



# Coxib ancora alla ribalta?

DI **MARIA ROSA LUPPINO**  
DIPARTIMENTO CLINICO  
E SPERIMENTALE DI MEDICINA  
E FARMACOLOGIA, UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI DI MESSINA;  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI FARMACOLOGIA

**A**d aprile scorso, su *Jama* sono stati pubblicati due importanti articoli (1, 2) nei quali vengono descritte le modalità molto poco trasparenti con le quali la ditta produttrice del rofecoxib (Vioxx®), antinfiammatorio selettivo per la COX-2, ha gestito la sperimentazione clinica del farmaco e la pubblicazione dei relativi lavori sulla letteratura internazio-

nale. Paradossalmente, è stato possibile accedere alle informazioni riportate nei due lavori grazie alla disponibilità di documentazione interna resa pubblica nel corso di alcune cause legali che la ditta produttrice del farmaco ha dovuto affrontare dopo avere ritirato volontariamente il coxib dal mercato mondiale (il 30 settembre 2004), a causa dell'aumento del rischio cardio-

## Un recente articolo pubblicato su *Jama* riaccende i riflettori sul rofecoxib, il cui ritiro dal commercio nel 2004 ha determinato, a più riprese, diverse revisioni da parte delle Autorità regolatorie del rapporto beneficio/rischio dell'intera classe degli antinfiammatori

vascolare e di stroke legato al farmaco. Circa sei mesi fa, la ditta ha versato 4,6 miliardi di dollari per liquidare quasi 26.000 cause legali a suo carico (3). Ultimamente, ha patteggiato per un risarcimento di 59 milioni di dollari nell'ambito di vari procedimenti legali a suo carico in diversi Stati americani per avere lanciato una campagna pubblicitaria sul farmaco, a detta dell'accusa, aggressiva e fuorviante (3) mirata a tenere nascosto il reale profilo di sicurezza del coxib. La vicenda del rofecoxib, nel corso degli ultimi anni, ha determinato, a più riprese, diverse revisioni da parte delle Autorità regolatorie del rapporto beneficio/rischio dell'intera classe degli antinfiammatori, i Fans tradizionali (o non selettivi) e i coxib propriamente detti. Per quanto riguarda la classe dei coxib, dal 2005 a oggi sono stati ritirati dal commercio per problemi di sicurezza altri due esponenti, il valdecoxib nell'aprile 2005 (per aumento del rischio cardiovascolare e cutaneo) e il lumiracoxib nel dicembre 2007 (per epatotossicità, mai commercializzato in Italia).

### UN PASSO INDIETRO

Il rofecoxib viene approvato in Usa nel 1999 per il trattamento di artrosi, dolore mestruale e dolore acuto negli adulti (4); in questa fase la sperimentazione clinica a supporto era costituita da piccoli studi di breve durata su una popolazione complessiva di 5.435 pazienti (4). Lo studio più importante che ha determinato il vero e proprio lancio del farmaco è, invece, il Vigor, pubblicato nel 2000 (5), randomizzato e controllato (Rct), in doppio cieco condotto su >8.000 pazienti affetti da artrite reu-

matoide, nel quale il rofecoxib 50 mg/die è stato confrontato per nove mesi con un Fans tradizionale, il naprossene 1.000 mg/die. Nel Vigor (5, 6), a fronte di una minore incidenza di effetti gastrointestinali gravi, è stato rilevato un aumento di cinque volte del rischio di eventi cardiovascolari tromboembolici (soprattutto infarto del miocardio) con il coxib rispetto al comparator. La ditta produttrice del rofecoxib ha giustificato il preoccupante profilo cardiovascolare del suo farmaco argomentando un effetto cardioprotettivo di naprossene piuttosto che protrombotico del rofecoxib. Sulla base di queste considerazioni il naprossene, nell'ambito del Vigor trial, avrebbe dovuto essere almeno tre volte più efficace dell'Aspirina, effetto antiaggregante poco plausibile (6).

