Rofecoxib: doveva essere ritirato prima? La saga continua...

Data 07 novembre 2004
Categoria reumatologia

In un lavoro pubblicato anticipatamente ed interamente on line alcuni ricercatori dell'Università di Berna e Paul Dieppe, dell'Università di Bristol riaccendono le polemiche fornendo i risultati di una metanalisi sulla correlazione tra rofecoxib e infarto miocardico. Gli Autori affermano che il farmaco avrebbe dovuto essere ritirato anni prima e che il rischio di infarto non si verificherebbe solo dopo impiego prolungato del farmaco. L'indice viene dunque puntato sia contro l'Azienda produttrice che contro gli Enti regolatori che avrebbero omesso di effettuare un monitoraggio continuo e di aggiornare i dati con i risultati degli studi che via via venivano pubblicati. La Merck ha risposto prontamente criticando la metodologia della metanalisi ed accusando gli autori di non aver considerato tutti i dati.

Sono stati identificati 18 studi randomizzati controllati e 11 osservazionali. Per la fine del 2000 (52 infarti miocardici, 20742 pazienti) il rischio relativo considerando gli studi controllati era 2,30 (95%CI 1,22-4,33, p=0,010) un anno dopo (64 eventi, 21432 pazienti) era 2,24 (1,24-4,02, p=0·007). Vi erano scarse possibilità che rischio relativo differisse a seconda del tipo di gruppo di controllo (placebo, non-naprossene FANS, o naprossene; p=0,41) o della durata del trial (p=0,82). Negli studi osservazionali, l'effetto cardioprotettivo del naprossene era piccolo (valutazione cumulativa 0,86) e non avrebbe potuto spiegare interamente i risultati dello studio VIGOR. Questi dati indicano, secondo gli autori, che il rofecoxib sarebbe dovuto essere ritirato parecchi anni prima.
Fonte: Lancet 2004 pubblicato on line
Link: http://image.thelancet.com/extras/04art10237web.pdf

