



S.C. ASSISTENZA FARMACEUTICA

NUMERO NOVE, GIUGNO 2007



“COSI’ E’ SE VI PARE”

NOTA INFORMATIVA SUI FARMACI A CURA DELL’A.S.S. N.1 “TRIESTINA”

ANTI COX₂ : il reale rapporto rischio/beneficio di questi farmaci rimane a tutt’oggi incerto

Imparare dal recente passato

Già nel 2002 erano sorti i primi dubbi sull’effetto negativo dei coxib sul sistema cardiovascolare rispetto ai FANS tradizionali.

Sorprende che dopo i risultati dello studio VIGOR (2000), che aveva evidenziato un aumento del rischio di infarto di 5 volte nei pazienti trattati con rofecoxib rispetto a quelli trattati con naprossene, le agenzie regolatorie non abbiano chiesto alle aziende farmaceutiche studi disegnati con l’obiettivo di chiarire tali dubbi.

Solo nel 2004 l’EMEA (Agenzia Europea dei Medicinali) ha rivalutato il profilo di sicurezza dei coxib. 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.

Ritiri dal commercio

Il 30 settembre 2004 la ditta produttrice ha volontariamente ritirato dal mercato mondiale il rofecoxib a causa di un aumento del rischio di eventi gravi cardiovascolari e trombotici, tra cui infarto del miocardio e ictus.

Il 17 febbraio 2005 FDA ed EMEA hanno chiesto alla ditta produttrice di ritirare volontariamente il valdecoxib dal commercio per un rapporto rischio/beneficio sfavorevole dovuto ad un aumentato rischio di eventi trombotici vascolari (infarto) e di gravi reazioni avverse cutanee.

In Italia nella nota AIFA 66 restano in elenco, con particolari avvertenze, due coxib: il celecoxib e l’ etoricoxib.

Il ritiro del rofecoxib (VIOXX).

In seguito all'analisi dello studio APPROVe emerse che il rofecoxib alla dose di 25 mg aumentava la frequenza di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo. Tale risultato ha determinato il ritiro del farmaco dal commercio da parte della ditta produttrice.

Il rofecoxib aumentava di circa due volte la frequenza di eventi cardiovascolari rispetto al placebo: trattando 1000 pazienti a basso rischio cardiovascolare per un anno si verificavano mediamente 8 eventi trombotici cardiovascolari gravi in più. In particolare nello studio APPROVe il rischio trombotico diventava statisticamente significativo dopo 18 mesi, mentre i casi di insufficienza cardiaca ed edema polmonare si evidenziavano già dopo pochi mesi.^{1,2}

rofecoxib:... un buco nell'acqua.



Nel 2003 le vendite mondiali di Viox sono state pari a 2,5 miliardi di dollari...

Le strategie di vendita sono state efficaci. I COX₂ hanno visto crescere progressivamente le loro percentuali dal 35% del 1999 al 61% del 2002. Il problema dell'attendibilità dei materiali promozionali che gli informatori farmaceutici sottopongono ai medici è stato oggetto di ricerche. Secondo uno studio USA diffuso nel 2000 il 40% di queste pubblicità non presenta un bilancio equilibrato fra benefici e rischi.^{3,4}

Già nel 2000 lo studio VIGOR aveva messo in guardia sugli effetti negativi del rofecoxib sul sistema cardiovascolare evidenziando un rischio di infarto di 5 volte superiore nei pazienti trattati con rofecoxib rispetto a quelli trattati con naprossene.

Una revisione sistematica del 2004, pubblicata su "The Lancet" aveva evidenziato che l'incidenza di infarti del miocardio era più che raddoppiata nei pazienti che assumevano rofecoxib rispetto ad un fans non selettivo. Gli autori sottolinearono 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.

Considerando il largo uso di questi farmaci si è stimato che solo negli Stati Uniti nei 5 anni di commercializzazione più di 100.000 individui possono aver avuto un infarto attribuibile all'uso del rofecoxib.

