

Celecoxib og CLASS-studien – en oppklaring

CLASS-studien om celecoxib er de siste månedene omtalt i Tidsskriftet og i dagspressen. Legemiddelfirmaene bak celecoxib gir i denne artikkelen sin respons på kritikken.

Lars Slørdal skrev i *Tidsskriftet* nr. 17/2002 (1) om oppslag i *BMJ* vedrørende celecoxib og CLASS-studien (2). Tidsskriftets redaktør fulgte opp med en lederartikkel om samme tema (3). I begge artikler etterlyses «forklaring på avvik» med hensyn til hvordan resultatene fra CLASS-studien skal tolkes. Saken har også vært gjenstand for oppslag i *Aftenposten* (4). *Aftenposten* dementerte noen dager senere feil i sine oppslag (5).

Vi vil her redegjøre for hvordan analysen av data fra CLASS-studien har foregått.

Hva dreier CLASS-studien seg om?

CLASS-studien (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) er en sikkerhetsstudie som ble planlagt i samråd med de amerikanske legemiddelmyndighetene FDA (Food and Drug Administration) og gjennomført i USA og Canada i 1998–2000 med over 8 000 pasienter med artrose eller revmatoid artritt. Celecoxib ble sammenliknet med ibuprofen og diklofenak, etablerte ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID). Celecoxibdosen var 400 mg to ganger daglig, som er det dobbelte av høyeste godkjente ordinære dosering for revmatoid artritt og fire ganger vanlig dose ved artrose. De to etablerte NSAID-preparatene ble gitt i doser som ligger innenfor godkjent doseområde (ibuprofen 800 mg tre ganger daglig, diklofenak 75 mg to ganger daglig). Den primære måleparameteren var forekomsten av ulcuskomplikasjoner, definert som blødning, perforasjon eller obstruksjon.

CLASS-studien bestod av to svært like forsøksprotokoller, en for sammenlikningen av celecoxib med ibuprofen og den andre for sammenlikningen av celecoxib med diklofenak. Det var forhåndsbestemt at man måtte ha to pga. blindingen av medisinen. Originalartikkelen fra CLASS-studien ble publisert i *JAMA* i september 2000 (6). Hovedkonklusjonene var at celecoxib i en dose 2–4 ganger høyere enn ordinær dose gir signifikant færre tilfeller av ulcuskomplikasjoner enn andre NSAID-preparater hos pasienter som ikke bruker acetylsalisylsyre, men at denne fordelene forsvinner dersom pasientene samtidig bruker acetylsalisylsyre.

Feilaktige påstander om endringer

Den måten CLASS-data ble presentert på i originalartikkelen, er blitt kritisert i en leder-

artikkel i *BMJ* (2). Det fremstilles der som om det opprinnelig var bestemt at det kun skulle gjøres analyse innenfor hver enkelt av de to protokollene separat. Dette er feil. Det står helt klart i hver av de to originalprotokollene at det *skulle* foretas en samlet analyse av data. Planlagt behandlingstid skulle være til det hadde oppstått et gitt antall tilfeller av ulcuskomplikasjoner. Alle pasientene skulle dertil behandles i minst seks måneder. Det er således ikke korrekt slik det påstås i *BMJ* (2) at originalartikkelen i vesentlig grad avviker fra det som opprinnelig var bestemt. Det er heller ikke stukket under stol at enkelte ble behandlet lenger enn seks måneder (2). Dette går tydelig frem av originalartikkelens beskrivelse av behandlingstiden (6).

Myndighetene har fått alle data

Legemiddelmyndighetene i EU, USA og Canada blir løpende oppdatert om all ny dokumentasjon vedrørende et legemiddel. FDA har nylig gjort seg ferdig med gjennomgangen av alle data fra CLASS-studien, og konkludert positivt i favør av celecoxib (7). FDA valgte å benytte data etter ni måneders behandling i CLASS-studien, til forskjell fra originalartikkelen (6), som benyttet seks måneders data. Dette spiller liten rolle for konklusjonene, som i hovedsak er de samme. Med hensyn til kardiovaskulære hendelser av tromboembolisk karakter, var det ingen forskjell mellom celecoxib og de to etablerte NSAID-preparatene (7). Alt i alt er konklusjonene gjort av FDA helt i tråd med konklusjonene i artikkelen i *JAMA* (6).

Hvorfor ble seks måneder valgt som analysetidspunkt?

Forfatterne og sikkerhetskomiteen besluttet å benytte seks måneders data i originalartikkelen fordi dette var den analysen som hadde best kvalitet og var mest klinisk relevant, siden den er minst påvirket av feilkilder (konfunderende faktorer). Det er en forutsetning for å oppnå pålitelige resultater at forsøkspersoner ikke er blitt trukket ut av en studie som følge av noe som er et forstadium til studiens primære endepunkt. Man observerte at dette skjedde i CLASS-studien ved at antall pasienter som trakk seg fra studien på grunn av gastrointestinale bivirkninger (symptomatiske plager som ikke kvalifiserte til betegnelsen ulcuskomplikasjon), økte i takt med behandlingstiden. Frafaller var derfor signifikant høyere blant pasienter som fikk etablerte NSAID-preparater enn blant dem som fikk celecoxib. Dermed ble gruppen som fikk etablerte NSAID-preparater

gradvis «tømt» for pasienter som ville vært i risikogruppen for å få en ulcuskomplikasjon. Måling av ulcuskomplikasjoner (primært endepunkt) noe særlig utover seks måneder ble derfor mindre meningsfylt (8, 9).

Pharmacia og Pfizer står fullt og helt bak CLASS-studien (6). Den bekrefter data fra tidligere studier der pasientene ble fulgt opp med øvre endoskopi. Disse viser at forekomsten av perforasjon, sår eller blødninger i øvre gastrointestinaltractus er lavere ved bruk av celecoxib enn ved ordinære NSAID-preparater (10).

Diskusjon rundt vitenskapelige data er sunt og nødvendig, da det ofte er ulike syn på hvordan data skal presenteres. Når data-materialer på mange tusen sider skal syntetiseres i en tidsskriftartikkel på mindre enn ti sider, må man alltid gjøre noen valg. Avgjørende for dette valget er først og fremst vurderingen av hvilke data som er mest å stole på, dvs. minst beheftet med feil – dernest hva som er mest relevant for leseren. Det er vår oppfatning at forfatterne bak CLASS-studien har utvist et vitenskapelig korrekt skjønnsvalg når de har foretatt sine valg.

Einar Wibe

Pharmacia Norge AS
Lilleakerveien 2 B
0283 Oslo

Sverre Mæhlum

Pfizer AS
Strandveien 55
1366 Lysaker

Litteratur

- Slørdal L. Skandaleoppslag om COX-2-hemmer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1708–9.
- Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002; 324: 1287–8.
- Haug C. Forventning og forpliktelse. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1637.
- Hafstad A. Pillefirma tiet om bivirkninger. *Aftenposten* (morgenutgave) 14.6.2002.
- Celebra og bivirkninger. *Aftenposten* (morgenutgave) 26.6.2002.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247–55.
- Celebrex US Prescribing Information: www.celebrex.com/pdf/CelebrexPI_06_10_02.pdf (30.8.2002).
- Geis GS. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional NSAIDs? Pharmacia's response to editorial. *BMJ* 2002; 325: 161.
- Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe P. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional NSAIDs? Authors' reply. *BMJ* 2002; 325: 161.
- Godkjent norsk preparatomtale (SPC) for Celebra. www.legemiddelverket.no/spc/spc/htm.

○