

# Aggiornamento sui COX-2 inibitori

(in base ai dati della Food and Drug Administration)

Gli inibitori selettivi della ciclo-ossigenasi 2 (COX-2 inibitori) hanno un ampio e crescente successo commerciale, dovuto al minor rischio ad essi attribuito di eventi avversi gastrointestinali rispetto ai farmaci anti-infiammatori non steroidei non selettivi (FANS). I risultati delle sperimentazioni a sostegno di questo vantaggio (rispettivamente: CLASS per il celecoxib (1), VIGOR per il rofecoxib (2)) sono stati largamente pubblicizzati fra i medici e il grande pubblico. Assai poco note sono invece le vivaci polemiche relative al rapporto costo/beneficio di questi farmaci, in parte differenti per celecoxib e rofecoxib (3,4).

Alla fine dello scorso anno la Food and Drug Administration degli Stati Uniti (FDA) ha pubblicato nel suo sito internet una revisione completa degli studi CLASS e VIGOR (5-7), giungendo a deduzioni differenti da quelle ricavabili dalle pubblicazioni delle sperimentazioni dei due COX-2 inibitori (v. anche BIF 2/2001 (8) e 4-5/2001 (9)). I dati quantitativi principali che si tro-

vano nei documenti della FDA sono riportati nella Tabella 1; una sintesi dei dati della FDA e delle altre evidenze principali ad oggi disponibili è riportata nel testo.

## Studio CLASS del celecoxib

La prima osservazione è che ci sono notevoli discrepanze fra il protocollo delle due sperimentazioni presentate insieme nello studio (una contro ibuprofen, l'altra contro diclofenac) e i dati pubblicati su JAMA (1). Come specificato nell' editoriale del BMJ già citato (3), le discrepanze riguardano "il disegno, gli end point, la durata e l'analisi" delle sperimentazioni, cioè tutto. La riserva più seria è che i dati pubblicati su JAMA si riferiscono solo ai primi 6 mesi di due sperimentazioni il cui disegno prevedeva una durata rispettivamente di 12 mesi (contro diclofenac) e di 15 mesi (contro ibuprofen); la lunga durata aveva l'obiettivo

**Tabella 1. Pazienti con uno o più eventi avversi gravi - dati FDA, ripresi da Therapeutics Letter (15)**

Esito	Studio CLASS*					Studio VIGOR				
	Celecoxib %	Altri FANS %	RR IC 95%	ARR ARI %	NNT NNH 9 mesi	Rofecoxib %	Naprosene %	RR IC 95%	ARR ARI %	NNT NNH 9 mesi
Mortalità	0,48	0,43	1,12 0,58-2,14	NS	NS	0,54	0,37	1,46 0,76-2,81	NS	NS
Complicanze di ulcere	0,50	0,60	0,83 0,46-1,5	NS	NS	0,40	0,92	0,43 0,24-0,78	0,52	192
Altri eventi avversi gravi	5,8	4,8	1,22 1,01-1,47	1,00	100	8,4	6,5	1,28 1,10-1,50	1,9	53
Totale eventi avversi gravi	6,8	5,8	1,17 0,99-1,39	NS	NS	9,3	7,8	1,21 1,04-1,40	1,5	67

\*Poiché i due studi che ponevano a confronto celecoxib con ibuprofene e diclofenac sono di differente durata e i dati della FDA forniscono solo i risultati combinati del celecoxib, gli studi non possono essere riportati separatamente.

NS = non statisticamente significativo

RR = Rischio Relativo

IC = Intervallo di Confidenza

ARR = Riduzione Rischio Assoluto

NNT = Number Needed to Treat (numero di pazienti da trattare per prevenire un evento)

ARI = Aumento Rischio Assoluto

NNH = Number Needed to Harm (numero di pazienti da trattare per provocare un danno)

di valutare il rischio di eventi avversi tardivi, inizialmente asintomatici. La revisione della FDA dimostra che l'incidenza di eventi avversi non è differente fra celecoxib e i due FANS non selettivi, se la valutazione è basata sull'intera durata delle sperimentazioni, come era d'obbligo secondo il disegno della sperimentazione. Ed è paradossale che, nel lavoro su *JAMA*, gli autori riportino come base della valutazione favorevole al celecoxib *la proiezione a un anno dei risultati a 6 mesi*, non citando i dati reali osservati a un anno che azzerano tale valutazione favorevole. Gli autori dello studio hanno avanzato l'ipotesi che dopo il 6° mese di sperimentazione un maggior numero di pazienti potevano aver abbandonato il trattamento con FANS (*drop out*), riducendo il numero di quelli a rischio. Quest'ipotesi però non regge, perché l'incidenza di abbandoni non era diversa per FANS e celecoxib (3).