I gravi effetti indesiderati del rofecoxib erano noti fin dal 2000. Lo studio Vigor sponsorizzato dalla ditta produttrice del rofecoxib aveva mostrato un aumento dell'incidenza di gravi eventi cardiovascolari. Critiche sono giunte alla ditta produttrice e all'FDA per lo scarso controllo.^{5,6}



Rofecoxib: evidenze sommerse e scarsa trasparenza ...

Pare-valdecoxib: un altro ritiro in questa classe

Nel 2002 l'EMA aveva lanciato l'allarme sull'elevato numero di gravi reazioni di ipersensibilità e cutanee associate all'uso di parecoxib e valdecoxib già nelle prime settimane di trattamento.⁷

Inoltre 2 studi randomizzati RCT hanno confermato un aumento del rischio cardiovascolare sia del valdecoxib che del parecoxib (profarmaco del valdecoxib) utilizzati per brevi periodi nel trattamento del dolore post-operatorio.

Nel primo RCT si sottolineava come l'uso del valdecoxib fosse associato ad un raddoppio degli esiti avversi gravi nei pazienti rispetto al trattamento analgesico standard con morfina.

Nel secondo RCT gli eventi cardiovascolari erano notevolmente superiori nel gruppo trattato con il coxib rispetto al placebo. Una metanalisi sottolineava che il pare-valdecoxib era associato ad un rischio 3 volte superiore di eventi cardiovascolari; sulla base di tali dati l'FDA e l'EMA hanno chiesto alla ditta produttrice di sospendere volontariamente il valdecoxib dal commercio.^{8,9,10} Oggi è disponibile, in fascia C nel trattamento a breve termine del dolore post-operatorio.



Il lumiracoxib: non ancora in commercio, restano dubbi sulla sicurezza cardiovascolare

Il lumiracoxib non è ancora in commercio, ma è stato oggetto dello studio TARGET che ha valutato la sicurezza gastrointestinale (obiettivo primario) e cardiovascolare (obiettivo secondario) del coxib ad una dose da due a quattro volte superiore alla dose standard per il trattamento dell'osteoartrosi rispetto a ibuprofene e naprossene.

Pur non raggiungendo la significatività statistica l'incidenza di infarti nei pazienti trattati con lumiracoxib è circa doppia rispetto a quelli trattati con naprossene.¹¹

I coxib attualmente sul mercato. Gli studi sul celecoxib...

Lo studio randomizzato APC è stato interrotto nel 2004 in anticipo per un eccesso di eventi cardiovascolari con il celecoxib rispetto al placebo; tale aumento risulta essere dose-dipendente. Trattando 1000 pazienti per un anno si verificano 3,4 eventi CV con il placebo, 7,8 con celecoxib 400mg/die e 11,4 eventi CV con celecoxib 800 mg/die.

In pratica si dimostra un aumento di 3 volte del rischio cardiovascolare associato al celecoxib ad alte dosi rispetto al placebo. ^{12,13}

Lo studio CLASS invece non aveva evidenziato differenze nella sicurezza cardiovascolare tra celecoxib e ibuprofene o diclofenac, ma è stato criticato per il modo con il quale è stato condotto ed ha analizzato i dati. ¹⁴

Un RCT di notevoli dimensioni (13000 pazienti) ha valutato l'efficacia e la sicurezza del celecoxib (200-400 mg/die) rispetto a diclofenac (100 mg /die). Lo studio non è stato pubblicato per esteso su una rivista scientifica ed i dati disponibili non consentono una adeguata interpretazione dei risultati. ¹⁵

La mancata pubblicazione su riviste scientifiche di studi con esito clinico negativo può generare un' idea distorta dell'efficacia e/o sicurezza di un intervento sanitario perché vengono pubblicati più facilmente i risultati favorevoli piuttosto che quelli sfavorevoli.

