FDA: no ad etoricoxib in USA

Data 19 aprile 2007
Categoria reumatologia

Il FDA's Arthritis Drugs Advisory Committee dice no alla richiesta di approvazione di etoricoxib 30 e 60 mg negli USA.

Il FDA's Arthritis Drugs Advisory Committee ha respinto con 20 voti contrari ed un voto favorevole la richiesta di approvazione dell'etoricoxib 30 e 60 mg nel mercato statunitense. Le motivazioni sono di non considerare sufficienti i vantaggi di tollerabilità gastroenterica di etoricoxib rispetto a quelli di altre molecole simili già presenti nel mercato, in considerazione dei rischi cardiovascolari connessi alla classe dei coxib.
Dopo i dati del MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term) questo risultato giunge parzialmente inaspettato. I membri del Comitato hanno criticato proprio la scelta di diclofenac come comparatore nel MEDAL poiché questo farmaco è poco usato negli USA e, a giudizio dei membri del panel, un confronto con naprossene o con lo stesso celecoxib sarebbe stato più appropriato.
Inoltre è stata ritenuta insufficiente la mole di dati di safety sulla formulazione 30 mg, ritenuta efficace quanto quella da 60 mg tanto che alcuni si sono chiesti perché sia stata richiesta l'approvazione della formulazione più potente.
Alcuni membri hanno riconosciuto che l'uso di etoricoxib potrebbe essere utile, se confortato da ulteriori dati positivi, in alcuni particolari gruppi di pazienti quali quelli con dispepsia oppure se ulteriori dati di sicurezza mostrassero che l'uso della formulazione con 30 mg presenta un profilo cardiovascolare più sicuro rispetto a quello emerso negli studi effettuati con il 60 mg.
Il Dottor Felson ha addirittura affermato che l'intera classe degli antinfiammatori non steroidei, sia non selettivi che selettivi, dovrebbe essere abbandonata in blocco in quanto, secondo Felson, questi farmaci funzionano poco in molti pazienti e sono gravati da rischi cardiovascolari.

