** ibuprofene
- **gastrolesività intermedia:** acido acetilsalicilico (ASA), diclofenac, e naproxene
- **gastrolesività alta:** piroxicam e ketorolac.

I numeri a fianco della freccia indicano il rischio relativo (RR) di complicazioni gastrointestinali gravi associate all'uso dei singoli FANS, confrontati con ibuprofene, il cui rischio viene considerato uguale a 1. Il rischio di lesioni ulcerose associate all'uso di ketorolac è più che doppio rispetto a diclofenac; il RR non è indicato nella figura in quanto lo studio caso-controllo da cui abbiamo ricavato questo dato non comprende ibuprofene<sup>2</sup>. Il ketoprofene non appare nella figura in quanto i dati su questa molecola non sono omogenei: la maggiore gastrolesività rilevata da alcuni studi potrebbe dipendere dalle formulazioni disponibili in alcuni paesi.

Gli inibitori selettivi delle Cox<sub>2</sub> (anti-Cox<sub>2</sub>) sono stati sviluppati partendo dal presupposto che tale inibizione selettiva porti a un minore rischio di gastrolesività pur mantenendo la stessa attività antinfiammatoria.

Bassa Gastrolesività



Alta Gastrolesività

Modif da: - Therapeutics Letter, Jan / Feb 2001 <http://www.ti.ubc.ca>  
- Prescribing Practice review: 2 Feb 1999 <http://www.nps.org.au>

## ✓ La gastrolesività dipende dalla dose utilizzata?

Vi sono chiare evidenze che la gastrolesività dei FANS è dose-dipendente e passando da dosi medio-basse a dosi piene la gastrolesività aumenta di circa 3 volte.

Uno studio caso-controllo su 1415 pazienti ultrasessantacinquenni ricoverati per malattia ulcerosa in trattamento con FANS (escluso ASA) a diversi dosaggi, ha evidenziato una correlazione diretta tra dose somministrata e comparsa di ulcera peptica (tabella a fianco). Il rischio è particolarmente elevato durante il primo mese di terapia<sup>3</sup>.

<sup>o</sup>In Italia il piroxicam è disponibile solo nella formulazione al dosaggio di 20 mg.

Rischio Relativo di Ulcera gastrica o duodenale rispetto all'uso di dosi standard nei pazienti di età > 65 anni<sup>3</sup> in terapia con FANS

FANS	DOSE STANDARD (MG)/DIE	MENO DI 2 DOSI STANDARD	PIU' DI 2 DOSI STANDARD
ibuprofene	1200	2,2	3,3
indometacina	50	3,1	6,0
naproxene	500	3,8	6,2
piroxicam <sup>o</sup>	20	6,3	-

## ✓ L'obiettivo terapeutico può condizionare il dosaggio?

- Frequentemente i FANS vengono prescritti in condizioni cliniche (artrosi, lombosciatalgia, ecc.) caratterizzate da una componente infiammatoria minima o assente, e utilizzati come sintomatici.
- L'Osteoartrite (OA) è una condizione cronica caratterizzata da una degenerazione del tessuto osseo a scarsa componente infiammatoria. Il trattamento del dolore rappresenta il principale obiettivo da perseguire. Semplici analgesici come il paracetamolo, anti-cox<sub>2</sub> e FANS a basse dosi sono considerati il trattamento di scelta.
- L'Artrite Reumatoide (AR), come altre artriti infiammatorie, è caratterizzata invece da una importante componente flogistica. Una riduzione dell'infiammazione può essere ottenuta utilizzando i farmaci antireumatici specifici (per es.: sali d'oro, metotrexato, leflunomide, ecc.), i cortisonici e i FANS.
- Indipendentemente dalla molecola usata, le dosi anti-flogistiche sono maggiori (indicativamente doppie) rispetto alle dosi analgesiche.

Confronto tra dosi antiinfiammatorie/antireumatiche e dosi analgesiche di diversi FANS e anti-cox<sub>2</sub>.