### Studio VIGOR del rofecoxib

La durata dello studio VIGOR pubblicato sul *N Engl J Med* (2) e i dati sugli eventi gastrointestinali sono gli stessi che si ritrovano nel sito internet della FDA (7), anche se il rapporto della FDA è più completo e fornisce una visione globale dei dati sugli eventi avversi gravi. Le conclusioni della FDA possono essere così sintetizzate.

1. Lo sponsor ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa di perforazioni, ulcere peptiche associate a sintomi ed emorragie gastrointestinali (PUBs) nei pazienti trattati con rofecoxib rispetto a quelli trattati con naprossene.
2. Questo risultato non si trasferisce in un miglior profilo globale di sicurezza, che deve costituire la base della valutazione di sicurezza dei farmaci. Come riportato nella Tabella 1, gli eventi avversi gravi (SAEs) non gastrointestinali sono più frequenti nei pazienti trattati con rofecoxib che in quelli trattati con naprossene mentre non è differente fra i due farmaci il numero di morti.
3. Nei pazienti trattati con rofecoxib è doppia l'incidenza di eventi trombotici cardiovascolari (ETCV) (1,67% rispetto a 0,7%, soprattutto per quanto riguarda gli infarti del miocardio), ed è più alta l'incidenza di insufficienza cardiaca e di altri eventi avversi cardiovascolari. Queste differenze sono statisticamente significative.  
Secondo il giudizio espresso nel documento della FDA, nello studio VIGOR il potenziale vantaggio di riduzione del rischio di PUBs è bilanciato dall'aumento del rischio di ETCV.
4. Lo sponsor raccomanda di associare al rofecoxib l'aspirina nei soggetti a rischio trombotico cardiovascolare. Tuttavia, punti notevoli sono:
  - a. se il rischio cardiovascolare potenzialmente associato a rofecoxib sarà prevenuto dall'aspirina; e,
  - b. se l'aggiunta dell'aspirina potrà ridurre o annullare il vantaggio gastrointestinale del rofecoxib rispetto al naprossene.

5. Nonostante la riduzione del rischio di PUBs del rofecoxib rispetto al naprossene nello studio VIGOR, il rischio di SAEs gastrointestinali rimane un problema anche per il rofecoxib: dal maggio 1999 all'ottobre 2000, il sistema di farmacovigilanza post-marketing della FDA ha ricevuto 37 segnalazioni di morti dovute a complicanze gastrointestinali da assunzione di rofecoxib.

L'aumento di incidenza degli eventi trombotici cardiovascolari associati ai COX-2 inibitori rispetto ai FANS è stato ripreso ed analizzato nello studio di Mukherjee et al. (4) che concludono come segue: nello studio VIGOR, l'incidenza di ETCV associati al rofecoxib è pari a 2,38 (IC 1,39-4,00) rispetto al naprossene; nello studio CLASS l'incidenza di ETCV associati con celecoxib, diclofenac e ibuprofene non è differente. Tuttavia, riprendendo i dati di una recente meta-analisi sulla prevenzione primaria di ETCV, Mukherjee et al. osservano un aumento significativo degli ETCV associati sia all'uno che all'altro dei COX-2 inibitori rispetto a placebo. È naturalmente difficile valutare quest'ultimo dato, derivante da un confronto fra studi del tutto diversi.

L'aumento di incidenza degli ETCV associati al rofecoxib rispetto al naprossene è interpretato in due modi diversi, peraltro non mutuamente esclusivi.

- a. Potrebbe essere dovuto non ad un aumento del rischio connesso a rofecoxib, ma a una riduzione del rischio, associata all'effetto antiaggregante simil-aspirina, del naprossene. È questa la conclusione di tre studi caso-controllo (due dei quali ad opera o con la sponsorizzazione della Merck, produttrice del rofecoxib) pubblicati nel numero di maggio 2002 di *Arch Intern Med* (10-12).
- b. Potrebbe essere dovuto all'effetto dei COX-2 inibitori sull'equilibrio di sostanze dell'organismo rispettivamente pro-trombotiche (tromboxano A<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub>) e anti-trombotiche (prostaciclina, PGI<sub>2</sub>). Quest'equilibrio potrebbe essere spostato a favore del TxA<sub>2</sub> dalla inibizione della COX-2, e particolarmente dal rofecoxib, che è più selettivo. Questa tesi è rafforzata da uno studio sperimentale su topini, nei quali i COX-2 inibitori (ma non i FANS non selettivi) inibiscono la formazione di PGI<sub>2</sub>, ma non bloccano, e addirittura possono incrementare, la formazione di TxA<sub>2</sub>. Tale studio è stato pubblicato nell'aprile 2002 su *Science* con un commento del premio Nobel JR Vane (13,14).

