

WERELDWIJDE TERUGTREKKING VAN ROFECOXIB

Het communiqué van 9 oktober j.l.

Deze tekst verscheen op 9 oktober op de websites van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie, van de “Groupe de Recherche et d’Action pour la Santé” (GRAS), van Projekt Farmaka, van Minerva en van de Werkgroep RVT-Formularium.

Op 30 september 2004 werd bekendgemaakt dat de specialiteiten op basis van het COX 2-selectief niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) rofecoxib (Vioxx®, VioxxDolor®), wereldwijd van de markt werden teruggetrokken, en dit op initiatief van het producerende bedrijf MSD.

Deze beslissing volgt op het bekend worden van de tussentijdse resultaten van de APPROVe-studie (*Adenomatous polyp prevention on Vioxx*), een placebo-gecontroleerde studie naar het effect van rofecoxib (25 mg/dag) op het risico van heroptreden van colonpoliepen bij patiënten met antecedenten van colorectale adenomen; het ging om patiënten met een laag cardiovasculair risico. Bij de tussentijdse analyse na 18 maanden werd in de rofecoxibgroep een verhoogd risico van ernstige cardiovasculaire accidenten (met inbegrip van myocardinfarct en cerebrovasculair accident) gezien. In de rofecoxibgroep trad over 18 maanden bij 3,5% van de patiënten een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident op, versus bij 1,9 % in de placebogroep ($p < 0,001$). Dit betekent dat per 1000 patiënten er 16 incidenten meer optraden met rofecoxib dan met placebo.

Reeds in 2001 was de mogelijkheid van een verhoogd risico van cardiovasculaire accidenten met rofecoxib naar voren geschoven, op basis van de VIGOR-studie, een vergelijkende studie tussen rofecoxib en naproxen. Het bleef toen echter bij een vermoeden, gezien er onduidelijkheid was of het werkelijk ging om een nefast effect van rofecoxib, of om een cardioprotectief effect van naproxen. Inderdaad heeft, in tegenstelling tot naproxen, rofecoxib geen anti-aggregerend effect.

Met de terugtrekking van rofecoxib rijst de vraag of er ook voor de andere COX 2-selectieve NSAID's [celecoxib (Celebrex®), etoricoxib (Arcoxia®), valdecoxib (Bextra®)] een verhoogd risico van cardiovasculaire accidenten bestaat. Met andere woorden, gaat het om een klasse-effect? Hoewel het op dit ogenblik onmogelijk is hierop een eenduidig antwoord te geven, kunnen wel een aantal opmerkingen gemaakt worden.

- De COX-2-selectieve NSAID's beïnvloeden de plaatjesaggregatie niet, maar inhiberen wel (zoals ten andere ook de niet-selectieve NSAID's) de vasculaire prostacyclinesynthese. Dit zou een argument kunnen zijn voor het bestaan van een klasse-effect.
- Met rofecoxib werd het risico duidelijk in een gerandomiseerde, gecontroleerde studie, en dit na 18 maanden. Gegevens op lange termijn voor de andere COX 2-selectieve NSAID's zijn beperkt.

Wat betekent dit nu voor het gebruik van de andere COX-2-selectieve NSAID's?

In afwachting van meer gegevens, is het zinvol de COX-2-selectieve NSAID's enkel te gebruiken wanneer een NSAID werkelijk nodig is bij een patiënt bij wie men een hoog risico van gastro-intestinale verwickelingen vermoedt. Men mag daarbij echter niet vergeten dat de COX-2-selectieve NSAID's misschien wel wat minder risico geven van gastro-intestinale verwickelingen, maar zeker op dat gebied niet veilig zijn. Bij patiënten die in aanmerking komen voor cardiovasculaire protectie, dient de inname van acetylsalicylzuur zeker te worden voortgezet tijdens behandeling met een COX-2-selectief NSAID. Acetylsalicylzuur verhoogt hierbij het risico van gastro-intestinale problemen en hierdoor valt het voordeel van een grotere gastro-intestinale veiligheid van een COX-2-selectief NSAID weg. Een voorgeschiedenis van of een hoog risico voor cardiovasculaire incidenten is echter een contra-indicatie voor hun gebruik. Dit incident met rofecoxib toont nogmaals aan hoe belangrijk het is de ongewenste effecten van geneesmiddelen en hun risico-batenverhouding, op een systematische manier (o.a. in gecontroleerde studies) te blijven volgen na registratie en commercialisering. Inderdaad kunnen risico en baten slechts goed geëvalueerd worden wanneer, na commercialisering, de middelen gebruikt worden gedurende lange tijd bij een groot aantal niet-geselecteerde mensen.