FARMACI	DOSE ANALGESICA			DOSE ANTI-REUMATICA			DOSE MAX/DIE
	mg	EFFETTO ANALGESICO		mg	EFFETTO ANTI-REUMATICO		
paracetamolo	3000	Inizio (ore) 0,5	Durata (ore) 4-6	Non è dotato di effetti antireumatici riconosciuti			4000
ibuprofene	1200	0,5	4-6	2400	Entro 7	1-2	3200
naproxene	500	1	Fino a 7	1000	Entro 14	2-4	1250
diclofenac	100	-	-	150	-	-	200
indometacina	50	0,5	4-6	100-150	7	1-2	200
piroxicam	20	1	48-72	20	7-12	2-3	20
celecoxib	200	3	-	400	-	-	400
rofecoxib	25	2-3	-	Indicazione non registrata			50

Modificato da: Drug Facts & Comparisons® - Luglio 2000

1 Henry D et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-6.

2 Traversa G et al. Gastrointestinal toxicity of different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 1995;6:49-54

3 Griffin MR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Annals Intern Med* 1991;114:257-263

# Gastrolesività degli anti-cox<sub>2</sub>: studi CLASS e VIGOR

Le industrie farmaceutiche produttrici di **celecoxib** e **rofecoxib** hanno promosso, **dopo la loro commercializzazione**, due **RCT di ampie dimensioni**, lo studio **CLASS** e lo studio **VIGOR** rispettivamente, **con l'obiettivo di dimostrare una riduzione nell'incidenza di ulcere complicate rispetto ai FANS non selettivi**. Gli studi utilizzavano come farmaci di confronto dosi piene di ibuprofene (2400 mg), diclofenac (150 mg) e naproxene (1000 mg) e hanno riportato i risultati di un trattamento prolungato (4,2 mesi studio CLASS e 9 mesi studio VIGOR).

Nello studio VIGOR non sono stati inclusi i pazienti in terapia con ASA a bassa dose: questa esclusione limita fortemente la generalizzabilità dei risultati dello studio a questa tipologia di pazienti.

I risultati incompleti di questi studi sono stati pubblicati sulle riviste JAMA<sup>1</sup> e N Engl J Med<sup>2</sup> nel corso del 2000.

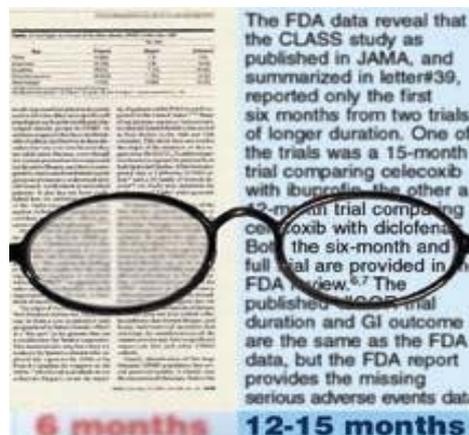
Nel corso del 2001 la **FDA** ha pubblicato sul suo sito ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) le **revisioni complete** degli studi CLASS e VIGOR<sup>3,4</sup>, con una interpretazione diversa del profilo di sicurezza degli anti-cox<sub>2</sub> rispetto ai FANS tradizionali.

La FDA rivela che la versione dello studio **CLASS** pubblicata su JAMA riporta solo i dati relativi agli effetti avversi registrati nei primi sei mesi, mentre il protocollo dello studio prevedeva un trattamento di più lunga durata (12 e 15 mesi nel confronto con ibuprofene e diclofenac, rispettivamente).

Relativamente allo studio **VIGOR**, i dati FDA mostrano come non siano stati riportati dagli autori gli **effetti avversi gravi cardiovascolari** (infarto del miocardio, ictus e mortalità cardiovascolare combinati) associati all'utilizzo del rofecoxib.

