

VIOXX TIMELINE

Dates clés pour VIGOR et les études à long terme avec contrôle de placebo, mises sur pied pour fournir des données de sécurité cardiovasculaire de VIOXX

- 1993** Publication d'études dans lesquelles il est montré que l'indobufène (Circulation, 1993, 87:162-164) et le flurbiprofène, un AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) (European Heart Journal, 1993, 13, 951-957) réduisent les accidents cardiovasculaires (cv).
- 1998**
Avril Résultats de l'étude FitzGerald présentés pour la première fois. Parmi les résultats de l'étude, il y avait la découverte surprenante que des inhibiteurs sélectifs de COX-2 réduisent l'excrétion urinaire de métabolites de la prostacycline. Sur la base de ces résultats, l'hypothèse a été émise pour la première fois que les inhibiteurs spécifiques de COX-2 pourraient altérer l'équilibre entre prostacycline et thromboxane et, par conséquent, augmenter le risque d'accidents cardiovasculaires.
- L'essai de VIOXX versus placebo dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez des patients souffrant de troubles cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment, MCI) commence.
- Nov Demande d'enregistrement de nouveau médicament (NDA) soumise pour VIOXX à la U.S. Food & Drug Administration, FDA. La demande incluait des données d'environ 5,400 patients souffrant d'ostéo-arthrite ayant participé à 8 études en double insu, avec contrôle de placebo et comparaison avec une autre substance active. Dans ces études, des taux similaires d'accidents cardiovasculaires thrombotiques signalés par les investigateurs ont été enregistrés avec VIOXX, le placebo et l'AINS de référence (ibuprofène, diclofénac, nabumétone).
- 1999**
Jan L'étude VIGOR (VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research¹) commence.
Fév Le premier essai de VIOXX versus placebo pour le traitement de la maladie d'Alzheimer commence.
Avril Séance publique du Comité d'experts de la FDA sur la demande d'enregistrement de VIOXX.
Mai VIOXX obtient l'enregistrement de la FDA.
Oct Le protocole de l'essai sur la prévention des polypes adénomateux sous VIOXX, APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention On VIOXX²) est finalisé.
- 2000**
Fév L'enrôlement de patients dans l'essai APPROVe commence.
Mars Les résultats préliminaires de VIGOR sont disponibles pour Merck.
Mars Communiqué de presse sur les résultats préliminaires de VIGOR publié par Merck.

Mars Résultats préliminaires VIGOR soumis à la FDA.

Mars Merck lève l'insu sur les données de sécurité de deux études en cours sur la maladie d'Alzheimer – l'une pour la prévention et l'autre pour le traitement – qui comparent VIOXX et un placebo. Ces données ne montrent aucune différence dans les taux d'accidents cardiovasculaires entre VIOXX et le placebo.

Avril Le deuxième essai de VIOXX versus placebo pour le traitement de la maladie d'Alzheimer commence.

Mai Données préliminaires de VIGOR soumises pour publication au *New England Journal of Medicine*.

Mai VIGOR présenté à la *Digestive Disease Week*.

Juin Données finales de VIGOR soumises à la FDA dans une „Supplemental New Drug Application“, qui inclut une ébauche d'information pour la prescription.

Nov Les données de sécurité gastro-intestinale et cardiovasculaire de VIGOR sont publiées dans le *New England Journal of Medicine*.
Le premier essai de VIOXX versus placebo dans le traitement de la maladie d'Alzheimer prend fin.
En préparation à la réunion du Comité d'experts de VIGOR, une deuxième analyse intermédiaire est effectuée sur les données de sécurité des essais de prévention et de traitement de la maladie d'Alzheimer, qui ne montrent à nouveau aucune différence dans les incidences d'accidents cardiovasculaires entre VIOXX et le placebo.

2001

Fév Séance publique du Comité d'experts de la FDA sur VIGOR

Mai La deuxième essai de VIOXX versus placebo dans le traitement de la maladie d'Alzheimer prend fin.

Oct Analyse groupée des données cardiovasculaires des études de Phase II/III publiée dans *Circulation*. L'analyse a démontré que VIOXX n'était pas associé à un excès d'accidents cardiovasculaires thrombotiques par rapport soit à un placebo soit à des AINS non naproxène.

Sept Merck et l'Université d'Oxford signent une déclaration d'intention de mener l'essai "VIOXX in Colorectal Cancer Therapy: definition of Optimal Therapy"³ (VICTOR).

Nov Fin de l'enrôlement des patients dans l'étude APPROVe.

2002

Avril Mise à jour de l'information US pour la prescription de VIOXX, avec inclusion de l'information de VIGOR et des données de deux études avec contrôle de placebo.

Avril Le premier patient est enrôlé dans l'essai VICTOR.

Juin Analyse groupée d'études avec contrôle de placebo menées chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer et de MCI présentée à EULAR. Dans cette population, l'incidence d'accidents cardiovasculaires sévères était similaire sous VIOXX et sous placebo.

2003

Mars Protocole de l'essai „VIOXX in Prostate cancer“ (ViP) finalisé.

Avril L'essai de VIOXX versus placebo dans la MCI prend fin.

Juin L'inclusion de patients dans l'essai ViP commence.

L'analyse groupée mise à jour des données sur le traitement de la maladie d'Alzheimer et les données de MCI sont présentées à l'EULAR. L'incidence d'accidents cardiovasculaires chez les patients prenant VIOXX 25 mg a continué à être similaire à l'incidence enregistrée chez les patients prenant le placebo; la durée moyenne du traitement a été de 1.2 ans dans le groupe du VIOXX et de 1.3 ans dans le groupe du placebo.

