

La strana vicenda di AVANDIA che fa bene alla glicemia e male al cuore

"Avandia, un nuovo 'farmaco miracolo', approvato prematuramente e con motivazioni errate da un'agenzia governativa debole, sottofinanziata nonché soggetta alle pressioni dell'industria del farmaco."

Non è uno sferzante giudizio di Healthy Skepticism o di qualche Nofreelunch, ma di Clifford Rosen, presidente della Commissione ad hoc voluta nel 2007 da FDA in merito al possibile rischio cardiovascolare del Rosiglitazone (1).

L'anno prima, due trial di ampie proporzioni, sponsorizzati da GlaxoSmithKline (GSK), produttrice del rosiglitazone (nome commerciale Avandia), denominati DREAM e ADOPT evidenziavano alcuni effetti cardiovascolari (CV) negativi del farmaco. Il primo studio (2), presentato al 42° meeting della *European Association for the Study of Diabetes*, aveva l'obiettivo di verificare se il trattamento con Avandia in soggetti in fase pre-diabetica fosse in grado di prevenire la malattia, cioè era stato disegnato per allargare l'impiego del farmaco anche nei soggetti non malati. In questo studio pazienti che assumevano Avandia presentavano una più alta incidenza di infarto miocardico (66%), di ictus (39%) e di mortalità per cause cardiovascolari (20%). Anche nello studio ADOPT(3), pubblicato nel dicembre dello stesso anno erano evidenti i rischi CV di Avandia.

Iniziava da qui un contenzioso non ancora concluso con FDA, riguardo alle iniziative da intraprendere per limitare l'uso del farmaco o per il suo ritiro dal mercato. Il colpo più grosso alla credibilità di Avandia veniva inferto da una metanalisi condotta da Steven Nissen, del Dipartimento di Medicina cardiovascolare di Cleveland e pubblicata nel NEJM nel giugno 2007(4). Si dimostrava come rosiglitazone aumentasse il rischio CV del 43% se paragonato alla terapia ipoglicemizzante tradizionale o all'insulina, mentre il rischio di decesso per cause CV veniva definito 'borderline' per l'intervallo di confidenza appena a cavallo dell'unità (OR 1.64; P= 0.06, 95% CI 0.98–2.74).

Nello stesso numero della rivista compariva un editoriale a firma Bruce Psaty (5). L'autorevole epidemiologo commentava che, nonostante le plurime limitazioni dello studio che potrebbero confinarne i risultati ad un puro effetto di casualità, la metanalisi allontanava le possibilità che il rosiglitazone avesse qualche beneficio sul sistema CV, ai cui danni si deve oltre il 60% dei decessi per diabete. Non esisterebbe quindi, proseguiva Psaty, un chiaro rationale per prescrivere il farmaco, fino alla disponibilità di nuovi dati. E' incredibile, concludeva molto amaramente l'editoriale, che tutto ciò possa accadere per un farmaco commercializzato sin dal 1999 e prescritto oramai in circa 10 milioni di ricette. Avandia rappresenta la sconfitta del sistema di approvazione e controllo della sicurezza dei farmaci negli USA.

A confondere il quadro ci pensava però qualche settimana più tardi un altro editoriale, apparso sempre sul NEJM, che commentava una analisi ad interim dello studio RECORD (6). I dati presentati non confermavano l'insicurezza CV di Avandia . Lo

studio veniva però ampiamente criticato dallo stesso staff editoriale del NEJM che lo aveva messo online in corso d'opera. In particolare gli elementi di debolezza venivano identificati nel fatto di non essere in cieco, per il numero di eventi CV eccezionalmente basso per una popolazione a rischio e per la numerosità dei pazienti persi al follow-up (7).

Successivamente usciva su JAMA (8) un'altra metanalisi, che segnalava un significativo aumento di rischio di mortalità CV con l'uso di Rosigitazione per 12 mesi. In base a questi dati ed alla metanalisi di Nissen (4) se si fosse ritirato subito Avandia e lasciato in commercio il suo concorrente, il pioglitazone (Actos-Takeda), sarebbero stati risparmiati circa 500 infarti e 300 scompensi di cuore ogni mese. L'incredibile denuncia veniva da due autorevoli voci, quella di David Graham e Kate Gelperin, consulenti sulla sicurezza dei farmaci, in una lettera inviata ad a FDA nel 2008 e riportata dal New York Times soltanto lo scorso 19 febbraio (9). Nella palude dell'incertezza il direttore del Centro Farmaci FDA Janet Woodcock, chiedeva, nel dicembre 2009, il parere ad una nuova Commissione ad hoc, che sta tutt'ora lavorando sotto la direzione di Margareth Hamburg.

