

També en aquest número:

Retirada de la nimesulida

pàg. 15

Els suposats avantatges de celecoxib i rofecoxib: frau científic

El desenvolupament dels AINE selectius sobre la COX-2, com celecoxib i rofecoxib, obria la possibilitat teòrica d'obtenir un efecte antiinflamatori sense lesionar la mucosa gastroduodenal. Els resultats dels estudis inicials suggerien que els «coxibs» produeixen menys toxicitat gastrointestinal que els AINE clàssics (vegeu *Butll Groc* 2000;13:5-7). La demostració d'aquest suposat avantatge es va basar en dos grans estudis de toxicitat, el CLASS (*Celecoxib Long-term Arthritis Study*) i el VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*), dels quals se'n va fer gran difusió en revistes mèdiques de prestigi i una forta promoció per part dels laboratoris. Recentment, però, dos editorials s'han fet ressò de les irregularitats que han envoltat la publicació d'ambdós estudis i s'hi denuncia el desconcert generat.^{1,2} Aquest fet obre un debat sobre el veritable risc de toxicitat gastrointestinal d'aquests fàrmacs, així com sobre l'ètica de les publicacions de recerca mèdica.

El CLASS: un assaig fantasma

En un número anterior revisàvem l'experiència inicial de toxicitat dels AINE inhibidors de la COX-2, celecoxib i rofecoxib (vegeu *Butll Groc* 2000;13:17-20). S'hi comentava l'assaig CLASS, en prop de 8.000 pacients amb artrosi o artritis reumatoide,

en el qual s'hi va avaluar la toxicitat gastrointestinal després de sis mesos de tractament amb celecoxib (400 mg cada 12 h) en comparació d'ibuprofèn (800 mg cada 8 h) o diclofenac (75 mg cada 12 h).³ Segons la publicació corresponent, la incidència d'úlceres complicades i simptomàtiques va ser inferior amb celecoxib; en canvi, la incidència de complicacions de l'úlcer (perforació, obstrucció i sagnat), variable principal de l'estudi, no va ser estadísticament menor.

Recentment s'ha sabut que les dades publicades de l'assaig CLASS no coincideixen, i fins i tot són contradictòries, amb la informació sobre el mateix assaig presentada a l'FDA nord-americana.¹ De fet, l'article publicat que suposadament descrivia les troballes de l'assaig CLASS presentava diferències sensibles amb el que s'havia fet i s'havia observat. Les diferències són les següents:^{1,4,5}

- L'article publicat no descriu un assaig clínic, sinó que és el resultat combinat de dos assaigs, un on es comparava el celecoxib amb ibuprofèn, i l'altre on se'l comparava amb diclofenac.
- Els assaigs tenien una durada prevista de 12 a 15 mesos. Tot i que es disposava dels resultats a 12 mesos (que no mostraven diferències entre els tres fàrmacs), es van publicar els resultats a 6 mesos (que mostraven diferències favorables a celecoxib).

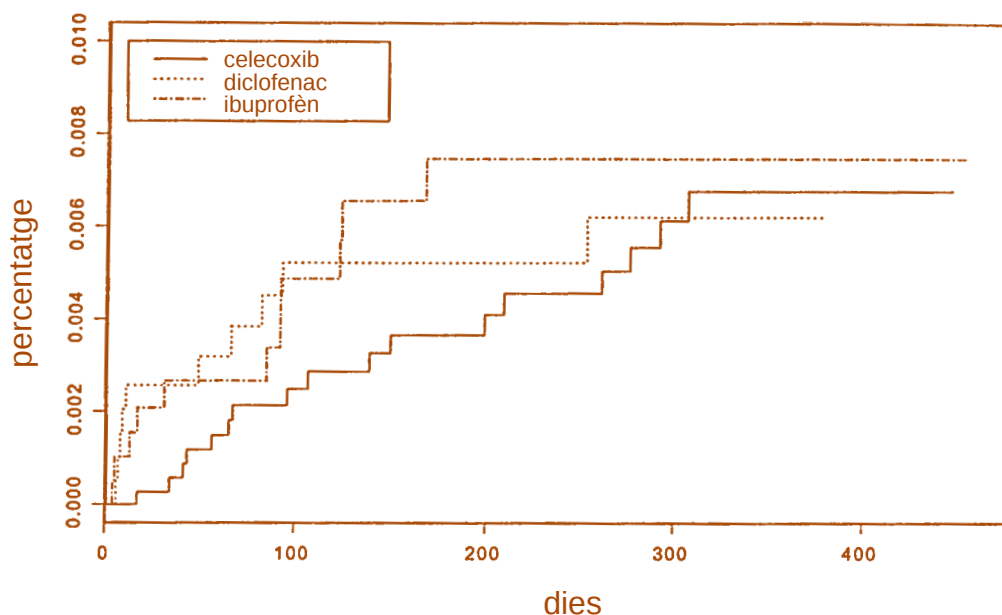


Fig. 1. Corbes d'incidència acumulada d'úlceres complicades. Com es pot veure, al cap de 6 mesos d'iniciar l'estudi, celecoxib semblava més segur que diclofenac i ibuprofèn, però al cap de 12 mesos no hi havia diferències. Es van publicar només els resultats corresponents a 6 mesos (i altres manipulacions), quan ja es coneixien els resultats a 12 mesos.¹

- Tal com advertíem en un número anterior (vegeu *Butll Groc* 2000;13:17-20), la variable de mesura inicialment prevista, en funció de la qual es van dissenyar els assaigs i es va calcular la mida de la mostra, era la incidència de complicacions de l'úlcera (perforació, obstrucció i sagnat). Aquesta variable composta no mostrava diferències entre celecoxib i els altres dos AINE, però s'hi va afegir la incidència d'úlceres simptomàtiques per tal que donés una diferència estadísticament significativa.

