Che succede con lo studio ENHANCE su ezetimibe ?

Data 18 gennaio 2008
Categoria cardiovascolare

Lo studio ENHANCE è terminato da mesi, ma i risultati sono stati resi noti solo il 14/01/08 se ne analizzano le motivazioni e si valutano i risultati dello studio.

John Dingell, presidente dell "House of Representatives Energy and Commerce Committee" e Bart Stupak, presidente del "Subcommittee on Oversight and Investigations" statunitensi hanno inviato una lettera a Merck e Schering-Plough chiedendo le motivazioni dei ritardi della diffusione dei dati dello studio ENHANCE che è terminato da mesi, ma i cui risultati non erano stati resi ancora noti fino al 14/01/2008.

Alcuni passi della lettera:

> "The ENHANCE trial was completed in April 2006, and yet no data from the trial have been published or presented in their entirety. In fact, it appears that the study itself was not registered with ClinicalTrials.gov until October 31, 2007, a full 18 months after completion of the study. In addition, the end point indicated in the ClinicalTrials.gov website appears to differ from the end point described in the initial study design." It adds: "We are concerned with the delay in releasing the results of the study, the timing of ENHANCE trial registration, and the apparent manipulation of trial data".

Dingell e Supack hanno richiesto che il Dr Enrico Veltri (Schering-Plough, Kenilworth, NJ), ed il principale ricercatore, il Dr John Kastelein (Academic Medical Center, Amsterdam) e rappresentanti delle Aziende, si incontrino con lo House Committee per discutere di queste questioni. Essi hanno pure richiesto di conoscere i nominativi degli esperti che hanno raccomandato la modifica dell'end point principale, e di voler visionare persino i verbali del meeting in cui tale decisione fupresa.

Schering-Plough afferma, per il tramite di un suo portavoce intervistato da heartwire, che è stato alla fine deciso **di non cambiare l'end point principale dello studio** , ossia la variazione media (rispetto al basale) nello spessore medio-intimale (IMT) misurato a 3 diversi siti delle arterie carotidee. Un gruppo di esperti aveva infatti proposto di cambiare l'end point primario, raccomandando l'analisi dello spessore mediointimale della sola arteria carotide comune. Tale variazione dell'end-point principale era stata raccomandata in considerazione del fatto che la misura a livello della carotide comune è maggiormente riproducibile, meno prona ad artefatti e maggiormente significativa dal punto di vista delle implicazioni cliniche. Tale decisione sarebbe stata presa prima dell'arrivo della lettera della House of Representatives. Inoltre il portavoce ha chiarito che il trial è iniziato nel 2002 mentre l'iscrizione delle sperimentazioni nel registro ClinicalTrials.gov è divenuto obbligatoria solo nel 2004 e Schering-Plough ha comunque deciso di registrare il trial ENHANCE su base volontaria quest'anno. Le cause del ritardo nella comunicazione dei risultati del trial, terminato nell'Aprile 2006, sarebbero dovute al fatto che si discuteva su come trattare alcuni fattori di confusione. La discussione sarebbe sfociata in un accordo che ha permesso di poter analizzare i risultati che saranno ufficialmente presentati al meeting dell'American College of Cardiology del 2008.
il 22 Novembre 2007 il Dr. Kastelein aveva dichiarato che:
-il ritardo nella diffusione dei risultati dello studio ENHANCE era dovuto alla necessità di analizzare un'enorme mole di immagini digitali (40000) e che ciascuna valutazione comprendeva la rilevazione su 3 diversi siti delle due arterie carotidee e di 2 arterie femorali e che ciascun sito era stato analizzato sia con la tecnica B mode, per la valutazione delle dimensioni della placca, che M mode, per la valutazione dell'elasticità dell'arteria;
- che quando era iniziato lo studio ENHANCE la misurazione su 3 siti della IMT carotidea sembrava la scelta migliore, ma che successivamente altri studi avevano mostrato che una singola misura era più riproducibile e clinicamente predittiva pertanto è stato discusso in seno ad un comitato indipendente di esperti se era meglio considerare come end point primario la misurazione alla sola carotide comune (che originariamente era un end point secocondario) e considerare come end point secondario la misurazione su 3 siti (originariamente l'end-point primario).
- che la scelta di affidarsi ad un Comitato esterno allo studio per questa decisione sul cambio dell'end point principale era dovuto al fatto che le Aziende erano "nervous" poiché lo STUDIO ENHANCE era la prima reale indicazione sul funzionamento dell'ezetimibe (che nel frattempo è stato usato da un enorme numero di pazienti, ndr).
- che il controllo sul database dei dati non era stato affidato agli sperimentatori, ma allo sponsor e che questo aveva contribuito a creare problemi.

Il 21 Dicembre il reporter Alex Berenson lanciava allarmi (1) su possibili reazioni avverse a livello epatico che sarebbero state tenute in qualche misura nascoste, non essendo stati pubblicati i dati relativi a tali eventi avversi in quanto ritenuti non clinicamente significativi. Le evidenze circa una possibile tossicità epatica di ezetimibe, emersa in studi animali, erano stati già discusse nelle audizioni della FDA nel 2002. Nel 2006 sono stati segnalati in Olanda due casi di tossicità epatica correlata con ezetimibe che è esitata in exitus in un caso (2). In Canada ed Australia sono stati lanciati warnings circa la possibile epatossicità correlata con l'uso di ezetimibe.
Il 14 Gennaio sono stati resi noti i risultati dello studio ENHANCE che sono stati riferiti in dettaglio in altra pillola

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3731.