Studio CLASS pubblicato su JAMA <sup>1</sup> 7968 pazienti randomizzati in tre gruppi		
PAZIENTI: età media 60 anni; 69% donne 73% con Osteoartrite durata media trattamento: 4,2 mesi (massimo 6 mesi) 20% in terapia con ASA a bassa dose ( $< 325$ mg/die)		
Celecoxib 400 mg x 2  N=3987	Ibuprofene 800 mg x 3  N=1985	Diclofenac 75 mg x 2  N=1996

Studio VIGOR pubblicato su N Engl J Med <sup>2</sup> 8076 pazienti randomizzati in due gruppi	
PAZIENTI: età media 58 anni; 80% donne 100% Artrite Reumatoide durata mediana di trattamento: 9 mesi (massimo 13 mesi) <u>esclusi</u> i pazienti in terapia con ASA a bassa dose ( $< 325$ mg/die)	
Rofecoxib 50 mg  N=4047	Naproxene 500 mg x 2  N=4029



Therapeutics Letter, Issue 41, Jan 2002 <http://www.ti.ubc.ca>

- Silverstein FE et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284:1247-1255.
- 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.
- US Food and Drug Administration. *Celebrex*: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1.htm)
- US Food and Drug Administration. *Vioxx*: [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2\\_03\\_med.doc](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_03_med.doc)

# Rischi gastrointestinali: i dati pubblicati sulle riviste confrontati con i dati completi della FDA

Esiti avversi gastrointestinali negli individui trattati con CELECOXIB vs diclofenac o ibuprofene (dati pubblicati su JAMA)

Esiti avversi gastrointestinali negli individui trattati con CELECOXIB vs diclofenac o ibuprofene (dati pubblicati dalla FDA)

STUDIO CLASS 6 MESI: JAMA						STUDIO CLASS 12-15 MESI: REPORT FDA					
Esiti avversi	Incidenza (% persone/anno) <sup>1</sup>		Rischio relativo (I.C.) <sup>2</sup>	ARR% <sup>3</sup>	NNT <sup>4</sup>	Incidenza (% persone/anno) <sup>1</sup>	Rischio relativo (I.C.) <sup>2</sup>		ARR% <sup>3</sup>	NNT <sup>4</sup>	
	CELECOXIB (1441 PAZ/ ANNO)	ALTRI FANS (1384 PAZ/ ANNO)					CELECOXIB (2320 PAZ/ ANNO)	ALTRI FANS (2203 PAZ/ ANNO)			
Ulcere complicate	0,8	1,4	0,5 (0,3-1,1)	NS	NS	0,7	0,9	0,8 (0,4-1,4)	NS	NS	
Ulcere complicate + ulcere sintomatiche	2,1	3,5	0,6 (0,4-0,9)	1,5	69	1,8	2,8	0,7 (0,4-0,9)	1,0	105	

Esiti avversi gastrointestinali negli individui trattati con ROFECOXIB vs naproxene

STUDIO VIGOR (NEJM) E REPORT FDA					
LE DUE ANALISI SONO COINCIDENTI					
Esiti avversi	Incidenza (% persone/anno) <sup>1</sup>		Rischio relativo (I.C.) <sup>2</sup>	ARR% <sup>3</sup>	NNT <sup>4</sup>
	ROFECOXIB (2697 PAZ/ ANNO)	NAPROXENE (2694 PAZ/ ANNO)			
Ulcere complicate	0,6	1,4	0,4 (0,2-0,8)	0,8	129
Ulcere complicate + ulcere sintomatiche	2,1	4,5	0,5 (0,3-0,6)	2,4	42

Legenda per le misure utilizzate

NS = non statisticamente significativo

<sup>1</sup> incidenza = nuovi casi per ogni 100 individui studiati in un anno

<sup>2</sup> rischio relativo (con coxib invece di FANS)

<sup>3</sup> riduzione assoluta del rischio (con coxib invece di FANS) per ogni 100 individui studiati in un anno

<sup>4</sup> numero di persone da trattare (con coxib invece di FANS) per evitare un evento avverso.