Fonte: FDA

Commento di Luca Puccetti

Abbiamo già riportato e commentato ampiamente i dati dello studio MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-Term) che comunque riassiumiamo brevemente. Il programma MEDAL è stato specificamente progettato per stimare il rischio cardiovascolare di etoricoxib in confronto ad un antinfiammatorio "non selettivo" come il Diclofenac. Dopo lo shock della vicenda rofecoxib gli Autori e i finanziatori del programma MEDAL hanno ritenuto opportuno valutare comparativamente la tollerabilità cardiovascolare di un coxib rispetto a un FANS non selettivo in condizioni simili a quelle della normale pratica clinica, per valutare se i problemi evidenziatesi con rofecoxib fossero legati ad un effetto classe ed eventualmente di quale entità fossero. In base ad un disegno prespecificato sono stati assemblati 3 RCT in cui pazienti affetti da osteoartrite od artrite reumatoide sono stati randomizzati ad etoricoxib (60 mg o 90 mg die) o diclofenac (150 mg die). L'ipotesi primaria era che etoricoxib non fosse peggiore del diclofenac, in base al limite superiore del range che doveva essere inferiore a 1.30 nei livelli di confidenza al 95% del rischio, valutato nell'analisi per protocollo.
E' stata inoltre effettuata un'analisi Intention-to-treat per valutare la coerenza dei risultati. Sono stati arruolati 34701 pazienti (24913 con osteoartrosi e 9787 con artrite reumatoide) tra i quali alcuni con pregresso infarto del miocardio e bypass aorto-coronario.
Nei pazienti con patologia vascolare e nei diabetici era raccomandato l'impiego di aspirina a basso dosaggio, che ha interessato oltre il 34% del campione, mentre nei pazienti a rischio gastroenterico era concesso l'uso di gastroprotettori tra cui anche i PPI. La durata media del trattamento con PPI è stata di 18 mesi (SD 11.8). Hanno sviluppato eventi trombotici 320 pazienti nel gruppo etoricoxib e 323 in quello diclofenac e questo corrisponde ad ad un tasso di eventi rispettivamente di 1.24 e 1.30 per 100 pazienti-anni e ad un hazard ratio di 0.95 (95% CI 0.81–1.11) per etoricoxib rispetto a diclofenac. I tassi degli eventi a carico del tratto gastrointestinale superiore (perforazione, sanguinamento, ostruzione, ulcera) erano in totale significativamente minori con etoricoxib che con diclofenac (0.67 vs 0.97 per 100 paziente-anni; hazard ratio 0.69 (0.57–0.83), ed un numero maggiore di pazienti trattati con diclofenac ha abbandonato lo studio per intolleranza gastrica, ma i tassi degli eventi gastrointestinali superiori complicati sono stati simili tra etoricoxib (0.30) e diclofenac (0.32) hazard ratio 0.91 95%IC 0.67-1.24 p= 0.56. I drop outs per edema ed ipertensione sono stati significativamente più fequenti nei pazienti trattati con etoricoxib 90 mg/die, mente quelli trattati con diclofenac hanno più spesso interrotto lo studio per intolleranza epatica e gastrointestinale.
Le critiche al MEDAL sono note :
1) il diclofenac è un comparatore "facile" in quanto è relativamente più "selettivo" sulle COX rispetto ad altri FANS "tradizionali"
2) Il diclofenac nella metanalisi di Kearney e Coll. (1) si è dimostrato associato ad un aumento significativo del rischio di eventi cardiovascolari trombotici rispetto a placebo (OR 1.63 (95% IC 1.12 - 2.37) e pertanto la mancanza di differenze tra etoricoxib e FANS tradizionale potrebbe essere dovuta alla scelta del comparatore che, presentando un rischio cardiovascolare relativamente più elevato rispetto a quello medio dei FANS tradizionali non sarebbe un confronto idoneo a "rappresentare" la "categoria" dei FANS non selettivi.
3) il diclofenac è poco usato in USA
Occorre tuttavia notare che la progettazione del Medal è stata fatta prima della disponibilità dei dati di metanalisi relativi all tossicità cardiovascolare del diclofenac che rimane comunque uno dei farmaci più prescritti a livello mondiale e che