Meer details over de terugtrekking vindt U o.a. op volgende websites

- de website van de Amerikaanse *Food en Drug Administration*:
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/default.htm>
- de website van het Belgische directoraat-generaal Geneesmiddelen:
http://www.afigp.fgov.be/New/NL/Over%20DGG/over_dgg.htm

Ook verschenen de laatste dagen een aantal artikels in gerenommeerde tijdschriften

- *Lancet* 9 oktober 2004 via <http://www.thelancet.com>
- *New England Journal of Medicine*: "early release" artikels via <http://content.nejm.org>, met publicatie in het nummer van 21 oktober 2004.
- *British Medical Journal* 9 oktober 2004 via <http://www.bmj.com>

In onze publicaties werd eveneens reeds aandacht besteed aan de risico's van de COX 2-selectieve NSAID's.

- *Folia Pharmacotherapeutica*
 - Niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca en bloedplaatjesaggregatie: Folia maart 2001.
 - De COX-2 selectieve NSAIF's en de nier: Folia juli 2001.
 - Post-marketing ervaring met rofecoxib en celecoxib: Folia juli 2001.
 - COX-2-selectieve NSAID's: stand van zaken i.v.m. de ongewenste effecten: Folia september 2002.
 - Niet-steroidale anti-inflammatoire farmaca bij pijn: Folia september 2004.

- Ook in het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* wordt deze problematiek besproken.

Bijkomende commentaren op het communiqué

In bovenstaand communiqué werd reeds de belangrijke vraag gesteld of het cardiovasculaire risico, gezien met rofecoxib (Vioxx®, VioxxDolor®), een klasse-effect van de COX 2-selectieve NSAID's is; m.a.w., vertonen ook de andere COX 2-selectieve middelen dit risico? Overal ter wereld wordt in reclameboodschappen van farmaceutische bedrijven gesteld dat de COX 2-selectieve middelen, andere dan rofecoxib, in dat opzicht geen problemen stellen. Dit willen we toch nuanceren. Het valt op dat, naast wat gezien werd met rofecoxib, er in meerdere studies met andere COX 2-selectieve middelen een trend werd gezien naar meer cardiovasculaire ongewenste effecten.

- De CLASS-studie met celecoxib (Celebrex®) [*J. Am. Med. Ass.* **284**, 1247-1255 (2000), zie ook *Folia* september 2002] toonde, volgens een analyse door de Amerikaanse *Food and Drug Administration*, een toename van bepaalde cardiale ongewenste effecten ten opzichte van diclofenac en ibuprofen, zij het statistisch niet significant [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_03_med.doc].
- Een studie met parecoxib (Dynastat®) en valdecoxib (Bextra®) bij patiënten die een bypass-operatie ondergingen [*J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **125**, 1481-1492 (2003)], toonde een statistisch niet-significante toename van het risico van myocardinfarct t.o.v. placebo.
- De TARGET-studie met lumiracoxib (niet gecommmercialiseerd in België) [*Lancet* **364**, 675-684 (2004)] toonde een statistisch niet-significante toename van het risico van myocardinfarct ten opzichte van naproxen.

Deze terugkerende trend, meer cardiovasculaire problemen met COX 2-selectieve middelen, is voor vele onderzoekers en commentatoren een reden van bezorgdheid [*Can. Med. Ass. J.* **167**, 1131-1137 (2002); *Worst Pills Best Pills* **10**, 65-68 (2004); *Lancet* **364**, 639-640 (2004); *Brit. Med. J.* **329**, 867-868 (2004)]; de hierboven vermelde recente artikels in *Lancet* en *New England Journal of Medicine*. Er dient ook opgemerkt dat de geclaimde meerwaarde van COX 2-selectieve NSAID's ten opzichte van de klassieke NSAID's op het gebied van ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten, ter discussie wordt gesteld, b.v. bij gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur in lage dosis ter cardioprotectie.

Wat gebeurd is met rofecoxib en de onzekerheden die nog bestaan inzake de andere COX 2-selectieve NSAID's, illustreert nogmaals het belang van rationeel gebruik van geneesmiddelen.

Omwille van plaatsgebrek verschijnt deze maand geen rubriek “Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking”.