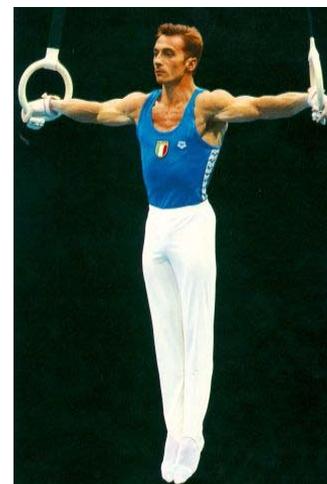
- ✓ L'incidenza di eventi gastrointestinali (complicati e non) è superiore nei pazienti che assumono naproxene alle dosi massime consentite, rispetto ai pazienti che assumono ROFECOXIB alla dose di 50 mg. Tale differenza risulta statisticamente significativa.
- ✓ L'incidenza di ulcere complicate è superiore nei pazienti che assumono ibuprofene o diclofenac alle dosi massime consentite, rispetto ai pazienti che assumono CELECOXIB alla dose di 400 mg BID. Tale differenza si riduce nella analisi della FDA – che tiene conto dell'intero periodo di studio (12-15 mesi) – rispetto alle conclusioni pubblicate su JAMA – che si basano sui primi 6 mesi di osservazione. **Le differenze osservate non sono, tuttavia, statisticamente significative.**
- ✓ Usando un indicatore composito (ulcere complicate + ulcere sintomatiche) si osserva una differenza "marginalmente" significativa ( $p \approx 0,05$ ) a favore dei pazienti che assumono CELECOXIB. In questo gruppo è stato tuttavia effettuato un minor numero di endoscopie per la conferma diagnostica. Tale differenza si riduce nella analisi della FDA – che tiene conto dell'intero periodo di studio (12-15 mesi) - rispetto alle conclusioni pubblicate su JAMA – che si basano sui primi 6 mesi di osservazione.
- ✓ Celecoxib e rofecoxib non possono essere tra loro confrontati sulla base degli studi CLASS e VIGOR, poiché le casistiche studiate risultano differenti.

# Rischi cardiovascolari: i dati pubblicati dalla FDA

Esiti avversi cardiovascolari negli individui trattati con CELECOXIB vs diclofenac o ibuprofen. Gli esiti sono espressi come incidenza di casi ogni 100 individui trattati in un anno.

STUDIO CLASS (REPORT FDA)		
Esiti avversi	Incidenza (% persone/anno)	
	CELECOXIB (2320 PAZ/ANNO)	ALTRI FANS (2203 PAZ/ANNO)
Aritmie	0,6	0,3
Angina	1,3	1,0
Infarto	0,8	0,6
Ritiro dallo studio per esiti avversi	22,4	24,8
Esiti avversi gravi	11,6	10,5
Mortalità cardiovascolare	0,5	0,4
Mortalità totale	0,8	0,8

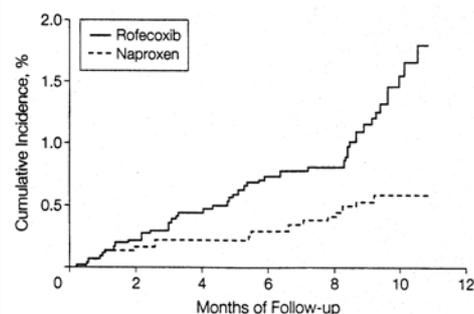
Poiché le differenze tra i due gruppi non sono statisticamente significative, non si riportano in tabella gli indici statistici di riferimento (rischio relativo, ARI, NNH)