Nonostante diversi studi e metanalisi, segnalazioni post marketing di reazioni avverse e rivalutazioni del profilo beneficio/rischio da parte delle autorità regolatorie (8-10) avessero evidenziato un aumento del tasso di eventi cardiovascolari ascrivibili non solo al rofecoxib ma a tutti i principi attivi della classe dei coxib, il ritiro volontario del rofecoxib dal mercato mondiale, da parte della ditta produttrice, arriva solo il 30 settembre del 2004. La goccia che fa traboccare il vaso si chiama Approve, studio condotto con l'obiettivo di dimostrare l'efficacia di rofecoxib (25 mg/die) nella prevenzione della poliposi recidivante del grosso intestino in 2.600 pazienti con storia di adenoma coloretale. Un'analisi preliminare dei dati a 18 mesi ha mostrato un rischio relativo maggiore di circa due volte di sviluppare eventi cardiovascolari gravi

## Il profilo di rischio (Comunicato Emea 2005)

- ◆ I coxib sono controindicati nei pazienti con malattia cardiaca ischemica e/o cerebrovascolare (stroke) e anche nei soggetti con arteriopatia periferica;
- ◆ nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, iperlipidemia, diabete, abitudine al fumo) vanno somministrati con cautela;
- ◆ data la correlazione tra impiego dei coxib e rischio cardiovascolare, la terapia con coxib deve essere implementata alla minima dose efficace per il più breve periodo di tempo;
- ◆ i coxib possono determinare rare ma gravi reazioni di ipersensibilità a livello cutaneo, talora fatali, nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento; il rischio è maggiore nei pazienti con una storia di reazioni allergiche.

non fatali (attacchi cardiaci, stroke) con rofecoxib versus placebo. Solo dopo alcuni anni, precisamente nel 2006, è stato precisato che l'aumento del rischio cardiovascolare osservato nell'Approve non si rilevava dopo 18 mesi di trattamento con il coxib ma già all'inizio e per tutta la durata della terapia (11). Altre revisioni sui dati di letteratura (12) si sono chieste se, effettivamente, siano stati solo gli esiti sfavorevoli sulla sicurezza rilevati nello studio Approve a indurre la ditta a ritirare il rofecoxib, per il quale evidentemente si caldeggiava un allargamento delle indicazioni terapeutiche nella profilassi della poliposi recidivante nell'adenoma coloretale o se, piuttosto, si disponeva di ulteriori dati. Sembra proprio di sì, a giudicare da una metanalisi pubblicata nel 2001 (9) nella quale veniva auspicata la conduzione di uno studio finalizzato a valutare il profilo di rischio cardiovascolare di rofecoxib e celecoxib. In Europa, già nel luglio del 2002, l'A-

genza regolatoria francese richiede all'Emea di confermare, modificare o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio per i due coxib allora presenti (rofecoxib e celecoxib) sulla base di una revisione dei dati non solo provenienti dagli studi clinici ma anche dall'attività di farmacovigilanza, secondo cui le segnalazioni di eventi cardiovascolari e gastrointestinali inducevano a pensare a un effetto di classe (12). Se si torna alle prime fasi dello sviluppo clinico del rofecoxib, non è possibile non citare uno studio sponsorizzato dalla ditta stessa nel 1996-97, in cui è stato dimostrato che il rofecoxib, in volontari sani riduceva di circa la metà la concentrazione urinaria dei metaboliti della prostaciclina (ad azione antiaggregante piastrinica e vasodilatatrice), alterandone così il rapporto fisiologico con il trombossano (ad azione aggre-

gante piastrinica e vasocostrittoria). E-mail interne alla ditta, in seguito rese pubbliche nel corso delle cause legali, hanno chiaramente evidenziato la volontà dei funzionari industriali di edulcorare le conclusioni del lavoro poi pubblicato (13).

#### GLI ALTRI COXIB, QUALCHE PRECISAZIONE

Attualmente in Italia risultano in commercio altri tre principi attivi della classe dei coxib, due per via orale, il celecoxib e l'etoricoxib, e uno per via parenterale a uso ospedaliero, autorizzato nel trattamento a breve termine del dolore post operatorio, il parecoxib. Il celecoxib viene commercializzato nel 2000; il principale studio a supporto dell'efficacia è il Class (14), fortemente criticato per le modalità con le quali sono stati presentati i risultati (9).