...e quelli sull'etoricoxib

Lo studio EDGE ha confrontato etoricoxib alla dose di 90 mg/die con diclofenac 50 mg 3 volte die per nove mesi. L'analisi dei dati disponibile sul sito della FDA mostra che il numero di infarti del miocardio è maggiore con etoricoxib rispetto al diclofenac, anche se in modo non statisticamente significativo e che il numero di abbandoni per effetti avversi correlati all'ipertensione è stato significativamente superiore nei pazienti trattati con etoricoxib. ¹⁶

Lo studio MEDAL ha valutato gli effetti dell'inibitore selettivo Cox-2 etoricoxib 60-90 mg/die, rispetto al FANS tradizionale diclofenac 150 mg/die sugli outcome gastrointestinali in una popolazione che comprendeva pazienti che stavano assumendo terapia protettiva gastrointestinale. L'incidenza di eventi gastrointestinali del tratto superiore è risultata minore con etoricoxib rispetto a diclofenac , ma non c'è stata alcuna differenza riguardo agli eventi gastrointestinali complicati. A tal proposito l'editoriale della rivista Lancet dove è pubblicato l'articolo si sofferma sull'entità dell'effetto protettivo che anche se fosse statisticamente significativo, potrebbe non essere così rilevante dal punto di vista clinico. ¹⁷

Interazioni : è stato segnalato, anche in scheda tecnica, che l'uso concomitante di etoricoxib e contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva porta ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di estrogeni fino al 60% e un conseguente aumento dell'incidenza di avventi avversi come eventi tromboembolici in donne a rischio.¹⁸

Cosa dice la NOTA AIFA 66 sui COXIB

Tra gli inibitori selettivi della cicloossigenasi il celecoxib è registrato in Italia per il trattamento sintomatico dell'artrosi e dell'artrite reumatoide, mentre l'etoricoxib è registrato per il trattamento sintomatico di artrosi, artrite reumatoide, disturbi muscoloscheletrici cronici, gotta acuta, dismenorrea e odontalgie.

Due sono i punti su cui ci si interroga: la reale minore gastrolesività e la possibile maggiore tossicità cardiovascolare rispetto ai FANS tradizionali. Nella nota si sottolinea come “manchino dati certi su una significativa minore incidenza di ulcere complicate” (emorragia, ostruzione e perforazione), mentre le basi fisiopatologiche a sostegno di un possibile aumento del rischio cardiovascolare con i coxib sono ampiamente condivise.”

I COX₂ selettivi agiscono inibendo la sintesi di prostaciclina nella parete vascolare ma non quella del trombossano a livello piastrinico causando uno slittamento della bilancia emostatica verso uno stato pro-trombotico.

La nota conclude con:” Il reale rapporto rischio/beneficio di questi farmaci rimane a tutt'oggi incerto.”¹⁹

Il BIF sostiene:” L'impiego nella pratica clinica dei COXIB ha fornito risultati probabilmente inferiori rispetto alle attese”.²⁰

Benefici /Rischi dei COXIB

Tutti i COXIB hanno dimostrato una efficacia antidolorifica paragonabile a quella dei FANS non selettivi in studi di non inferiorità.

La dimostrazione di un aumento del rischio cardiovascolare con i diversi coxib potrebbe suggerire la possibilità di un “effetto di classe”; la questione rimane ancora aperta. I dubbi avanzati sulla sicurezza cardiovascolare dei COXIB appaiono tutt'altro che infondati.

Non sembrano esserci al momento differenze sostanziali nel profilo di sicurezza tra FANS e COXIB in merito alla potenziale nefrotossicità e agli altri eventi avversi.

Il complessivo profilo di sicurezza dei COXIB dato dal rapporto tra tossicità gastrointestinale e rischio cardiovascolare appare ancora insoddisfacente. Risulta prudente riservarne l'impiego al trattamento di pazienti che sono ad alto rischio per effetti avversi gravi gastrointestinali e che non sono a rischio cardiovascolare.

