



Kommentar

Debattinnlegg på inntil 800 ord sendes inn via
www.manusnett.no

Kunne Vioxx ha vært trukket tidligere?

30. september 2004 valgte MSD frivillig å trekke Vioxx (rofecoxib) tilbake fra markedet verden over.

Basert på en metaanalyse fra *The Lancet* i november 2004 ble det i Tidsskriftet (1) hevdet at rofecoxib burde ha vært trukket tilbake før. Etter å ha vurdert de samme data konkluderte det svenske legemiddelverket med at artikkelen i *The Lancet* ikke inkluderer alle relevante data og at frem til resultatene fra APPROVe-studien ble meddelt MSD 23.9. 2004 «fantas det ingen kontrollerte data som indikerte at rofecoxib var forskjellig fra placebo med tanke på risiko for hjerteinfarkt». Hvordan kan man komme frem til to så ulike konklusjoner?

Hvorfor ble rofecoxib trukket tilbake?

MSD annonserte altså 30.9. 2004 en frivillig, verdensomfattende tilbaketrekking av rofecoxib. Tilbaketrekkingen skjedde med øyeblikkelig virkning, og var basert på nye treårsdata fra en prospektiv, randomisert, placebokontrollert studie (APPROVe, Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX trial). Studien, som ble stoppet av den uavhengige sikkerhetskomiteen, ble designet for å finne ut om rofecoxib 25 mg var effektivt for å hindre residiv av kolorektale polypper. I denne studien var det økt relativ risiko for kardiovaskulære hendelser (hjerteinfarkt og hjerneslag) fra 18 måneders behandling med rofecoxib sammenliknet med placebo. Resultatene fra de første 18 månedene viste ingen økning i risiko for kardiovaskulære hendelser med rofecoxib, og var således i samsvar med to tidligere placebokontrollerte studier som er beskrevet i preparatomtalen.

Fra VIGOR til APPROVe

Diskusjonen rundt den kardiovaskulære sikkerheten til rofecoxib startet med VIGOR-studien, der man undersøkte den gastrointestinale sikkerheten til rofecoxib 50 mg sammenliknet med naproksen 1 000 mg hos pasienter med revmatoid artritt (2).

Faksimile fra annonse i Tidsskriftet

Her fant man at rofecoxib signifikant reduserte risikoen for alvorlige gastrointestinale bivirkninger med 54 %, mens kompliserte bivirkninger som blødning, perforasjon og

obstruksjon ble signifikant redusert med 57 % sammenliknet med naproksen. I denne studien fant man imidlertid også en statistisk signifikant høyere forekomst av

trombotiske kardiovaskulære hendelser i rofecoxibgruppen (n = 45) sammenliknet med naproksengruppen (n = 19). Dette er beskrevet nærmere i preparatomtalen for rofecoxib; forskjellen skyldes vesentlig ulik forekomst av ikke-fatalt hjerteinfarkt (18 for rofecoxib versus fire for naproksen).

MSD gjorde straks disse data tilgjengelig for myndigheter, leger og presse: I mars 2000 ble myndighetene informert, og det gikk samtidig ut en pressemelding om funnet. I mai samme år ble resultatene sendt til *New England Journal of Medicine* og presentert på vitenskapelige møter. I juni gikk søknaden til myndighetene om å endre preparatomtalen slik at VIGOR-dataene ble inkludert, og i november 2000 ble studien publisert.

Fordi man i studien sammenliknet to aktive medikamenter – rofecoxib og naproksen, ikke rofecoxib og placebo – var det vitenskapelig ikke mulig ut fra VIGOR-undersøkelsen å konkludere om man observerte en positiv kardiovaskulær effekt av naproksen eller om rofecoxib hadde en negativ effekt. Selv om den underliggende årsak altså ikke var kjent, mente forskerne i MSD at det forelå et mer solid datagrunnlag for å tro at naproksenbruk kunne gi redusert antall hjerteinfarkter. Det finnes flere typer data som støtter et slikt resonnement. Vi visste fra tidligere publiserte studier at naproksen, når det tas strengt to ganger daglig, har en nesten fullstendig hemmende virkning på blodplateaggregering, tilsvarende det man ser med lavdose acetylsalisylsyre, som jo har velkjent kardioprotektiv profil. I tillegg har det vært gjort studier med andre ikke-selektive ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID) med potente antiplateeffekter (flurbiprofen og indobufen) som også har vist kardioprotektive effekter. Vi la også stor vekt på de overbevisende data som vi hadde fra randomiserte, kontrollerte studier med rofecoxib (3, 4). Basert på alle disse forhold mente vi at hovedtyngden av bevis tydet på at naproksen kan hindre blodplateaggregering. Rofecoxib påvirker som alle andre COX-2-hemmere ikke plateaggregeringen og var dermed ikke forventet å ha slike effekter. Denne manglende effekten på platehemming er angitt i preparatomtalene for alle COX-2-hemmere. Alle kardiovaskulære data på rofecoxib er blitt fortløpende analysert og publisert, og forekomsten av kardiovaskulære hendelser ved bruk av rofecoxib har hele tiden vært tilsvarende forekomsten ved bruk av andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler (ikke naproksen) og placebo (3, 4).