Al momento della pubblicazione dello studio, della durata prevista di 12 mesi per il confronto celecoxib versus diclofenac e di 15 mesi per quello tra celecoxib e ibuprofene, sono stati resi noti solo i risultati a sei mesi che, secondo gli autori, costituivano la proiezione a un anno e che mostravano un'incidenza minore di effetti gastrolesivi con il coxib rispetto ai due comparator.

I risultati reali a 12 e a 15 mesi in possesso dell'Fda, tuttavia, mostravano un profilo di rischio sovrapponibile tra il celecoxib e i Fans tradizionali (4).

Anche celecoxib è stato testato nel trattamento della poliposi recidivante del grosso intestino in soggetti con storia di adenoma coloretale; uno degli studi a supporto della nuova indicazione (15), l'Apc trial condotto su >2.000 pazienti, è stato interrotto nel dicembre 2004 a causa dell'aumento di tre volte del rischio cardiovascolare rilevato con il farmaco somministrato ad alte dosi (400 mg/2 volte/die) rispetto a placebo.

Rimane in commercio in Italia anche la formulazione iniettabile di parecoxib, profarmaco del valdecoxib ritirato, tuttavia, nel 2005 a livello mondiale su richiesta dell'Fda, a causa dell'aumento di reazioni avverse gravi cutanee e cardiovascolari. L'aumento del rischio cardiovascolare con parecoxib/valdecoxib era stato dimostrato e rilevato dalle auto-



rità regolatorie nel 2004 durante due Rct nei quali i farmaci sono stati somministrati in sequenza come analgesici dopo intervento di bypass coronarico (4). A differenza di quanto avvenuto in Europa, dove etoricoxib è stato autorizzato nei Paesi membri (compresa l'Italia) attraverso una procedura di mutuo riconoscimento, negli Stati Uniti la ditta produttrice non è mai riuscita a fare registrare il farmaco, la cui richiesta di immissione in commercio è stata respinta dall'Fda per ben tre volte (16), l'ultima delle quali nell'aprile 2007 quando l'Agenzia ha dichiarato che etoricoxib "rispetto alle altre terapie disponibili, non ha dimostrato benefici gastrointestinali sufficienti da far superare le evidenze di rischio cardiovascolare rilevate anche con gli altri coxib". Tra le evidenze presentate, lo studio Medal, un ampio programma clinico (17, 18), costituito da tre distinti Rct condotto su 34.701 pazienti trattati con etoricoxib alle dosi di 60 o 90 mg/die o con diclofenac 150 mg/die. Nonostante l'ampia popolazione randomizzata, che avrebbe potuto costituire un reale punto di forza per dare risposte sul profilo di sicurezza cardiovascolare del coxib, il disegno dello studio è gravato da importanti limiti metodologici che condizionano i risultati ottenuti. Come rilevato dall'Fda

## Indicazioni e modalità d'uso di ketorolac e piroxicam

**Ketorolac:** a causa dell'elevato rischio di gravi reazioni gastrointestinali, le indicazioni autorizzate consistono nel trattamento a breve termine (massimo di due giorni per la formulazione parenterale e di cinque giorni per quella per via orale) del dolore acuto post operatorio di grado moderato-severo e del dolore da colica renale. Il farmaco può essere dispensato esclusivamente mediante ricetta da rinnovare volta per volta (Rnr).

**Piroxicam:** a causa dell'aumento del rischio di gravi reazioni avverse cutanee e gastrointestinali rispetto agli altri Fans non selettivi, l'impiego è ristretto al trattamento sintomatico delle osteoartriti, artrite reumatoide e spondilite anchilosante, ma non come farmaco di prima scelta, a una dose orale massima di 20 mg/die per un massimo di 14 giorni di terapia e in associazione a un gastroprotettore.



stessa, suscita perplessità la scelta sia del disegno dello studio, di non inferiorità che in quanto tale non è in grado di evidenziare opportunamente differenze tra i trattamenti in termini di sicurezza e, in secondo luogo, la scelta del

confronto, il diclofenac (16). Tra i Fans tradizionali, è stato documentato che il diclofenac di per sé può aumentare il rischio cardiovascolare (19) e pertanto non sembra appropriata una comparazione tra due principi attivi con un profilo di rischio simile (16). Inoltre, anche se non si dispone di dati conclusivi sulla cardiotossicità di naprossene, va tenuto presente che l'Fda stessa, nel 2005, ha formalmente designato il naprossene come il comparator da preferire negli studi sui coxib (20).