## ✓ Esiti avversi cardiovascolari negli individui trattati con ROFECOXIB e naproxene

STUDIO VIGOR (REPORT FDA)					
Esiti avversi	Incidenza (% persone/anno) <sup>1</sup>		Rischio relativo (I.C.) <sup>2</sup>	ARI % <sup>3</sup>	NNH <sup>4</sup>
	ROFECOXIB (2697 PAZ/ ANNO)	NAPROXENE (2694 PAZ/ ANNO)			
Infarto	0,7	0,2	5,0 (1,7-14,3)	0,6	170
Ictus	0,4	0,3	1,2 (0,5-2,9)	NS	NS
Mortalità cardiovascolare	0,3	0,3	1,0 (0,4-2,9)	NS	NS
Infarto, ictus e mortalità cardiovascolare (combinato)	1,3	0,7	1,9 (1,1 -3,4)	0,6	159
Totale esiti avversi gravi	14,5	12,0	1,2 (1,0-1,4)	2,5	40
Mortalità totale	0,5	0,4	1,5 (0,8-2,8)	NS	NS

Incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari per rofecoxib e naproxene. Nel gruppo trattato con rofecoxib è particolarmente evidente un aumento di eventi dopo l'ottavo mese.



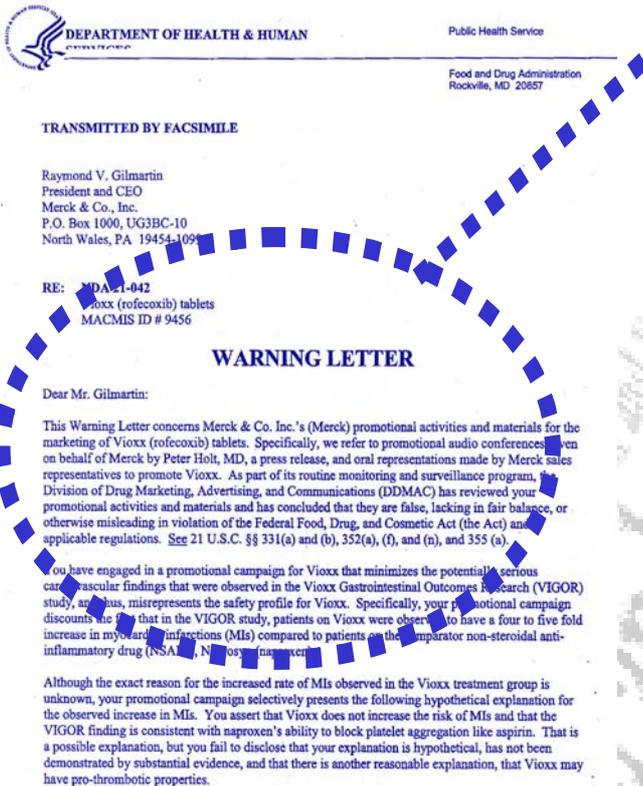
Legenda per le misure utilizzate

NS = non statisticamente significativo; <sup>1</sup> incidenza = nuovi casi per ogni 100 individui studiati in un anno; <sup>2</sup> rischio relativo (con coxib invece di FANS); <sup>3</sup> Aumento assoluto del rischio (con coxib invece di FANS) per ogni 100 individui studiati in un anno; <sup>4</sup> numero di persone da trattare (con coxib invece di FANS) per causare un evento avverso.

- ✓ L'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori è superiore nei pazienti che assumono ROFECOXIB alla dose di 50 mg/die, rispetto ai pazienti che assumono naproxene alle dosi massime consentite. Le differenze osservate risultano statisticamente significative e sono particolarmente evidenti dopo l'ottavo mese di utilizzo.
- ✓ L'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori è superiore nei pazienti che assumono CELECOXIB alla dose giornaliera di 400 mg x 2, rispetto ai pazienti che assumono ibuprofene o diclofenac alle dosi massime consentite. Tali differenze non sono clinicamente rilevanti nè statisticamente significative.
- ✓ I dati pubblicati dalla FDA sottolineano i maggiori rischi cardiovascolari legati all'uso dei coxib (in particolare del rofecoxib). Tali rischi non erano stati adeguatamente evidenziati dagli autori dello studio VIGOR.
- ✓ Celecoxib e rofecoxib non possono essere tra loro confrontati sulla base degli studi CLASS e VIGOR, poiché le casistiche studiate risultano differenti.