Etter VIGOR-studien gjennomførte MSD tre separate randomiserte, prospektive undersøkelser som sammen skulle belyse den kardiovaskulære sikkerheten til rofecoxib sammenliknet med placebo. Pasienter

både med og uten kjent risiko for hjerte- og karsykdommer ble inkludert. APPROVe var en av disse studiene, og det var her vi etter 18 måneders oppfølging fant en økning av den relative risikoen for kardiovaskulære bivirkninger for rofecoxib versus placebo. Selv om studien var designet for å vurdere residivfrekvensen av colonpolypper, samler MSD alltid alle kardiovaskulære sikkerhetsdata i våre studier, og APPROVe var i tillegg en av de tre studiene som altså skulle klargjøre den kardiovaskulære profilen til rofecoxib versus placebo. Det er derfor ikke riktig, slik det ble hevdet i Tidsskriftet, at dette dreier seg om et bifunn.

De epidemiologiske dataene på rofecoxib er, og har vært, motstridende. Før APPROVe-studien forelå det tre refereevurderte artikler – én viste ingen økt risiko blant pasienter som brukte godkjent kronisk dosering (25 mg), men en liten økning hos dem som brukte 50 mg, nummer to viste ingen økt risiko blant brukere av rofecoxib versus dem som ikke brukte medikamentet, men en økning i risiko versus celecoxib, mens den tredje ikke viste noen økt risiko for rofecoxib. På grunn av designbegrensningene som alltid ligger i epidemiologiske undersøkelser, er det vanskelig å tolke slike studier uten å se dem i sammenheng med randomiserte, kontrollerte studier. Dataene hentes ofte fra mer administrativt pregede databaser, der forskerne ikke har mulighet til å kontrollere for alle forskjeller mellom gruppene de beskriver. Et av de beste eksemplene på at metaanalyser og epidemiologiske data kan villede, har vi i diskusjonen rundt østrogen-tilskudd etter menopausen. Langtids epidemiologiske studier tydet på at østrogen kunne beskytte både mot hjerte- og karsykdom og mot kreft. Da man til slutt designet adekvate prospektive studier, ble svaret som kjent det motsatte.

Kunne rofecoxib ha vært trukket tidligere?

I en metaanalyse (5) og i en redaksjonell artikkel i *The Lancet* i november 2004 ble det hevdet at rofecoxib skulle vært trukket tidligere. Denne metaanalysen baserer seg på en annen analyse av data som allerede er presentert i samlet form (3, 4), og bryter noen av de grunnleggende prinsipper for metaanalyse ved at man har slått sammen data som statistisk ikke kan kombineres. Dette er en teknisk vanskelig diskusjon som pågår for fullt i *The Lancet* i disse dager. Resultatet av denne metaanalysen blir dermed feil, og noen av disse feilene ble også påpekt av det svenske legemiddelverket (6). De konkluderer sin vurdering slik: «Sammanfattningsvis fanns före APPROVe-studien inga kontrollerade data som talade för att rofecoxib skulle skilja sig från placebo med avseende på risk för hjärtinfarkt och underlag för att vid en tidigare

tidpunkt dra Rofecoxib från marknaden saknades.»

Vi valgte selv å trekke rofecoxib, og vi gjorde det fordi vi mente at det var til det beste for pasientene. Vi mener at det ville ha vært mulig å fortsette å markedsføre rofecoxib med de nye dataene inkorporert i preparatomtalen. Fordi det finnes alternativ behandling og på grunn av spørsmålene som disse dataene reiste, ble vår konklusjon at det mest ansvarlige vi kunne gjøre var en frivillig tilbaketrekking.

Andreas Moan

andreas_moan@merck.com
MSD Norge AS
Postboks 458 Brakerøya
3002 Drammen

Litteratur

1. Feiring E. – Vioxx burde vært trukket før. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 3030.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520–8.
3. Konstam MA, Weir MR, Reicin A et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280–8.
4. Weir MR, Sperling RS, Reicin A et al. Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: a review of the rofecoxib development program. *Am Heart J* 2003; 146: 591–604.
5. Jüni PP, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021–9.
6. Kunde läkemedelsmyndigheterna ha reagerat tidigare i Rofecoxib-fallet? http://www.mpa.se/observanda/obs04/041112_Rofecoxib.shtml (12.11.2004).