Feroci polemiche per l'approvazione di antiscompenso solo per i neri

Data 18 ottobre 2005
Categoria cardiovascolare

La prima registrazione di un farmaco antiscompenso il cui uso è riservato ai pazienti con scompenso refrattario, ma di razza nera ha scatenato furiose polemiche.

FDA autorizzò nel giugno 2005 la registrazione dell'associazione in dose fissa di idralazina e isosorbide dinitrato (I-ID) nel trattamento dello scompenso dei pazienti di colore. La registrazione fu concessa in base ai risultati dello studio African-American Heart Failure Trial (A-HeFT) che aveva evidenziato un netto beneficio sulla mortalità a favore del trattamento con I-ID tanto da indurre il comitato di controllo dello studio ad interromperlo prematuramente.
Lo studio A-Heft (1) ha reclutato pazienti autodichiaratisi di razza nera con scompenso cardiaco in classe NYHA III o IV, documentato anche ecograficamente (EF <35%) già trattati con ACE, sartani, betabloccanti per almeno 3 mesi prima della randomizzazione, e con diuretici, spironolattone e digitale. Dei 1050 pazienti reclutati 518 sono stati randomizzati ad un trattamento con I-ID e 532 a placebo. Il trattamento attivo è stato iniziato con 37,5 mg di idralazina e 20 mg di isosorbide dinitrato 3 volte al di. La dose è stata progressivamente aumentata a 2 compresse 3 volte al dì, per una dose totale giornaliera di 225 mg of idralazina e 120 mg di isosorbide dinitrato.
L'end point predefinito era un indice combinato pesato comprendente la mortalità per qualunque causa, la prima ospedalizzazione e la qualità di vita. Il follow-up previsto era di 18 mesi. Il comitato di conrollo ha interrotto lo studio prematuramente in quanto il braccio attiva ha mostrato un grande vantaggio rispetto al placebo.
I risultati dello studio sono stati una significativa riduzione della mortalità globale nel gruppo I-ID rispetto al placebo (6.2% vs 10.2 P=0.02) dell'indice composito, ossia dell'outcome predefinito, (–0.1±1.9 vs. –0.5±2.0, P=0.01;) dell'ospedalizzazione (16.4% vs. 22.4%, P=0.001) e della qualità di vita (-5.6±20.6 vs. –2.7±21.2, ove più bassi punteggi indicano migliore qualità di vita; P=0.02).
Risultati clamorosi, ma perchè è stato fatto lo studio A-Heft? Già nell'ormai lontano 1986 lo studio V-HeFT I Veterans Administration Cooperative Study in Heart Failure Trial) aveva indicato che l'associazione di dosi fisse di idralazina (300 mg/die) e isosorbide dinitrato (160 mg/) aveva sfiorato la significatività in confronto a placebo nella riduzione di un parametro ambizioso come la mortalità generale.
Ma i ricercatori hanno successivamente rivalutato i dati (3) e si sono accorti che i risultati erano molto diversi in base alla razza. Nel gruppo placebo non c'era differenza per quanto attiene la mortalità tra bianchi e neri, mentre nel gruppo attivo solo i neri mostravano una riduzione significativa della mortalità. Differenze di assetto neurormonale e di risposta all'enalapril vs I-ID sono state confermate dal V-HeFT II (4) in cui solo i pazienti bianchi ipertesi avevano dimostrato una riduzione della mortalità globale con enalapril vs I-ID o vs placebo (5). Che la razza nera sia più prona allo scompenso, specie nel senso fgemminile è un dato di fatto. La spiegazione è stata fatta risalire a differenze nell'assetto neurormonale dell'asse renina angiotensina e nella disponibilità di ossido nirtrico con conseguente maggior disfunzione endoteliale e rimodellamento nella razza nera.