In sintesi, nessuna differenza né per quanto concerne l'end point primario, né per quanto concerne gli end points secondari è stata osservata tra il gruppo Ezetimibe+simvastatina ed il gruppo simvastatina da sola e parimenti nessuna differenza è stata osservata per quanto concerne gli eventi o le reazioni avverse.

Fonte: http://www.heart.org

Commento di Luca Puccetti

Lo studio in questione aveva un interesse biologico dal punto di vista formale e pertanto, rimanendo ligi alla nostra impostazione, possiamo concludere solo che, limitatamente alla progressione dell'aterosclerosi carotidea in soggetti con ipercolestrolemia familiare eterozigote, ezetimibe, alla dose di 10 mg/die, non fornisce vantaggi aggiuntivi rispetto a simvastatina ad alte dosi (80 mg/die). Ma allora dobbiamo porci un'altra domanda: attualmente ezetimibe viene prescritto per l'ipercolesterolemia o per dimuire ancor più gli eventi nei pazienti ad alto rischio? La risposta è che la prescrizione dell'ezetimibe, dato anche il costo, viene più che altro effettuata non per abbassare solo la colesterolemia, quanto per ridurre ulteriormente, rispetto alla statina, il rischio cardiovascoalare del paziente. Pertanto si è dato per scontato che un maggior effetto sul colesterolo LDL, confermato anche dallo studio ENHANCE, si traduca in minori eventi, ma di ciò non c'è alcuna prova diretta.

La seconda domanda è se e quanto lo spessore mediointimale sia predittivo degli eventi cardiovascolari. Le aree sotto le curve AUCs per la capacità di predire i pazienti ad alto rischio mediante la misura dello IMT sono comprese tra 0,72 e 0,78, a seconda dello score di rischio usato, del cut-off dello spessore intimale scelto e della sede di misura, con una sensibilità per la carotide comune di 0,87 ed una specifità di 0,51, con cut-off di spessore di 0,75 mm e per il bulbo rispettivamente di 0,76 e 0,72 con un cut-off di 1,44 mm.

Dunque la misura dello spessore mediointimale carotideo rappresenta una stima discretamente attendibile del rischio cardiovascolare.

Katherine Morrison ed Eva Lonn della McMaster University, all'American Heart Association del 2006, hanno riferito che i bambini con fattori di rischio per cardiopatie ed ictus avevano in media un ispessimento dell'IMT dell'8,7% superiore rispetto ai bambini senza fattori di rischio.

La FDA (Food and Drug Administration) ha approvato Rosuvastatina, in aggiunta alla dieta, nel rallentamento della progressione dell'aterosclerosi nei pazienti con elevati livelli di colesterolo, in base ai risultati dello studio METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin), che ha valutato gli effetti della Rosuvastatina sulla formazione della placca a livello delle arterie mediante la misurazione dello spessore intima-media dellacarotide.

I pazienti con segni precoci di malattia coronarica, elevati livelli di colesterolo LDL e basso rischio cardiovascolare, che hanno fatto uso di Rosuvastatina 40 mg, hanno presentato un rallentamento della progressione dell'aterosclerosi.

Ancora, Steve Nissen (Cleveland Clinic, OH) ha notato che lo studio ASAP, pubblicato su Lancet nel 2001 (4) dallo stesso ricercatore capo dell'ENHANCE, ossia il Dr John Kastelein, ha dimostrato una riduzione del colesterolo LDL del 9% in più con atorvastatina rispetto a simvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare, ma in questo caso a tale differenza ha corrisposto una riduzione significativa dello IMT (−0,031 mm ; p=0,0017), invece nell'ENHANCE, a fronte di un 17% di riduzione delle LDL nel gruppo ezetimibe-simvastatina, la progressione dell'ateromasia carotidea non ha mostrato alcun miglioramento.

Potremmo affermare dunque che i risultati dello studio ENHANCE non forniscono una prova indiretta del possibile effetto di ezetimibe sui parametri clinicamente rilevanti.

A questo punto, prima di trarre conclusioni, non resta che aspettare i risultati dei 3 studi clinici in corso su ezetimibe: lo studio SEAS, nei pazienti con stenosi aortica, l'IMPROVE-IT su oltre 10 000 pazienti con malattia coronarica e lo SHARP su 9000 pazienti con insufficienza renale cronica.

Referenze

1) Berenson A. Data about Zetia risks was not fully revealed. New York Times, December 21, 2007
http://www.nytimes.com/2007/12/21/business/21drug.html?_r=1&ex=1355979600
2) Stolk MF, Becx MC, Kuypers KC, et al. Severe hepatic side effects of ezetimibe. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:908-911
3) Circulation. 1999;100:951-957
4) Lancet 2001; 357:577-81.