Ma cosa sono questi due farmaci, Avandia ed Actos? Si tratta di molecole appartenenti al gruppo dei thiazolidinedioni o glitazoni, che agiscono riducendo l'insulino-resistenza periferica, caratteristica peculiare del diabete tipo 2. Con un meccanismo non del tutto noto essi agiscono attivando un recettore nucleare denominato PPAR- γ . Questo interagisce a sua volta con il genoma modulando in senso positivo o negativo circa 500 geni, alcuni dei quali non ancora identificati, che agiscono positivamente sul metabolismo glucidico, con riduzione della glicemia e dell'emoglobina glicata. Interagire con numerosi geni comporta più azioni, alcune delle quali indesiderate o del tutto sconosciute. Sia il rosiglitazone che il pioglitazone determinano un aumento di peso e ritenzione dei liquidi con formazione di edemi periferici, da qui la loro controindicazione in caso di scompenso cardiaco. Le linee guida americane ed europee (*American Diabetes Association e European Association for the Study of Diabetes*) sconsigliano dal 2008 il rosiglitazone nel trattamento antidiabetico (10). In più le recenti raccomandazioni di queste due importanti organizzazioni segnalano il rischio infarto miocardico con il rosiglitazone (11).

Agire su più geni comporta incognite come già documentato con un altro PPAR agonista, il Torcettrabib, farmaco ipolipemizzante, ritirato dal commercio nonostante riducesse il colesterolo LDL aumentando la frazione HDL, per un eccesso di eventi CV e di mortalità (12). Il fatto di migliorare un parametro biochimico nel breve ma nel contempo produrre ad effetti clinici negativi nel lungo periodo ci rimanda al problema degli end point surrogati, già affrontato sull'esempio di Avandia (13).

Il diabete dura tutta la vita ed i farmaci per combatterlo devono dimostrare non solo di ridurre la glicemia negli RCT di breve durata prodotti per la registrazione alla FDA, ma soprattutto devono evidenziare una riduzione delle complicanze CV e della mortalità nel lungo periodo, i veri end point primari. Molti medici fanno purtroppo questo sillogismo: diabete uguale scarso controllo glicemico e mortalità CV elevata, migliorando il primo si ottiene una diminuzione della seconda. Purtroppo non è così come dimostrato dallo

studio ADOPT: il rosiglitazone ha dimostrato di ridurre meglio l'emoglobina glicata di metformina e sulfaniluree, ma a spese di un maggior numero di eventi ischemici cardiaci e di scompenso congestizio (3).

Una volta immesso in commercio con studi di breve durata e su pochi casi, FDA richiede in genere che il farmaco confermi end point quali mortalità e riduzione delle complicanze in almeno uno studio di ampie proporzioni che evidenzino nel contempo la sicurezza della nuova terapia. Questi studi detti di fase IV o post-marketing, non sempre sono all'altezza delle aspettative. Ci ricordiamo tutti l'esempio del Rofecoxib, che riduceva gli effetti negativi gastrointestinali rispetto al farmaco concorrente, ma a spese di un aumento inaccettabile di eventi trombotici (14).

Spesso le Ditte farmaceutiche propongono a FDA studi in cui il loro prodotto viene paragonato a terapie meno efficaci o con posologie inferiori. In molti casi invece questi studi non vengono proprio espletati. Dal 1998 al 2003 solo un quarto dei trial di fase IV sono stati completati ed al settembre 2006 ve ne erano ben 899 ancora in corso (5). Questo quadro desolante del sistema di sicurezza post-marketing rende ragione della incompletezza dei dati in nostro possesso. Se FDA continua ad approvare farmaci sulla scorta di RCT di breve durata e con end point surrogati per patologie croniche come il diabete, si deve esigere senza deroga alcuna RCT di lunga durata di fase IV che identifichino senza ombra di dubbio i vantaggi ed i rischi per la salute del nuovo trattamento (5). Nel maggio 2007 il Senato USA ha modificato i regolamenti sul controllo della sicurezza dei farmaci (*Food and Drug Administration Revitalization Act*) ma, anche se applicati retrospettivamente, tali modifiche non avrebbero individuato il rischio CV di molecole come il rofecoxib o il rosiglitazone. Finché gli end points surrogati saranno presentati come equivalenti ad un beneficio clinico non ci sarà sicurezza per il pubblico (5).