Dunque, per dirla in modo rigoroso, nessuno studio è stato realizzato al fine di dimostrare che l'aggiunta alla terapia antiscompenso già in atto dell'associazione I-ID diminuisca la mortalità più nei neri che nei bianchi, ma l'azione diversa in base alla razza dell'I-ID è stata ricavata sulla base di una valutazione di studi precedenti. Su questo assunto sono stati fatti poggiare i presupposti logici per disegnare e realizzare lo studio A-HeFT.
Ma eccoci ai risvolti sociali ed economici della decisione della FDA in rapporto con le evidenze biologiche. Molti medici pensano che non ci sia nulla di strano in tutto ciò in quanto vedono la razza come un marcatore di differenze genotipiche che si traducono in assetti fisiopatologici differenti ed in diverse risposte ai vari trattamenti, un passaggio intermedio prima della realizzazione di una terapia personalizzata in base a profili farmacogenomici. Altri invece sottolineano che la razza è un indicatore genomico assai rozzo e dunque paventano i rischi connessi ad una stratificazione delle cure in base al parametro razziale. Ma queste osservazioni rimangono comunque confinate al piano biomedico, ben altre sono le implicazioni dal punto di vista sociopolitico.
Pamela Sankar, assistente professore della University of Pennsylvania Department of Medical Ethics, e Jonathan Kahn, assistente professore alla Hamline University School of Law sottolineano (6) che non sarebbe dimostrato scientificamente che il farmaco in questione sia più efficace nella popolazione afroamericana che non in quella di origine caucasica. Secondo gli Autori la decisione della FDA nasconderebbe un rischio molto subdolo, ossia che le aziende farmaceutiche spostino la loro azione commerciale da farmaci utilizzati da fasce larghissime della popolazione a farmaci più specifici e costosi, e tutto in nome della lotta alle disparità nell'assistenza sanitaria.
Sempre secondo gli Autori la registrazione ha avuto un lunghissimo travaglio con un primo diniego da parte della FDA che poi avrebbe concesso la registrazione quando sono stati portati alla sua attenzione i dati sulla differente risposta in base alla razza. Gli Autori asseriscono che i dati sulla razza sono stati tirati in ballo solo per avere la registrazione. E' opportuno considerare che lo studio A-HeFt era sponsorizzato dalla ditta NitroMed, Inc. (Lexington, MA) che poi ha registrato il farmaco di associazione che riunisce in dosi fisse vecchi farmaci generici che tuttavia, e questo è bene sottolinearlo, non erano mai stati registrati singolarmente dalla FDA per lo scompenso. Sempre secondo Sankar e Kahn, le dosi dell'I-ID sarebbero state scelte apposta per impedire che le sostanze fossero usate nelle loro formulazioni generiche separate, molto più economiche. Altri commentatori si sono chiesti se questa decisione favorisca la tendenza a dirottare la ricerca verso le terapie per i bianchi che hanno più risorse per comperarle (7). Ma il vero punto è chi debba decidere se deve prevalere l'aspetto biologico o quello sociale su questioni che possono porre questi due piani in aperto conflitto. Infine una notazione di carattere generale, una cosa è avere un'ipotesi, un'altra è provarla. E' possibile che molti bianchi con scompenso beneficino lo stesso di I-ID, ma non ne abbiamo la prova. Questa dimostrazione è costata

