

EDITORIALE

Il caso rofecoxib: ancora molto da imparare

L'improvviso ritiro dal mercato mondiale di tutte le specialità a base di rofecoxib, deciso unilateralmente dalla Merck Sharp & Dohme, ripropone in maniera impellente il tema della sicurezza dei farmaci e di quanto si sappia realmente di un nuovo medicinale al momento della sua introduzione sul mercato. Opinioni e commenti¹⁻⁵, pubblicati anche da riviste mediche internazionali, hanno posto sul banco degli imputati le agenzie regolatorie, le industrie e i ricercatori per le rispettive responsabilità giocate in questa vicenda. Secondo i diversi detrattori, gli organi regolatori non hanno assunto per tempo le necessarie misure restrittive, dato che il rischio cardiovascolare associato all'utilizzo di questa nuova generazione di farmaci antinfiammatori era già presunto da tempo. Non di meno, alla ditta produttrice è stata contestata la serrata difesa del prodotto, la manipolazione dei dati provenienti dalle sperimentazioni cliniche (VIGOR)⁶ e l'aggressivo *battage* pubblicitario. Quest'ultimo punto diventa ancora più dolente se si pensa che solo per questo farmaco sono stati spesi più di \$100 milioni per anno per la pubblicità diretta ai consumatori¹. Anche il mondo accademico, in qualche misura, sembra aver prestato supporto bibliografico alla sottostima del rischio legato all'uso di questi farmaci esaltandone - talvolta troppo - l'efficacia rispetto ai tradizionali antinfiammatori non steroidei. Ciò nonostante il fatto che, già dalla pubblicazione dello studio VIGOR, diversi autori avessero manifestato preoccupazioni riguardo all'aumento del rischio di eventi cardiovascolari⁷. Sulla base di ragioni più teoriche che fondate su prove di efficacia provenienti da studi controllati e randomizzati, la ditta produttrice ha proposto come spiegazione all'aumento del tasso di infarto del miocardio l'effetto cardioprotettivo del naprossene utilizzato come controllo nello studio VIGOR.

Per alcuni aspetti questa vicenda ricalca, seppure in maniera ridimensionata, quanto avvenne nel 2001 per la cerivastatina. In en-

trambi i casi, infatti, è stata l'azienda a decidere spontaneamente di ritirare un proprio prodotto dal commercio per motivi di sicurezza, senza coordinare preventivamente tempi e modi di tale azione con l'autorità regolatoria. L'EMEA, in realtà, aveva già rivisto la sua posizione in merito alla sicurezza cardiovascolare del rofecoxib⁸ pur senza arrivare ad una decisione tanto drastica ma solo all'introduzione in scheda tecnica di particolari precauzioni. Nel caso della cerivastatina, il ritiro si basava sui dati di sicurezza provenienti dall'uso corrente e non erano mancati i casi fatali. Il rofecoxib, invece, deve il suo ritiro ai risultati preoccupanti, di cui nessuno fatale, di una sperimentazione clinica relativamente piccola (APPROVe) e non ancora pubblicata, in cui il farmaco veniva testato per una indicazione terapeutica (poliposi recidivante in pazienti con storia di adenoma del colon-retto) diversa da quelle approvate a livello internazionale.

Come nel caso della cerivastatina è indubbio che si siano verificati preoccupanti difetti di comunicazione tra le parti lasciando all'autorità regolatoria la gestione dell'informazione, degli aggiornamenti e approfondimenti circa l'accaduto, sulla base di quelle poche e ridondanti informazioni provenienti da tre fonti: l'azienda, l'ente regolatorio americano (FDA) e l'agenzia dei farmaci inglese (MHRA). In entrambe le vicende, infatti, è stata l'agenzia britannica a inviare il *Rapid Alert* per informare della decisione presa dall'azienda. Sia la cerivastatina che il rofecoxib erano dei prodotti registrati in Italia attraverso una procedura di mutuo riconoscimento e in entrambi i casi il paese che aveva concesso la prima autorizzazione in territorio europeo era il Regno Unito.

In tutto questo, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha dovuto gestire gli aspetti regolatori e comunicativi ed impostare un piano d'azione individuale coordinato da un nucleo operativo di esperti. Le misure intraprese hanno dovuto coprire da una parte l'esigenza di offrire una chiara e oggettiva informazione dell'accaduto attraverso l'emanazione tempestiva di un comunicato stampa e la

capillare informazione attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza a tutti i responsabili di farmacovigilanza territoriali (Regioni, ASL, Ospedali e IRCCS); dall'altra parte, sono stati adottati rapidi provvedimenti riguardo il divieto di vendita e l'immediato ritiro dal mercato di tutte le specialità contenenti rofecoxib, oltre che l'interruzione di ogni tipo di sperimentazione clinica in corso con questo prodotto. È stato inoltre rinforzato il servizio del numero verde Farmaci-Line per far fronte alle numerose richieste provenienti sia da operatori sanitari sia da cittadini.

Quanto accaduto pone indubbiamente il problema di rivedere alcuni aspetti sui requisiti richiesti nei dossier di registrazione presentati dalle aziende^{1,4,9}. In effetti, i dati provenienti dagli studi pre-registrativi non sono da soli sufficienti a delineare un quadro completo sulla sicurezza; d'altra parte, il breve tempo di studio, la bassa numerosità dei soggetti trattati, l'assenza di terapie e patologie concomitanti consentono di determinare il profilo di efficacia del farmaco, ma non rendono possibile una corretta stima e una completa conoscenza delle possibili reazioni avverse. La sorveglianza della sicurezza dei medicinali si basa soprattutto sulla raccolta delle segnalazioni di reazioni avverse, oltre che sulla conduzione di studi di farmacovigilanza attiva che a questo punto diventano determinanti anche per prevenire tempestivamente questo tipo di fenomeni.

Il ritiro di un farmaco quale il rofecoxib, che si è rapidamente collocato tra i primi 20 farmaci per spesa SSN, rappresentandone nel 2003 circa l'1%¹⁰, non può essere archiviato senza suscitare in tutte le parti coinvolte un approfondimento

circa i limiti attuali del sistema che porta i nuovi farmaci dalla ricerca alla pratica clinica.

Il rischio dell'uso degli antidepressivi in età pediatrica e adolescenziale, le recenti avvertenze riguardanti l'utilizzo degli antipsicotici atipici nelle demenze, il potenziale rischio di classe per gli altri coxib rispetto a quanto appena rilevato con il rofecoxib^{9,11} stanno a dimostrare quanto questa problematica non riguardi un caso isolato e non possa essere affrontata solo sull'onda di un allarmismo emotivo e temporaneo. [hif](#)

Bibliografia

1. Topol EJ. Failing the Public Health. Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004; 351: 1707-8.
2. Kammerl MC, Debler J, Riegger GA, Krämer BK. COX-2 inhibitors and risk of heart failure. *Lancet* 2004; 364: 1486-7.
3. Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy. *Lancet* 2004; 364: 1287-8.
4. Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, Jüni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ* 2004; 329: 867-8.
5. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004; 364: 1995-6.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A, 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.
7. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
8. Cox-2 inibitori: le conclusioni dell'EMEA. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2004; 1: 9-10.
9. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709-10.
10. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto OsMED Nazionale, anno 2003.
11. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.