# Anti-cox<sub>2</sub> e pubblicità fuorviante: le diffide della F D A

Tra il giugno 2000 e il settembre 2001, la FDA ha inviato negli Stati Uniti una serie di lettere di diffida alle ditte farmaceutiche produttrici di rofecoxib e celecoxib, in relazione a una promozione fuorviante dei farmaci. Di seguito riportiamo alcuni estratti delle lettere del 01/02/2001 e del 17/19/2001 in merito ai dati di sicurezza di rofecoxib e celecoxib.



“... la Divisione della FDA che si occupa in modo specifico del monitoraggio della pubblicità e dei messaggi presentati dall'industria relativamente ai farmaci, ha valutato le attività e il materiale promozionale da voi utilizzati e ha concluso che le informazioni riportate sono false, prive di obiettività o comunque fuorvianti tanto da violare le leggi stabilite dalla FDA.

## COX-2 E RISCHIO DI INFARTO

“... nello studio VIGOR tra i pazienti trattati con rofecoxib si è osservato un aumento del numero di infarti del miocardio (IMA) di quattro-cinque volte superiore rispetto ai pazienti trattati con il farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS) di confronto (naprossene). Pur non essendo nota la causa esatta dell'aumento del rischio di IMA osservato nel gruppo di trattamento con rofecoxib, la vostra campagna promozionale presenta selettivamente la seguente spiegazione ipotetica per l'aumento osservato di IMA. Voi sostenete che rofecoxib non accresce il rischio di IMA e che i dati del VIGOR derivano dalle proprietà del naprossene di bloccare l'aggregazione piastrinica, analogamente all'aspirina. Questa è una spiegazione possibile, ma voi evitate di chiarire che la vostra spiegazione è ipotetica, non è dimostrata da evidenze sostanziali, e che esiste un'altra spiegazione ragionevole: che rofecoxib potrebbe avere proprietà pro-trombotiche.”

## COX-2 E ANTICOAGULANTI ORALI

(...) “La vostra affermazione che il [celecoxib] non interagisce con il [warfarin] contraddice in modo evidente il foglietto illustrativo dove viene chiaramente affermato che, “...nell'esperienza post-registrativa, è stato segnalato - soprattutto negli anziani - sanguinamento in associazione con aumento del tempo di protrombina nei pazienti che assumevano contemporaneamente [celecoxib] e [warfarin]”.

In un'altra lettera, la FDA ammonisce anche l'azienda produttrice di rofecoxib, per l'affermazione che gli anti-cox<sub>2</sub> ‘hanno il vantaggio di non condizionare il tempo di aggregazione piastrinica e di sanguinamento’. Secondo la FDA “ciò implicherebbe che rofecoxib è più sicuro di altri FANS in combinazione con warfarin. Tuttavia rofecoxib non è stato studiato in studi prospettici testa-a-testa progettati per valutare questo specifico end-point. La vostra asserzione di superiorità è dunque fuorviante.”



# Anti-cox<sub>2</sub> e pubblicità fuorviante: le diffide della F D A (...continua)

## COX-2 E EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI

(...)“La vostra asserzione che gli inibitori COX-2, incluso il rofecoxib, possiedono un profilo di sicurezza complessivamente superiore a quello di altri FANS è fuorviante in quanto questo vantaggio non è dimostrato. Infatti nello studio VIGOR l'incidenza di eventi avversi gravi era maggiore nel gruppo di pazienti trattati con rofecoxib rispetto al gruppo di trattamento naprossene (9,3% per rofecoxib e 7,8% per naprossene). I risultati delle analisi sulla sicurezza pre-spesificate nel protocollo dello studio VIGOR, come gli eventi avversi correlati a scompenso cardiaco cronico, ipertensione, problemi renali o epatici e abbandono dello studio per comparsa di edemi, erano tutti numericamente maggiori (in qualche caso con differenze statisticamente significative) nel gruppo di trattamento rofecoxib rispetto al gruppo di trattamento con naproxene.”