#### LA PAROLA ALLE AGENZIE REGOLATORIE

In seguito al ritiro del rofecoxib, l'Agenzia regolatoria europea ha chiaramente confermato la correlazione tra la classe dei coxib e il rischio cardiovascolare. L'ultimo comunicato ufficiale in merito risale al 27 giugno del 2005 (21; vedi box a pagina 47).

Per quanto riguarda la sicurezza dei Fans tradizionali, nell'ottobre del 2006 l'Ema (22) ha fatto il punto sul loro rapporto benefico/rischio e in particolare in merito al profilo di rischio car-

diovascolare di diclofenac, ibuprofene, naprossene. Sulla base di dati provenienti da sperimentazioni di tipo interventistico (tra cui il Medal programme, a quel tempo non ancora pubblicato) ed epidemiologico, l'Agenzia europea ha concluso che, ad alte dosi, diclofenac (150 mg/die) e ibuprofene (2.400 mg/die) possono essere associati a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio e stroke). Il naprossene, invece, anche alla dose di 1.000 mg/die presenta un rischio minore ma non tale da poter essere considerato "cardioprotettivo". Per gli altri principi attivi non è stato possibile formulare considerazioni conclusive in mancanza di adeguata documentazione (22). Va comunque tenuto presente che i Fans tradizionali devono essere assunti per il minore periodo di tempo possibile e alla dose minima efficace. Per quanto riguarda i principi attivi ketorolac e piroxicam, in Italia, l'Aifa ha emesso raccomandazioni e restrizioni d'uso ben precise (23, 24; vedi box a pagina 48).

## Bibliografia

1. Psaty BM, Kronmal RA. *Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment. A case study based on documents from rofecoxib litigation.* JAMA 2008; 299: 1813-17.
2. Ross JS et al. *Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib. A case study of industry documents from rofecoxib litigation.* JAMA 2008; 299: 1800-12.
3. Charatan F. *Merck to pay \$58m in settlement over rofecoxib advertising.* BMJ 2008; 336: 1208-9.
4. Coxib story. *Dialogo sui Farmaci* 2005; 4: 173-78.
5. 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: 1520-28.
6. Graham DJ. *Cox-2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk. The seduction of common sense.* JAMA 2006; 296:1653-56.
7. Bresalier RS et al; *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators.* *Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial.* N Engl J Med 2005; 352: 1092-1102.
8. EMEA. *Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib.* Annex I, II, III. 09/06/04 CPMP/1747.8.9/04. [www.emea.eu.int/humans/referral/referral.htm](http://www.emea.eu.int/humans/referral/referral.htm).
9. Mukherjee D, Nissen S, Topol E. *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors.* JAMA 2001; 286: 954-59.
10. Mamdani M et al. *Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study.* Lancet 2004 29; 363: 1751-6.
11. *Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial [erratum].* N Engl J Med. 2006; 355: 221.
12. *Perchè Vioxx® è stato ritirato dal commercio?* *Dialogo sui Farmaci* 2004; 5: 242-5.
13. Krumholz H et al. *What have we learnt from Vioxx?* BMJ 2007; 334: 120-3.
14. Silverstein FE et al. *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial.* JAMA 2000; 284: 1247-55.
15. Solomon SD et al. *Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention.* N Engl J Med 2005; 352: 1071-80.
16. *Merck & Co's Arcoxia soundly rejected by US FDA panel.* *Scrip* 2007; 3251: 23.
17. Cannon CP et al. *Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison.* Lancet 2006; 368: 1771-81.
18. Laine L et al. *Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison.* Lancet 2007; 369: 465-73.
19. García Rodríguez LA, Patrignani P. *The ever growing story of cyclo-oxygenase inhibition.* Lancet 2006; 368: 1745-7.
20. Patsy BM, Weiss NS. *NSAID trials and the choice of comparators – Questions of public health importance.* N Engl J Med 2007; 356: 328-30.
21. *European Medicines Agency, Press release 21 June 2005.* [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).
22. *European Medicines Agency, Press release 24 October 2006.* [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int).
23. AIFA, *Determinazione del 13 Aprile 2007.* [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it).
24. EMEA, *Press release 25 June 2007.* [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).