Oct L'analyse groupée mise à jour est publiée dans l'American Heart Journal.
L'analyse a démontré que VIOXX n'était pas associé à un excès d'accidents cv thrombotiques par rapport soit au placebo soit à des AINS non naproxène.

2004

Sept Le Comité externe de surveillance de la sécurité notifie à Merck sa recommandation de mettre un terme à l'essai APPROVe.
Les études APPROVe, ViP et VICTOR sont arrêtées avant terme.
Merck retire volontairement VIOXX du marché.

Nov Arrêt prévu de l'essai APPROVe.

2005

Août Fin prévue de l'enrôlement des patients dans l'étude ViP

2011

Août Fin prévue de l'essai ViP

¹⁾ Dans VIGOR, Vioxx 50 mg une fois par jour (n = 4'047) – le double de la dose chronique la plus élevée recommandée – a été comparé à une dose thérapeutique usuelle de naproxène 500 mg deux fois par jour (n = 4'029) chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde (la durée moyenne de participation à l'étude a été de 9 mois). L'étude a évalué l'incidence d'accidents gastro-intestinaux sévères et les accidents gastro-intestinaux les plus graves ou "compliqués", tels que perforations, obstructions ou hémorragies importantes (PUB) dans le tractus gastro-intestinal supérieur. L'étude était conçue pour exclure les patients nécessitant de l'aspirine pour une protection cardiaque.

Dans VIGOR, Vioxx 50 mg une fois par jour a réduit significativement de 54 pour cent le risque d'accidents gastro-intestinaux sévères et de 57 pour cent le risque d'accidents gastro-intestinaux compliqués, par rapport au naproxène 500 mg deux fois par jour. Au total, 56 patients traités avec Vioxx ont subi un accident gastro-intestinal sévère par rapport à 121 patients qui prenaient le naproxène, et un total de 16 patients recevant le Vioxx ont subi un accident gastro-intestinal compliqué, par rapport à 37 patients qui prenaient le naproxène. Dans l'étude, la réduction sous Vioxx du risque d'accidents gastro-intestinaux sévères et compliqués s'est maintenue aussi bien chez les patients à haut risque de développer un PUB que chez les patients sans facteurs de risque. Ces facteurs de risque incluent: antécédents de PUB, âge de 65 ans ou plus, infection à *Helicobacter pylori* ou prise concomitante de corticostéroïdes.

Dans VIGOR, une incidence statistiquement significativement plus élevée d'accidents cardiovasculaires thrombotiques a été observée chez les patients recevant Vioxx 50 mg une fois par jour, par rapport aux patients traités au naproxène 500 mg deux fois par jour. Au total, 45 accidents cardiovasculaires thrombotiques se sont produits chez les 4'047 patients traités avec Vioxx par rapport à 19 cas survenus chez les 4'029 patients traités au

naproxène. Cette différence était essentiellement due à une différence dans l'incidence des crises cardiaques non fatales: 18 sous Vioxx et 4 sous naproxène. Le nombre de décès cardiovasculaires thrombotiques a été similaire chez les patients traités avec Vioxx (n=7) et le naproxène (n=6).

2) APPROVe était une étude multicentrique, randomisée, en double insu, avec contrôle de placebo, conçue pour déterminer l'effet de 156 semaines (3 ans) de traitement avec le rofécoxibe sur la récurrence de polypes adénomateux du gros intestin chez des patients ayant une histoire d'adénomes colorectaux. L'étude a inclus environ 2600 patients âgés de 40-96 ans, dont environ 63 % étaient des hommes. L'aspirine a été autorisée durant l'étude.

Dans APPROVe, on a constaté une élévation du risque relatif d'accidents cardiovasculaires confirmés tels que crises cardiaques et accidents vasculaires cérébraux, dès le 18^{ème} mois de traitement, chez les patients traités avec Vioxx, par rapport au placebo. Les résultats des 18 premiers mois de l'étude n'ont pas montré d'élévation du risque d'accidents cv sous Vioxx et, de ce point de vue, les résultats sont semblables à ceux des deux premières études avec contrôle de placebo décrites dans l'information US actuelle de Vioxx.

Merck a suivi la recommandation du Conseil externe de surveillance de la sécurité et a mis un terme à cet essai le 30 septembre 2004.

3) VICTOR était une étude internationale multicentrique randomisée, en double insu, avec contrôle de placebo, menée auprès de 7'000 patients souffrant de cancer colorectal et ayant subi un traitement potentiellement curatif. L'hypothèse primaire testée dans cette étude était que l'administration de Vioxx pendant deux ans s'accompagnerait d'une survie globale supérieure à celle observée sous placebo. Les accidents cv ont été suivis par les investigateurs de l'essai VICTOR et par Merck, dans le cadre d'une surveillance des effets indésirables qui constituait une partie de l'étude. L'étude a été interrompue le 30 septembre 2004.

4) ViP était une étude multicentrique randomisée, en double insu, avec contrôle de placebo destinée à examiner si Vioxx peut réduire le risque de cancer de la prostate. Le protocole de l'étude envisageait l'inclusion de 15'000 patients de sexe masculin, âgés de 50 à 75 ans, avec une espérance de vie supérieure à 6 ans, avec un PSA situé entre 2.5 ng/mL et 10 ng/mL pour qu'ils puissent être enrôlés. L'hypothèse primaire qui devait être testée dans l'étude était que le risque de développer un cancer de la prostate sur une période de traitement de 6 ans était plus faible chez les patients traités avec Vioxx 25 mg/jour que chez les patients traités avec le placebo et que le traitement de Vioxx serait généralement sûr et bien toléré.

Les effets indésirables cardiovasculaires ont été enregistrés par un conseil externe de surveillance de la sécurité, dans le cadre de l'étude. L'essai a été arrêté le 30 septembre 2004.