commento di Luca Puccetti

Le accuse contenute nell'editoriale sono gravi. Gli autori sostengono che le evidenze per ritirare o sospendere il rofecoxib erano già presenti dal 2000. Sostengono anche che il rischio si evidenziava anche dopo pochi mesi di assunzione e non solo dopo 18 mesi come risultato dallo studio APPROVe. Affermano che i loro risultati non sostengono l'ipotesi che la tossicità cardiovascolare del rofecoxib sia dose-dipendente (ricordiamo che la somministrazione di 50 mg/die era stata limitata a 5 giorni). Ancor più grave il sospetto avanzato dagli autori che non ci sia stata una corretta classificazione degli eventi avversi quando il comitato di verifica non era indipendente. Ancora, per gli autori l'effetto cardioprotettivo del naprossene se c'era era piccolo e non sufficiente a spiegare completamente i risultati del VIGOR. Sempre secondo gli autori le metanalisi condotte finora, che non avevano rilevato un rischio del rofecoxib rispetto ai FANS diversi dal naprossene o rispetto al placebo, sarebbero viziate dal fatto di aver considerato un end point composito oppure da un'inadeguata composizione del pool di pazienti da sottoporre alle metanalisi. Addirittura, e questo è davvero singolare, sostengono che il concetto della superiorità delle metanalisi di pazienti sulle metanalisi di studi debba essere rivisto alla luce dei loro risultati. Di particolare interesse è il fatto che gli autori non abbiano riscontrato un aumento significativo di ictus (che è stato poi il motivo del ritiro). Gli autori sostengono inoltre che i trials su rofecoxib sono stati condotti su popolazioni a basso rischio di malattie cardiovascolari, mentre nella pratica questa molecola è largamente usata da soggetti ad alto rischio. Pertanto, facendo riferimento ai dati del Tenessee, il rischio di un infarto ogni 556 pazienti riscontrato nei trials diventerebbe uno ogni 70 nella popolazione che ha assunto nella pratica clinica il farmaco. Gli autori concludono accusando sia la Merck che la FDA di aver tardato a ritirarare/sospendere il farmaco.
La risposta non si è fatta attendere. La Merck ha prontamente replicato pubblicando sul suo sito internet una serie di valutazioni che smontano i risultati dello studio di Juni e collaboratori bollato come metodologicamente inadeguato e incompleto di alcuni importanti dati che, se fossero stati presi in considerazione, come sarebbe dovuto accadere in quanto non sussisterebbero ragioni per escluderli, avrebbero condotto a conclusioni assai diverse.
http://www.merck.com/statement_2004_1105/lancet.pdf
La Merck accusa gli autori di aver compiuto il classico errore di sommare le pere alle mele. Infatti sarebbe stato usato un test statistico inadeguato ad escludere che tra Naprossene e gli altri FANS di comparazione sussistessero differenze per quanto attiene l'incidenza di infarto miocardico. Quindi proprio per aver usato un test inadeguato gli autori avrebbero erroneamente concluso che la frutta fosse tutta composta da mele invece, secondo la Merck, usando un test statistico adeguato come l'analisi del rischio proporzionale ci Cox sui dati cumulativi dei pazienti e non degli studi, sarebbe chiara la differenza tra naprossene ed altri FANS e quindi sarebbe scorretto mescolare tutto e trarre le conclusioni da questo pool disomogeneo. La Merck fa inoltre notare che Juni e coll. non avrebbero considerato tutti i dati disponibili, omettendo (volontariamente?) i risultati dello studio del rofecoxib che è stato comparato con placebo nell'Alzheimer.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b2_01_merck.pdf
In questo studio 2000 pazienti sono stati trattati con rofecoxib o placebo per un anno e si sono verificati 9 infarti nel gruppo rofecoxib e 12 nel gruppo placebo. Da notare che questi dati sono stati disponibili dopo quelli del VIGOR. Pertanto la Merck conclude che, nonostante anche i dati dello studio di Juni e coll. dimostrino che non c'è differenza tra rofecoxib e placebo o tra rofecoxib e FANS diversi dal naprossene per quanto concerne l'incidenza di infarto e che le uniche differenze emergano solo nel confronto con il naprossene, tuttavia, si sia
proceduto a mettere insieme dati non omogenei arrivando pertanto ad una conclusione basata su un metodo scientificamenteinappropriato.
La Merck ribadisce che solo dopo 18 mesi di assunzione del rofecoxib, per la prima volta è emersa nello studio APPROVe una differenza significativa con il placebo e che da quando ciò è stato appreso la Merck ha impiegato una

sola settimana a decidere il ritiro dal mercato.

Queste argomentazioni non mancheranno di destare l'interesse dei legali che, da una parte e dall'altra, si stanno preparando alla class action multimilardaria. Ma un'altra notizia rialimenta le speranze dei fautori dei coxib allontanando il sospetto che la tossicità cardiovascolare sia un effetto di classe.
Come è noto alcuni editoriali, anticipati con enfasi sul NEJM avevano adombrato, senza tanti complimenti, il sospetto che la tossicità del rofecoxib fosse in realtà dovuta ad un effetto di classe in quanto l'inibizione selettiva della COX2 sposterebbe la bilancia tra trombossano e prostaciclina provocando un rischio maggiore di trombosi. Altri autori avevano sollevato dubbi su questa ipotesi sostenendo che molti dati di studi clinici pubblicati non supportano affatto una tale interpretrazione. Adesso è stato pubblicato su Atherosclerosis 2004, 177: 235-243 un articolo nel quale si sostiene che solo il rofecoxib ha una struttura molecolare (sulfone) tale da ossidare le LDL ed inibire l'attività antiossidante naturale del plasma, mentre altri coxib (come celecoxib, valdecoxib) o i FANS non eserciterebbero questi effetti. Consci dell'importanza dei risultati, gli autori hanno voluto che i loro dati fossero controllati da un laboratorio indipendente della Tuft University. Sembra che gli autori non abbianmo ricevuto incarichi o grants per questo studio che avrebbero condotto in modo indipendente.
Infine tanto tuonò che piovve... La FDA ha deciso di affidare ad un'Istituto di Medicina un programma per valutare il proprio metodo di lavoro circa i farmaci e per selezionare ed aggregare dati provenienti da revisori scientifici esterni alla FDA da sottoporre alla FDA medesima. Insomma la FDA si mette in discussione....