Il reale rapporto rischio/beneficio di questi farmaci resta a tutt'oggi incerto.^{21,22,23,24}



Linee guida del National Institute for Clinical Excellence sugli inibitori selettivi COX₂

Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (celecoxib, etodolac, meloxicam e etoricoxib):

- non devono essere usati di routine per il trattamento dell'artrite reumatoide o dell'artrosi;
- dovrebbero essere usati al posto dei FANS tradizionali solo quando l'indicazione è chiara, nei pazienti con storia di ulcera gastroduodenale, perforazione o sanguinamento gastrointestinale; in questi pazienti anche l'impiego di inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 deve essere fatto con attenzione; dovrebbero essere preferiti ai FANS tradizionali nei pazienti ad alto rischio di sviluppare effetti gastrointestinali gravi (per esempio in soggetti sopra i 65 anni di età o che assumono altri farmaci gastrolesivi, nelle persone debilitate o in terapia a lungo termine con dosi massime di FANS);
- non dovrebbero essere usati di routine al posto dei FANS tradizionali nei pazienti con disturbi cardiovascolari; i vantaggi degli inibitori selettivi della COX₂ si riducono nei pazienti in terapia con basse dosi di acido acetilsalicilico e questa combinazione non trova giustificazioni. Non vi sono prove che giustifichino l'uso contemporaneo di farmaci gastroprotettori e inibitori selettivi della COX₂ allo scopo di ridurre ulteriormente il rischio potenziale di effetti gastrointestinali.

Raccomandazioni del Comitato scientifico per le specialità medicinali CHMP

Il 21 settembre 2006 l'Agenzia Nazionale Francese sui Farmaci ha chiesto al Comitato Scientifico per le Specialità Medicinali per uso umano (CHMP) di esprimere un parere sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS, in merito al loro complessivo profilo beneficio-rischio. I nuovi dati ed analisi provenienti dagli studi clinici ed epidemiologici evidenziano un rischio trombotico arterioso potenzialmente aumentato (come infarto del miocardio) soprattutto quando usati ad alte dosi e per trattamenti a lungo termine.

Il CHMP dopo l'analisi di alcuni studi ha concluso:

I medici prescrittori devono continuare ad usare i FANS alla più bassa dose efficace per il più breve tempo possibile per il controllo dei sintomi.

I medici prescrittori devono continuare scegliere i FANS in base al profilo complessivo di sicurezza del singolo prodotto, come specificato nelle informazioni del prodotto e secondo i fattori di rischio individuali del paziente.

Avvertenze riguardo gli effetti indesiderati gastrointestinali.

Il Comitato scientifico per le specialità medicinali dell'EMEA ha riesaminato anche la sicurezza gastrointestinale di tutti i FANS. Da questo riesame non è emersa nessuna nuova problematica ad eccezione del ketorolac: le più recenti evidenze epidemiologiche associano il farmaco ad un aumentato rischio di tossicità gastrointestinale rispetto agli altri FANS.

Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale; il rischio è maggiore per gli anziani.

Studi recenti condotti su 7 FANS da somministrare per bocca per valutarne la sicurezza hanno dimostrato differenze nel rischio di insorgenza di gravi effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale alto.

L'ibuprofene è il principio attivo meglio tollerato seguito da diclofenac e naprossene, mentre indometacina, ketoprofene e piroxicam hanno un rischio intermedio.