uno studio molto oneroso che ha ripagato gli Autori ed i finanziatori moltiplicando i loro investimenti, tuttavia ha pur sempre provato che esiste un buon trattamento per i pazienti con scompenso di razza nera e questo non è poco! Per tale motivo fino al 2020 solo NitroMed potrà proporre I-ID come antiscompenso e non i produttori dei singoli farmaci generici.

LucaPuccetti

scarica la presentazione dello studio A-Heft

Bibliografia

1) NEJM 2004; 351:2049-2057
2) NEJM 1986;314:1547-1552
3) J Card Fail. 1999;5(3):178-87
4) NEJM 1991;325:303-310
5) NEJM 2001;344:1351-1357
6) Health Affairs, October 2005
7) Health Affairs Web Exclusive, October 11, 2005

Commnento di Renato Rossi

Proviamo ad analizzare questa scottante questione dal punto di vista dei dati disponibili.
Esiste un primo studio , il Veterans Administration Cooperative Study, in cui erano stati arruolati 642 uomini con scompenso cardiaco, randomizzati a ricevere placebo, prazosina oppure idralazina + isorbide dinitrato in associazione alla terapia standard di allora (digitale + diuretici). La mortalitàa 2 anni fu del 34,3% nel gruppo placebo e del 25,6% nel gruppo idralazina+nitrato (riduzione del rischio relativo del 34%, p < 0,028), mentre a 3 anni la mortalità fu rispettivamente del 36,2% versus 46,9%. Nell'intero periodo dello studio l'associazione idralazina + nitrato ridusse la mortalità del 36% sfiorando la significatività statistica. Nessun risultato ottenne invece la prazosina.
Il secondo studio (V-HEF II) arruolò 804 uomini con scompenso, randomizzati, in aggiunta alla terapia standard con digitale e diuretici, ad enalapril oppure ad idralazina + isorbide dinitrato. La mortalità a 2 anni fu del 18% nel gruppo enalapril e del 25% nel gruppo idralazina + nitrato (p = 0,016) . L'associazione idralazina + nitrato ottenne dunque un risultato inferiore all'enalapril ma la mortalità (25%) ottenuta fu simile a quella del precedente trial (dove col placebo si ottenne una mortalità del 34% a 2 anni).
Nel 1999 venne effettuata una analisi retrospettiva per sottogruppi dei due trial in cui si evidenziò che l'associazione idralazina + isorbide dinitrato era efficace nei pazienti di razza nera ma non nei bianchi mentre l'enalapril riduceva la mortalità solo nei bianchi.
Venne quindi effettuato, nel 2004, l' African-American Heart Failure Trial che arruolò 1050 pazienti di razza nera randomizzati a ricevere la terapia standard dello scompenso cardiaco e placebo oppure idralazina + isosorbide dinitrato. L'end-point primario era composto da mortalità da ogni causa, ospedalizzazione per scompenso cardiaco e qualità di vita e venne interrotto anticipatamente in quanto si osservò una mortalità più elevata nel gruppo placebo (10,2% versus 6,2%; P = 0,02).
Sulla base di queste prove la FDA ha ora deciso di approvare l'associazione fissa idralazina + isosorbide dinitrato solo per i pazienti di razza nera. Si tratta di una decisione che poggia su solide basi scientifiche?
A mio avviso no almeno per due motivi.
Anzitutto la supposta mancata efficacia dell'associazione nei bianchi deriva da un'analisi a posteriori e per sottogruppi di due studi con casistica molto limitata (in tutto poco più di 1400 pazienti). E' noto che le analisi a posteriori e per sottogruppi possono dare risultati inattendibili, specialmente se non erano prespecificate nel protocollo dello studio (e questo non era il caso), tanto che qualcuno ha definito queste valutazioni delle vere e proprie "torture dei dati". Si viene, infatti, ad alterare quel delicato meccanismo della "random allocation". In altri termini bisognerebbe aver progettato uno studio ad hoc, disegnato apposta per dimostrare se vi era una differenza statisticamente significativa tra le due razza per quanto riguarda il trattamento. Le analisi post-hoc e per sottogruppi vengono spesso effettuate, ma le loro conclusioni dovrebbero essere interpretate con molta cautela e soprattutto dovrebbero servire solo come ipotesi da dimostrare poi con appositi RCT. In una storica analisi per sottogruppi si dimostrò che i betabloccanti nel post-infarto erano efficaci solo nei soggetti nati sotto il segno dello scorpione! Francamente una conclusione un pò difficile da digerire.
Il secondo motivo è che, ad oggi, manca un vero studio che abbia appositamente valutato se esistono reali differenze di risposta alla associazione idralazina+ isosorbide dinitrato tra pazienti di razza bianca e nera. Stante questi dubbi, si nega a dei pazienti, sulla base di dati discutibili, un trattamento che potrebbe essere efficace in casi che non rispondono alla terapia standard, realizzando così una disparità di accesso alle cure, questa volta di segno contrario.

Bibliografia

1. NEJM 1986; 314: 1547
2. NEJM 1991; 325:303
3. J Card Fail. 1999; 5: 178
4. NEJM 2004; 351.2049