Ma veniamo ai fatti più recenti. Il 20 febbraio scorso si è riunito il *Committee on Finance* del Senato USA che si occupa di sicurezza dei farmaci (15). In regime bipartisan i senatori Baucus (democratico) e Grassley (repubblicano) hanno preso atto delle richieste di maggiore chiarezza su Avandia ed le hanno girate a FDA. Quest'ultima aveva già stimato un eccesso di eventi cardiaci, quantificabile in 83.000 casi, fra il 1999, data di commercializzazione del farmaco ed il 2007. In particolare i due senatori hanno chiesto lumi all'organismo regolatore circa un trial clinico sulla sicurezza CV di Avandia ancora in corso che gli stessi esperti FDA avevano definito non etico ed inutile già nel 2008 (15).

E' stata stigmatizzata poi la contraddizione di dover ricercare una eventuale tossicità di un farmaco già in uso da anni, cosa che avrebbe dovuto avvenire contestualmente all'immissione in commercio. Avandia, hanno proseguito i senatori, riporta alle gravi carenze del monitoraggio post-marketing della sicurezza dei farmaci, problema da affrontare e risolvere una volta per tutte. Gli americani hanno il diritto di sapere i pericoli che corrono con Avandia, i medici di conoscere i rischi a cui sottopongono i loro assistiti e a GSK spetta il compito e la responsabilità di chiarire tutto questo.

La commissione del senato ha cercato di sapere se GSK fosse bene a conoscenza dei problemi di Avandia, se ne avesse discusso con FDA, se avesse cercato di

minimizzare tali problematiche. Nei due anni che hanno preceduto le sue conclusioni, la commissione ha esaminato circa 250mila documenti, esperito numerose interviste ad esperti del settore e ad informatori in anonimato (*whistleblowers*), il tutto consultabile nel sito www.finance.senate.gov.

Da questa mole di documenti si è arrivati alla conclusione amara che farmaci quali Avandia o Vioxx possono mettere a repentaglio la salute dei cittadini a causa di una FDA troppo morbida nei confronti dell'industria, da cui purtroppo riceve gran parte dei suoi finanziamenti. Nonostante i tentativi di correzione posti dal Congresso nel 2007, vi è uno sbilanciamento tra la struttura di approvazione dei farmaci e quella che opera per il loro monitoraggio post marketing.

Al documento della Commissione senatoriale è allegata una lettera indirizzata al Commissario FDA Margaret Hamburg perchè compaia in veste ufficiale di lì a qualche settimana, per chiarire una volta per tutte il caso Avandia (16).

La lettera di convocazione è molto dettagliata e fa riferimento a più di un punto critico. Nel 2007 FDA aveva chiesto a GSK di espletare un RCT di sicurezza cardiovascolare. Questo studio, denominato TIDE (*Thiazolidinedione Intervention With Vitamin D Evaluation*), programmato per la durata di 6 anni, usa come comparatore una molecola della stessa classe, il pioglitazone (Actos). Purtroppo questo trial che dovrebbe arrivare ad arruolare 16mila pazienti è ancora in corso (8). Come viene ricordato in un recente articolo apparso sul New York Times (17) nell'ottobre 2008 due incaricati FDA rivalutavano tutti gli studi di comparazione di rosigitazione vs pioglitazone. L'indagine aveva sollevato un certo allarme in particolare su due punti:

- nessuna evidenza di vantaggio del rosigitazione rispetto al pioglitazone
- forti elementi di sospetto per un maggiore rischio CV del primo

Alla luce di questa analisi, concludevano gli stessi esperti che l'avevano condotta, lo studio TIDE presenta un protocollo inaccettabile dal punto di vista etico. Ora la Commissione del senato vuole sapere direttamente dai responsabili FDA quali passi siano stati fatti per garantire la sicurezza dello studio TIDE, perchè si stiano ancora arruolando pazienti e perchè nel consenso informato non siano state presentate con chiarezza queste problematiche.