non interferisce con l'azione dell'ASA che è stata usata da un paziente su 3.
Ma oltre alle controversie sulla rappresentatività del diclofenac in merito agli effetti cardiovascolari dei FANS non selettivi, da molti commentatori sono stati ritenuti deludenti i dati sulla safety gastroenterica poiché non c'è stata una riduzione significativa degli eventi gastrointestinali complicati. Joost Drenth e Freek Verheugt (Nijmegen Medical Centre, Netherlands) hanno calcolato che, nel setting d'uso dei farmaci del programma MEDAL, occorre trattare 259 pazienti con etoricoxib per 18 mesi per evitare un evento complicato rispetto a diclofenac.
Gli eventi gastrointestinali complicati sono rari e pertanto nonostante la numerosità del campione arruolato, il programma MEDAL potrebbe non avere la potenza statistica necessaria a rilevare differenze, specialmente considerando che l'uso dei PPI può aver ulteriormente ridotto l'incidenza di tali eventi. Inoltre anche gli eventi gastrointestinali non complicati, pur se non mettono a repentaglio la vita dei pazienti, non devono essere sottovalutati poiché sono causa di rilevante morbilità e di costi, sia diretti che indiretti.
Ma a tal riguardo alcuni commentatori hanno avanzato un'osservazione preliminare che renderebbe molto relativa qualunque considerazione sulla safety gastrointerica in quanto il MEDAL non sarebbe stato progettato al fine di valutare differenze in merito al profilo gastroenterico tra etoricoxib e diclofenac, ma per valutare eventuali differenze in merito al profilo di rischio cardiovascolare. Come più volte ribadito su questa testata, valutare i dati di safety gastroenterica di uno studio realizzato per valutare un end point del tutto diverso, può al massimo essere un esercizio per verificare se sussitono i presupposti per ulteriori studi.
Tuttavia occorre considerare che il programma MEDAL è stato realizzato unendo i risultati di 3 studi, l'Edge I e l'Edge II, rispettivamente realizzati su 7111 pazienti affetti da artrosi e da 4086 pazienti affetti da artrite reumatoide, ed il Medal propriamente detto. L'Edge I e II avevano come end point predefinito non la tollerabilità cardiovascolare, bensì quella gastrointestinale. Il Medal propriamente detto ha arruolato 23504 pazienti (76% OA e 24% RA). Mentre l'arruolamento nell'Edge I e II era predeterminato, nel Medal propriamente detto è stato guidato dal'insorgenza degli eventi cardiovascolari ed è stato interrotto allorquando gli eventi cardiovascolari hanno raggiunto i 490 nel Medal propriamente detto ed i 635 nel programma Medal combinato (EDGE I + EDGE II + MEDAL). Se proprio dobbiamo partecipare a questa valutazione occorre dire che questo è il primo studio in cui si è paragonato l'uso di un coxib ed eventuale PPI vs FANS non selettivo ed eventuale PPI in un ampio gruppo di pazienti ritenuti a rischio di complicanze gastrointestinali. Infatti i PPI sono stati usati continuativamente per almeno il 75% del tempo dello studio dal 40% circa dei pazienti senza differenze tra i due gruppi. Nemmeno questo studio risponde alla madre di tutte le domande ossia: meglio un FANS non selettivo e PPI o un coxib? Per rispondere a questa domanda infatti sarebbe occorso uno studio del tutto diverso in cui la randomizzazione sarebbe dovuta essere fatta non in base al rischio cardiovascolare, ma a quello gastrointestinale e il trattamento allocato in base a criteri diversi.
Alla fine possiamo concludere che verosimilmente FDA, dopo le critiche ricevute per il caso Rofecoxib, non ha ritenuto opportuno di esporsi ad eventuali altre contestazioni, essendo oltretutto già presente sul mercato statunitense un coxib da impiegare in casi in cui un vantaggio di tollerabilità gastroenterica può risultare importante.
La nostra conclusione è che la vicenda coxib ha richiamato l'attenzione sul fatto che la terapia antinfiammatoria non è una scelta banale, specie in considerazione del sovrapporsi in molti pazienti dei fattori di rischio gastrointestinale e cardiovascolare e della presenza di comorbidità e relative politerapie. Anche il MEDAL, che pure ha teso a ricreare una situazione simile a quella della realtà clinica, in realtà costituisce solo un tentativo di approssimarla, poichè nemmeno nel MEDAL si sono reclutati casi ad alta complessità in cui, ad esempio, sussistano oltre a fattori di rischio cardiovascolare e/o gastrointestinale necessità di trattamenti concomitanti con antidepressivi, che, per la loro azione antiaggregante possono interferire pesantemente sugli eventi gastrointestinali e, verosimilmente, sugli ictus emorragici o sui sanguinamenti maggiori. E certamente valido il principio di usare questi farmaci solo se è effettivamente necessario, per il più breve tempo possibile ed alla dose più bassa necessaria a controllare i sintomi, tuttavia disporre di armi diverse, pur se gravate da limiti di utilizzo, rappresenta pur sempre un arricchimento dell'armamentario terapeutico che può risultare utile nelle difficili scelte che il medico è chiamato a fare per gestitre la complessità della reale pratica clinica.

Referenze

1) Lancet 2006; 368: 1771-1781
2) Lancet 2007; 369:439-40

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 2/11/2026 alle ore 14:18 | Pagina 2 di 2