Els resultats publicats van mostrar que el celecoxib s'associa a una menor incidència d'úlceres complicades i simptomàtiques que els altres AINE als sis mesos. No obstant, una reavaluació dels resultats segons els criteris inicials establerts en el protocol indica que no hi ha diferències en la incidència d'úlceres complicades als 12 mesos, i fins i tot s'observa una tendència no significativa favorable al diclofenac (vegeu la figura 1). S'ha suggerit la possibilitat que els inhibidors selectius de la COX-2 poguessin contrarestar l'efecte beneficiós de la COX-2 en les darreres fases de la cicatrització de les úlceres gastroduodenals, cosa que podria donar lloc, a llarg termini, a un increment de les complicacions de l'úlcera, les quals, a més, apareixerien sense símptomes d'avís.

Tot i que els autors ja coneixien els resultats del seguiment als 12 mesos quan es va publicar l'estudi, no els esmenten a l'article ni en van informar a la revista on es va publicar. La introducció de modificacions posteriors al protocol inicial i l'omissió de dades desfavorables a llarg termini

són èticament reprovable i molt preocupants, perquè qüestionen la fiabilitat de les dades científiques i generen desconfiança en la recerca.

L'assaig VIGOR i la toxicitat cardiovascular de rofecoxib

Els resultats de l'estudi VIGOR van generar dubtes sobre els efectes adversos cardiovasculars de rofecoxib.⁶ En aquest estudi, en més de 8.000 pacients amb artritis reumatoide, el rofecoxib (50 mg al dia) es va associar a un risc menor d'úlcera simptomàtica, perforació, obstrucció i hemorràgia, en comparació de naproxèn (500 mg cada 12 h) (vegeu *Butll Groc* 2000;13:17-20). No obstant, s'hi va registrar una incidència significativament més baixa d'infart de miocardi entre els pacients tractats amb naproxèn (0,1%), que entre els tractats amb rofecoxib (0,4%). Tot i que, aparentment, era una troballa inesperada, un editorial recent planteja que el laboratori ja coneixia la possibilitat d'aquest efecte advers i suggereix que es podria haver introduït un biaix de selecció que podria haver donat lloc a una infraestimació de la toxicitat cardiovascular del rofecoxib.²

Malgrat això, la publicació de diverses revisions i metaanàlisis basades en aquests estudis n'ha augmentat la confusió i tot plegat en fa difícil la interpretació dels resultats. D'altra banda, l'FDA ja havia advertit al laboratori fabricant de rofecoxib sobre les activitats de promoció en les quals es minimitzava el risc d'efectes adversos cardiovasculars.⁷

Interessos comercials a costa de la salut dels pacients

L'exemple de celecoxib i rofecoxib fa palesa la situació de domini absolut de les companyies farmacèutiques en l'avaluació dels medicaments, i subratlla la desproporció entre els seus mitjans i els de les fonts independents per difondre els seus missatges.

D'una banda, la versió deliberadament manipulada dels resultats del CLASS va ser publicada a una de les grans revistes mèdiques i va tenir àmplia difusió (amb rècord de distribució de separates i del nombre de citacions).¹ D'altra banda, l'avaluació i el finançament d'aquests fàrmacs es van basar en la informació falsejada presentada a l'Agència Europea del Medicament (EMA), contràriament a la disponible a l'FDA, amb un cost subseqüent de milions d'euros. Aquesta maniobra, des del nostre punt de vista, respon a interessos comercials obvis dels laboratoris per guanyar temps i aconseguir una quota de mercat. La publicació dels resultats negatius, per a un fàrmac que es presenta com a innovador, no hauria permès els guanys econòmics substancials que s'han fet amb aquests medicaments.

La manipulació dels resultats científics en detriment de desatendre la salut dels pacients mina la confiança en el rigor i la qualitat científica dels estudis publicats.

Conclusió

La publicació de les noves dades dels estudis de toxicitat de celecoxib i rofecoxib qüestiona el suposat benefici dels AINE inhibidors selectius de la COX-2 i suggereix la necessitat de fer estudis independents i ben dissenyats a llarg termini que avaluïn l'efectivitat d'aquests fàrmacs. D'altra banda, els interessos comercials obvis que porten a manipular els resultats científics i desatendre la salut dels pacients, mina la confiança en el rigor i la qualitat científica de les dades publicades. Les greus transgressions ètiques en el disseny, l'anàlisi i la publicació d'aquests resultats obliguen a replantejar les mesures de vigilància en el seguiment i la difusió dels resultats de la recerca clínica.