Il Committee on Safety of Medicines consiglia pertanto di preferire i FANS associati a un basso rischio di effetti gastrointestinali come l'ibuprofene, di iniziare la terapia con la dose più bassa efficace, di non utilizzare più di un FANS alla volta e ricordare che tutti i FANS sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica (compresi gli inibitori selettivi della COX₂).^{25,26}

In figura 1 a pag 9 è evidenziata la diversa gastrolesività in rapporto alla selettività verso la COX₂: non sempre ad una maggior selettività COX₂ consegue una minore tossicità gastrointestinale.²⁷

NOTA INFORMATIVA sui medicinali a base di KETOROLAC -AIFA maggio 2007

Il Comitato scientifico per le specialità medicinali dell'EMEA ed il gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza ha concluso che:

Il ketorolac trometamina ha un ristretto margine terapeutico e il rapporto beneficio/rischio è positivo solo per l'uso a breve termine nelle indicazioni terapeutiche autorizzate (dolore post-operatorio e colica renale).²⁸

L'AIFA ha inviato ai medici prescrittori una nota di cui si riporta una parte:

- Ketorolac trometamina può essere associato a un alto rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto agli altri FANS, soprattutto se usato al di fuori delle indicazioni autorizzate e/o per periodi prolungati;
- L'uso del ketorolac trometamina non è indicato per il trattamento del dolore oncologico, in quello cronico o lieve;
- La forma iniettiva del farmaco è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo o del dolore da coliche renali; quale complemento ad un analgesico oppiaceo nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso;
- La forma orale è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (massimo cinque giorni) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato.

Qual'è la pratica prescrittiva nell'ASS n.1?

I più prescritti sono diclofenac e nimesulide che assieme costituiscono il 41% della classe, mentre al terzo posto troviamo l'etoricoxib con il 9%.

I due COXIB rappresentano assieme il 14% della classe.

ANNO 2006

Sono evidenziati in neretto i principi attivi di cui è disponibile il farmaco equivalente

PRINCIPIO ATTIVO	Quantità (n. DDD)	N. PEZZI	N. ASSISTITI	COSTO /DDD	% sul totale della classe
M01AB05 - Diclofenac	572.255	33.882	7.009	0,36	21%
M01AX17 - Nimesulide	541.640	36.032	15.635	0,18	20%
<i>M01AH05 - Etoricoxib</i>	<i>251.180</i>	<i>9.849</i>	<i>3.194</i>	<i>1,08</i>	<i>9%</i>
M01AC06 - Meloxicam	209.499	7.425	2.196	0,50	8%
M01AE03 - Ketoprofene	175.861	11.489	3.945	0,34	6%
M01AC01 - Piroxicam	166.538	9.606	2.620	0,34	6%
M01AE02 - Naproxene	158.407	4.976	1.546	0,19	6%
M01AB16 - Aceclofenac	152.550	8.512	2.676	0,55	6%
<i>M01AH01 - Celecoxib</i>	<i>129.000</i>	<i>6.450</i>	<i>1.332</i>	<i>1,16</i>	<i>5%</i>
M01AE01 - Ibuprofene	121.078	8.936	2.935	0,47	4%
M01AB55 - Diclofenac, associazioni	69.383	3.434	639	0,62	3%
M01AB01 - Indometacina	45.483	5.930	883	0,41	2%
M01AB15 - Ketorolac	32.346	10.772	1.284	1,47	1%
M01AC05 - Lornoxicam	29.760	1.488	555	0,37	1%
M01AE12 - Oxaprozina	24.940	1.247	554	0,45	1%
M01AX49 - Altri farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei	19.050	635	398	0,52	1%
M01AC02 - Tenoxicam	18.798	1.245	313	0,46	1%
M01AE14 - Dexibuprofene	15.525	1.380	452	0,50	1%
M01AX01 - Nabumetone	10.590	353	132	0,62	0%
M01AE09 - Flurbiprofene	4.159	303	92	0,43	0%
M01AB14 - Proglumetacina	3.880	194	26	0,44	0%
M01AE11 - Acido tiaprofenico	915	61	10	0,54	0%
M01AB02 - Sulindac	330	22	2	0,48	0%
M01AB10 - Fentiazac	288	12	1	0,18	0%
TOTALE	2.753.454	164.233			