## Altre considerazioni

### COX-2 e ANZIANI

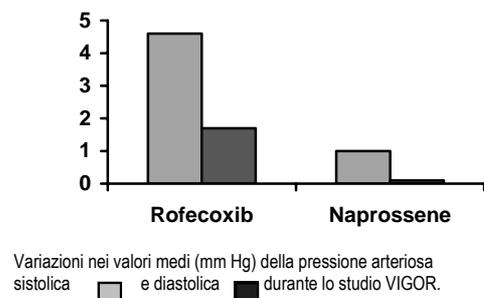
I dati pubblicati negli studi CLASS e VIGOR, e quelli riportati nei rapporti FDA, non consentono di stabilire una maggiore efficacia o sicurezza degli anti-cox<sub>2</sub> in specifiche fasce di età (non sono state effettuate analisi per sottogruppi). Viene infatti solamente specificata l'età *dei partecipanti (60 e 58 anni, rispettivamente)*.

### COX-2 e ASA a dosi antiaggreganti

Negli studi CLASS e VIGOR, la maggiore tollerabilità gastrointestinale dei coxib rispetto ai FANS non selettivi non è dimostrata nei pazienti che devono assumere aspirina a basse dosi come antiaggregante. In particolare lo studio CLASS evidenzia che non ci sono differenze di tollerabilità in questo sottogruppo di pazienti.

### COX-2 e IPERTENSIONE

Nello studio VIGOR tra i pazienti trattati con rofecoxib si è avuto un incremento medio della pressione arteriosa superiore rispetto ai pazienti trattati con naproxene<sup>1</sup>.



<sup>1</sup> Mukherjee D et al. JAMA 2001;286:954-959

## IN SINTESI

- ✓ Le versioni pubblicate sulle riviste internazionali (New England Journal of Medicine e JAMA) degli studi CLASS e VIGOR hanno dimostrato **una maggiore tollerabilità a livello gastrointestinale degli anti-cox<sub>2</sub>** quando confrontati ai FANS tradizionali a dosaggio pieno (ibuprofene 2400 mg, diclofenac 150 mg, naproxene 1000 mg).
- ✓ La FDA, dopo avere rianalizzato i dati completi degli studi CLASS e VIGOR, ha evidenziato un profilo di tollerabilità meno favorevole rispetto a quanto pubblicato sulle riviste scientifiche e ha messo in luce un'attività di **promozione scorretta** negli Stati Uniti tendente a minimizzare alcuni eventi avversi gravi emersi durante gli studi clinici.
- ✓ Sulla base di quanto pubblicato dalla FDA, il rofecoxib è associato ad un aumento significativo dell'incidenza del rischio di **eventi avversi gravi cardiovascolari**, rispetto al naproxene.
- ✓ È necessaria quindi molta cautela nella prescrizione a lungo termine di questi farmaci in pazienti a rischio cardiovascolare elevato.
- ✓ Celecoxib e rofecoxib non possono essere tra loro confrontati sulla base degli studi CLASS e VIGOR, dal momento che le casistiche studiate risultano differenti.

Le WARNING Letter della FDA in versione integrale sono disponibili ai seguenti indirizzi web:

Rofecoxib: [http://www.fda.gov/foi/warning\\_letters/g1751d.pdf](http://www.fda.gov/foi/warning_letters/g1751d.pdf)

Celecoxib: [http://www.fda.gov/foi/warning\\_letters/m5097n.pdf](http://www.fda.gov/foi/warning_letters/m5097n.pdf)

# La co-prescrizione di inibitori di pompa protonica e anti - cox<sub>2</sub>: cosa dicono i dati?



## Modena 2001 Analisi delle prescrizioni a carico del Sistema Sanitario Nazionale

La Tabella a fianco mostra, per ogni sottogruppo di farmaci, il n° di DDD (dosi definite die) x 1000 assistiti al giorno prescritte a carico del SSN dai Medici di Medicina Generale e Pediatri di Libera Scelta della Azienda USL di Modena e la variazione rispetto all'anno precedente.