### Conclusioni

- In base ai dati FDA, nello studio CLASS la riduzione di PUBs associata a celecoxib rispetto a diclofenac e ibuprofene si riferisce ai dati a 6 mesi, in violazione del disegno delle due sperimentazioni che poneva come *end point* la valutazione alla fine del trattamento, cioè al 12° e al 15° mese, rispettivamente, per i due FANS. I dati a 12 e 15 mesi dimostrano che l'incidenza di eventi avversi gastrointestinali da celecoxib non è inferiore a quella da FANS non selettivi.

- In base ai dati FDA, nello studio VIGOR, la riduzione del rischio di PUBs associata al rofecoxib rispetto al naprossene è controbilanciata da un aumento statisticamente significativo del rischio di ETCV, oggetto di interpretazioni diverse.
- Globalmente, gli inibitori selettivi della COX-2 non presentano un profilo di rischio migliore (ridotta incidenza di eventi avversi gravi) rispetto ai FANS non selettivi.
- Le versioni pubblicate degli studi CLASS e VIGOR (1,2) hanno focalizzato l'interesse sugli eventi gastrointestinali, mancando di riportare in modo completo gli altri eventi avversi gravi.
- Il CLASS e il VIGOR sono sperimentazioni che hanno come *end point* primario la valutazione della sicurezza, non dell'efficacia, dei farmaci in studio. Le revisioni effettuate dalla FDA e gli altri studi citati dimostrano che anche negli studi di questo tipo - e ancora di più nelle sperimentazioni mirate all'efficacia (16,17) - la pubblicazione sulle riviste scientifiche riporta i dati sugli eventi avversi dei farmaci in maniera incompleta e di difficile comprensione. Come nelle raccomandazioni del *Federal Register* USA (18) e nell'interesse della sicurezza dei farmaci, gli studi dovrebbero pubblicare in maniera dettagliata e comprensibile i tipi e l'incidenza di tutti gli eventi avversi.

Bibliografia

1. 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. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;**284**:1247-55.
2. 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.
3. Juni P et al. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? Adequate analysis of the CLASS trial indicates that this may not be the case. *BMJ* 2002;**324**:1287-8.
4. Mukherjee D et al. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;**286**:954-9.
5. Witter J. *Medical Officer Review*. In: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1\\_03\\_med.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.pdf) Accessibilità accertata in giugno 2002.
6. US Food and Drug Administration. *Celebrex capsules (celecoxib) NDA 20-998/S-009—Medical Officer Review*. 2000. In: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1.htm> Accessibilità accertata in giugno 2002.
7. US Food and Drug Administration. *NDA 21-042, s007, Vioxx Gastrointestinal Safety – Medical Officer Review*. 2000. In: [http://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) Accessibilità accertata in giugno 2002.
8. Celecoxib e rofecoxib: quali evidenze da due nuovi studi. *BIF* 2001;**2**:74-7.
9. Celecoxib e rofecoxib *BIF* 2001;**4-5**:171-5.
10. Solomon DH et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1099-104.
11. Watson DJ et al. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1105-10.
12. Rahme E. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1111-5.
13. Cheng Y et al. Role of prostacyclin in the vascular response to thromboxane A2. *Science* 2002;**296**:539-41.
14. Vane JR. Back to an aspirin a day? *Science* 2002;**296**:474-5.
15. Therapeutics Letter (International Society of Drug Bulletins). COX-2 inhibitors update: Do journals publications tell the full story? Therapeutics Letter, issue 43, Nov/Dec 2001 & Jan 2002. <http://www.ti.ubc.ca/pages/letter43.htm> Accessibilità accertata in giugno 2002.
16. Ioannidis JPA, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials. An evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001;**285**:437-43.
17. Ernst E, Pittler MH. Assessment of therapeutic safety in systematic reviews: literature review. *BMJ* 2001;**323**:546.
18. Expert Working Group (efficacy) of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. *Federal Register* 1995;11284-7.