Bibliografia

- [1] www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01122.html
- [2] Studio APPROVe - Bresalier RS et al. N. Engl J Med 2005 ; 352 :1092-10102
- [3] Carolanne D et al. "National Trends in Cyclooxygenase-2-Inhibitor Use Since Market Release" Archives of Internal Medicine, 2005
- [4] Michael S W et al. Direct-to-Consumer Prescription Drug Advertising: Trends, Impact, And Implications" Health Affairs, 2000
- [5] Studio VIGOR - Bombardier C et al. Vigor Study Group N Engl J Med 2000; 343:1520-8
- [6] Juni P et al. Lancet 2004 ; 364 :2021-2029
- [7] www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/20480204en.pdf
- [8] Ott E et al. J Thorac Cardiovasc surg 2003; 125:1481-1487
- [9] Nussmeier NA et al. N. Engl J Med 2004; 352:1081-1091
- [10] Furberg CD. et al. Circulation 2005 ; 111 :249
- [11] Studio TARGET- Farkouh ME et al. Lancet 2004; 364:675-684
- [12] Studio APC - Solomon SD et al. N. Engl J Med 2005; 352 :1071-1080
- [13] Topol EJ. JAMA 2005; 293:366-368
- [14] Studio CLASS- Silverstein FE et al. JAMA 2000; 284:1247-1255
- [15] Studio SUCCESS-I Whelton et al. Celecoxib does not increase the risk of cardiac failure, edema, hypertension compared to NSAIDs, results from [1] Success-1:a double blind, randomised trial in 13274 OA patients 2001 Annual European Congress of Rheumatology, Prague, Abstract.
- [16] Studio EDGE-http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1_31_FF-FDA-Tab-T.pdf
Baraf HS et al, J Rheumatol 2007; 34: 408-420
- [17] Studio MEDAL - Laine L et al, Lancet 2007; 369: 465-473
- [18] CPMP Committee for proprietary medicinal products
<http://emea.eu.int/pdfs/human/referral/etoricoxib/174804en.pdf>
- [19] BIF XIII n. 6 2006
- [20] BIF XIII n. 2 2006
- [21] Graham JD JAMA 2006; 193-6
- [22] Kearney PM et al BMJ 2006 332:1302-8
- [23] Mc Gettigan P et al. JAMA 2006; 296
- [24] Zhang JJ et al. JAMA 2006; 296
- [25] Lanza FL Am J Gastroenterology 1998; 93:2037-46
- [26] Warner et al. PNAS 1999 96 ;7563
- [27] www.ti.ubc.ca/pages/letter39.htm
- [28] Nota informativa Importante su KETOROLAC AIFA 16/05/2007
OsMED-Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. Rapporto 2004

Siti internet utilizzati:

www.fda.gov
www.emea.eu.int
www.agenziafarmaco.it
www.ministerosalute.it
www.guidausofarmaci.it
www.farmacovigilanza.org
www.ceveas.it

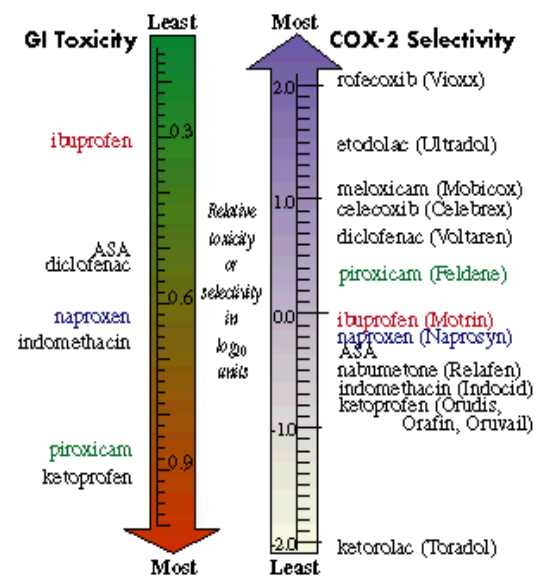


Fig. 1