Dopo un anno dalla immissione in commercio (2000), si è registrato un aumento rilevante nella prescrizione di anti-cox<sub>2</sub> (+233%). Inoltre, considerata la minore gastrolesività di questi farmaci, ci si attendeva una diminuzione nell'utilizzo della gastroprotezione (nota CUF 1), che è invece aumentata del 60%.

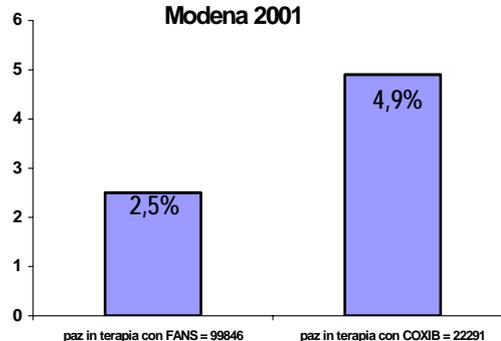
Per valutare l'eventuale co-prescrizione con inibitori di pompa protonica, abbiamo effettuato una analisi ad hoc incrociando il database delle prescrizioni con l'anagrafica degli assistiti. Sono stati estratti i pazienti a cui era stato prescritto nello stesso giorno un FANS e/o un COXIB in associazione con un inibitore di pompa come gastroprotettore.

Come si può vedere nella figura a fianco, dai dati risulta che la **percentuale di associazione di Coxib e inibitore di pompa protonica è superiore alla percentuale di associazione di FANS e inibitore di pompa protonica.**

I risultati sono confermati anche escludendo i pazienti cui era stata fatta almeno una prescrizione di inibitori di pompa protonica durante il semestre precedente. In tal modo si è cercato di escludere i pazienti trattati con inibitore di pompa protonica indipendentemente dall'assunzione di un antiinfiammatorio.

FARMACI	DDD x 1000 ass. / die		
	2000	2001	DIFF. %
FANS	8,8	9,9	+12
ketorolac	0,5	0,5	0
Oxicam-derivati	2,9	2,6	-10
Anti-cox <sub>2</sub>	1,5	5,0	+233
Inibitori di pompa	6,2	9,9	+60
Anti-H <sub>2</sub>	2,7	2,6	-4
Misoprostolo	0,4	0,3	-25
<b>Prescrizioni totali (tutti i farmaci)</b>	<b>541,6</b>	<b>633,0</b>	<b>+17</b>

**Pazienti trattati con FANS o COXIB e gastroprotezione (PPI) Modena 2001**



## ITALIA – ANNO 2001

PRINCIPIO ATTIVO	SPESA ANNO 2001 MILIONI DI EURO	% SPESA SUL TOTALE	GRADUATORIA	
			2000	2001
Celecoxib	134	1,11	101	13
Rofecoxib	99	0,82	78	25
Naproxene	8	0,07	231	247
Diclofenac	44	0,37	81	92
<b>Totale spesa SSN</b>	<b>12.146</b>			



Il rapporto nazionale sul consumo extraospedaliero dei farmaci (sia pubblico che privato) presentato dall'Osmed (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali) riporta che *'gli inibitori COX 2 sono tra le sostanze che hanno contribuito maggiormente all'aumento della spesa SSN'*. In particolare, sottolinea che celecoxib è passato dal 101° al 13° posto e rofecoxib è passato dal 78° al 25° posto nella graduatoria delle sostanze per spesa.

Il rapporto è disponibile consultando il sito web [www.sanita.it/osmed/rapporti.asp](http://www.sanita.it/osmed/rapporti.asp)