Bibliografia

1. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. *BMJ* 2002; 324:1287-8.
2. Boers M. *Lancet* 2002;360:100-1.
3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, *et al.* *JAMA* 2000;284:1247-55.
4. Berg Hrachovec J, Mora M. *JAMA* 2001; 286:2398.
5. Wright JM, Perry TL, Basset KL, Chambers KG. *JAMA* 2001;286:2398-9.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A, *et al.* *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
7. Anònim. *Scrip* 2001;2683:15.

Retirada de la nimesulida

El passat mes de maig l'Agència Espanyola del Medicament va anunciar la suspensió cautelar de la comercialització de nimesulida, arran del risc d'hepatotoxicitat associat al seu ús.¹ La nimesulida (Antifloxil®, Guaxan®), un dels AINE amb acció relativament selectiva sobre la COX-2, va ser comercialitzada l'any 1996. Tres anys més tard, després que es notifiquessin els primers casos d'hepatotoxicitat en pacients tractats amb nimesulida,²⁻⁵ es va modificar la fitxa tècnica per advertir sobre aquest risc i sobre la necessitat de suspendre el tractament en cas d'alteració de les proves hepàtiques. El mes de març d'enguany se'n va suspendre la comercialització a Finlàndia,⁶ a causa d'alguns casos greus d'hepatotoxicitat i aquest país va sol·licitar una avaluació de la seva relació benefici/risc per part de l'Agència Europea del Medicament. Posteriorment, el Comitè de Seguretat de Medicaments en va reavaluar el perfil de seguretat, i en va recomanar la suspensió temporal atès el risc imprevisible d'hepatotoxicitat.

Bibliografia

1. Agencia Española del Medicamento. Nimesulida (Guaxan®, Antifloxil®): suspensión cautelar de comercialización. Ref: 2002/03, 3 de maig de 2002.
2. Grignola JC, Arias L, Rondán M, Solá L, Bagnulo H. *Arch Med Intern (Montevideo)* 1998; 20:13-8.
3. McCormick PA, Kennedy F, Curry M, Traynor O. *Lancet* 1999;353:40-1.
4. Villa G. *Lancet* 1999;353:846.
5. Romero Gómez M, Nevado Santos M, Fobelo MJ, Castro Fernández M. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:357-8.
6. Anònim. *Scrip* 2002;2732:19.

Mestratge en Farmacoepidemiologia: ara en format virtual

El pròxim curs acadèmic 2002-2003 s'iniciarà la 7a edició del Mestratge en Farmacoepidemiologia. Els objectius, continguts, requisits d'admissió, activitats docents i titulacions, seran els mateixos que els d'edicions anteriors. En podeu trobar informació a www.icf.uab.es/master. No obstant, el format serà virtual.

Què significa un mestratge virtual o on-line?

- L'estudiant no necessita anar a classe; aprèn des de casa. Mitjançant la connexió a internet, accedeix a un entorn virtual d'aprenentatge on disposa de les eines necessàries per assolir els objectius fixats al pla de treball del Mestratge.
- L'aprenentatge s'orienta a partir de la solució de casos que s'han de resoldre amb les estratègies que suggereixen els professors.
- Els mòduls incorporen documentació seleccionada i altres elements multimèdia que sustenten el procés d'aprenentatge.
- L'estudiant no aprèn sol; pot estar en contacte permanent amb els companys de curs, amb els professors i amb el tutor, mitjançant les eines de comunicació de l'espai virtual d'aprenentatge.
- L'estudiant té el suport d'un professor al qual es pot adreçar per consultar o solucionar dubtes, mitjançant les eines de comunicació de l'espai virtual d'aprenentatge. Es preveu un professor per cada grup d'entre 15 i 30 estudiants de cada mòdul.
- Cada estudiant té un assessor personal, el tutor, el qual l'acompanya, assessora, anima i dóna suport durant tot el Mestratge, i el guia durant el projecte de recerca.
- L'estudiant disposa d'un entorn de comunicació amb els seus companys de Mestratge per debatre qüestions relatives a les matèries en estudi. Aquests fòrums de discussió són moderats pel professor.
- L'entorn virtual d'aprenentatge permet fer activitats en grup conduïdes pel professor, simulant una activitat professional realitzada en grup.
- La participació dels estudiants en els espais de comunicació de l'entorn virtual d'aprenentatge permet una avaluació continuada del progrés durant el curs. Es preveu també una avaluació presencial al final del Mestratge.
- Per tant, és una forma d'ensenyament diferent de l'ensenyament a distància.

Aquesta nova edició s'iniciarà el febrer de 2003.

Per a més informació: M^a Dolors Romero
Secretaria
lr@icf.uab.es
telf 00-34-93-428 30 29/428 31 76
fax 00-34-93-489 41 09

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial A Agustí, JM Arnau, M Bosch, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, R Llop, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 2.800 ptes. (16,83 €); estranger 14,49 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.