Al termine delle 344 pagine che compongono il suo report la Commissione senatoriale chiama in causa le responsabilità di GSK. Nel comunicato stampa finale, si osserva come la casa farmaceutica che commercializza Avandia abbia agito negando sempre ogni addebito ed anzi ponendo in atto azioni scorrette. Si fa espresso riferimento alle intimidazioni di cui è stato vittima John Buse presidente della *American Diabetes Association* (18), o altri medici indipendenti, allo scopo di minimizzare il rischio CV di Avandia ovvero controbattere circa la migliore performance del farmaco competitore Actos

Due giorni dopo, 22 febbraio, FDA diffondeva per mail un annuncio su Avandia (19). Lo studio RECORD (*Rosigitazione Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes*) sui possibili rischi CV del farmaco è in ancora in corso. Una volta terminato i suoi risultati saranno presentati e discussi in un apposito Meeting, nel luglio 2010. Altri studi sono stati esaminati, da questi non emergerebbero nuove conclusioni o raccomandazioni (*no new conclusions or recommendations*). Fino

ad allora, concludono gli esperti FDA, i pazienti potranno continuare ad assumere il rosiglitazone salvo parere contrario dei loro medici. Questi ultimi terranno conto delle due segnalazioni di 'alert' già fornite dalla stessa FDA nel 2007 (21). Coloro che sono preoccupati dai possibili rischi CV è opportuno che ne discutano con il loro medico.

La portavoce di GSK, MA Rhyne, ha replicato a stretto giro che " le evidenze scientifiche semplicemente non concludono che Avandia aumenti in rischio CV ischemico" , rigettando senza mezzi termini i rilievi della Commissione senatoriale (22).

Dal 1999, data di ingresso nel mercato, Avandia è un farmaco di spicco per GSK, con una punta di 3 miliardi di dollari di fatturato annuo nel 2006. Dopo la pubblicazione della metanalisi sfavorevole di Nissen, le vendite sono scese a 1.2 miliardi nel 2009, cifra ancora considerevole, ma ridotta se paragonata al diretto concorrente Actos che nello stesso anno ha fatturato 4.4 miliardi di dollari. In ogni caso preoccupano poco GSK, anche se fossero sfavorevoli, i risultati definitivi dello studio TIDE, disegnato proprio sulla sicurezza CV del farmaco, perché non disponibili prima del 2014, a brevetto già scaduto da due anni.

Data la risonanza che ha avuto sulla stampa americana il caso Avandia non fa meraviglia che nel 2007 si sia aperta una class action giunta ora a 1186 querelanti (23). Questi hanno ripreso per così dire coraggio dopo le dichiarazioni della Commissione senatoriale, e altri 1000 querelanti attendono presso le corti di Pennsylvania e California di vedere riconosciuti i loro reclami. Uno degli avvocati con il maggior numero di ricorrenti in giudizio (550) prevede una stretta risolutiva per il processo nei prossimi mesi. Sarà un nuovo caso Vioxx ? Attendiamo gli eventi. Nel frattempo le azioni GSK (in attivo del 5.8% nel 2009 contro un indice farmaceutico europeo del 21%) hanno lasciato il 2.6% sul terreno della contesa proprio il 21 febbraio scorso.

Giovanni Peronato
Specialista ambulatoriale
Day Service Reumatologia
Ospedale S. Bortolo
Vicenza

BIBLIOGRAFIA

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007;356:2457-71. [Erratum, N Engl J Med 2007;357:100.]
2. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet. 2006 Sep 23;368(9541):1096-105.

3. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. ADOPT Study Group Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43. [Erratum, *N Engl J Med* 2007;356:1387-8.]
4. Nissen SE., Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007;356: 2457-71
5. Psaty B. et al. Rosiglitazone and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2007; 356: 2522-24
6. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
7. Drazen JM, Morissey S, Curfman GD. Rosiglitazone — Continued Uncertainty about Safety. *N Engl J Med* 2007;357:63-64
8. Singh S., Loke YK. Furberg CD. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone. A Meta-analysis *JAMA*. 2007;298(10):1189-1195
9. <http://www.nytimes.com/2010/02/20/health/policy/20avandia.html>
10. http://www.dialogosuifarmaci.it/documents/CS_antidiabetico_DsF_6_140110.pdf
11. Nathan DM, Buse JB et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diab Care* 2009; 32: 1-11
12. Carter P.J. et al. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
13. http://www.nograziepagio.it/End%20points%20compositi%20jama_Peronato.pdf
14. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim S. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD006063.
15. 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.
16. <http://finance.senate.gov/press/Gpress/2010/prg022010.pdf>
17. <http://finance.senate.gov/press/Gpress/2010/prg022010b.pdf>
18. <http://www.nytimes.com/2010/02/20/health/policy/20avandia.html>
19. Burton B. Diabetes expert accuses drug company of "intimidation" *BMJ* 2007;335:1113
20. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm201446.htm>
21. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm143406.htm>
22. http://www.gsk.com/media/pressreleases/2010/2010_pressrelease_10020.htm
23. <http://www.cnn.com/2010/HEALTH/02/20/avandia.study/index.html>