

## Il caso Avandia raccontato dall'US Senate Finance Committee

Il Senate Committee on Finance degli Stati Uniti iniziò le indagini dopo che uno studio, pubblicato sul The New England Journal of Medicine ( NEJM ) nel maggio 2007 a firma di Steven Nissen della Cleveland Clinic, aveva mostrato un'associazione tra l'infarto miocardico e il farmaco per il diabete Avandia ( Rosiglitazone ) di GlaxoSmithKline ( GSK ).

Dall'analisi di più di 250.000 pagine di documenti è emerso che la società farmaceutica GlaxoSmithKline era a conoscenza già da alcuni anni, prima che lo studio fosse pubblicato, del rischio cardiaco associato al proprio antidiabetico. Tuttavia anziché informare i pazienti e l'Agenzia regolatoria FDA ( Food and Drug Administration ), i manager di GSK seguirono un'altra strategia con l'intenzione di intimidire medici indipendenti, di minimizzare o di alterare i risultati che dimostravano come Avandia potesse aumentare il rischio cardiovascolare; inoltre cercarono di confutare i risultati di un farmaco concorrente, Actos (Pioglitazone ).

Dopo la pubblicazione del lavoro di Nissen, l'FDA, nel luglio 2007, organizzò un incontro con un gruppo di Esperti per discutere sulla sicurezza di Avandia, In questa occasione fu presentata un'analisi che stimava che l'uso di Avandia era associato a un eccesso di 83.000 casi di infarto miocardico a partire dal 1999, anno in cui il farmaco ha ricevuto l'approvazione. Nel suo rapporto il Finance Committee del Senato statunitense riporta che, già nel marzo 2007, in una discussione interna, i Consulenti scientifici di GSK avevano concluso che gli studi riguardanti Avandia ( ADOPT, DREAM, CV Clinical Trials) mostravano un segnale di rischio per lo scompenso cardiaco e per gli eventi ischemici.

Il 2 di maggio 2007, Nissen della Cleveland Clinic inviò la sua meta-analisi per la pubblicazione al NEJM. Il giornale inviò copie riservate ai propri Esperti per la revisione del materiale (peer review ).

Di norma queste copie devono rimanere confidenziali e non possono essere divulgate, ma uno di questi revisori, Steve Haffner, inviò il testo del lavoro di Nissen a un dirigente di GlaxoSmithKline.

GSK esaminò la meta-analisi, ma lo statistico incaricato della verifica concluse che i risultati da lui ottenuti erano simili alle conclusioni di Nissen. Moncef Slaoui, responsabile del settore ricerca di GSK, comunicò ad altri dirigenti di GSK che le meta-analisi condotte sia dall'FDA sia da Nissen nonché dalla stessa GSK erano giunte alla medesima conclusione riguardo all'aumentato rischio di eventi ischemici, che oscillava tra il 30 e il 43%. Inoltre le analisi di mortalità effettuate da FDA e da Nissen coincidevano: il rischio ( hazard ratio ) di mortalità sia per scompenso cardiaco che per eventi ischemici, era, rispettivamente, aumentato del 72% e del 75%.

Questi risultati penalizzavano il prodotto di GSK rispetto ad un altro glitazone, il concorrente diretto del Rosiglitazone, il Pioglitazone che invece nello studio PROactive mostrava benefici cardiovascolari del 6-16% nei pazienti ad alto rischio.

Il 21 maggio 2007, il NEJM pubblicò online la meta-analisi di Steven Nissen, che aveva individuato un legame tra Avandia e l'insorgenza di infarto miocardico.

Nello stesso giorno GlaxoSmithKline emise un comunicato dichiarandosi fortemente in disaccordo con le conclusioni raggiunte da Nissen. Lo studio del cardiologo della Cleveland Clinic era ritenuto basato su un'incompleta evidenza e su una metodologia che anche lo stesso Autore definiva con limitazioni.

Il timore di pesanti conseguenze prescrittive, indusse i manager di GSK ad imporre la pubblicazione immediata dei risultati preliminari dello studio sponsorizzato dalla stessa GlaxoSmithKline, denominato RECORD, nonostante la riluttanza del RECORD Steering Committee. Il 5 luglio 2007, nonostante le critiche dei revisori, NEJM pubblicò lo studio RECORD. Nelle conclusioni, gli Autori dello studio sponsorizzato affermavano che i dati erano insufficienti per provare un legame tra Avandia e infarto del miocardio.

L'obiettivo dei manager di GSK era quello di integrare i dati dello studio RECORD con quelli della meta-analisi di Nissen, in modo da ridurre l'incidenza di eventi ischemici totali dovuti ad Avandia.

Un editoriale, pubblicato sempre su NEJM, non solo criticò lo studio RECORD, ma anche gli studi precedenti, DREAM e ADOPT, sponsorizzati sempre da GlaxoSmithKline. Secondo gli editorialisti, gli studi DREAM e ADOPT erano incentrati su obiettivi di marketing e non avevano invece valutato i rischi o i benefici correlati all'infarto miocardico.

Inoltre, lo studio RECORD presentava diverse debolezze nel disegno e nella conduzione, tra cui la mancanza del cieco quando il trattamento era assegnato; inoltre, cosa assai grave, lo studio non aveva peso statistico per individuare l'infarto miocardico come endpoint.

Secondo il rapporto del Finance Committee, GlaxoSmithKlines sarebbe stata a conoscenza del rischio cardiaco del Rosiglitazone già a partire dalla fine del 2004 o all'inizio del 2005. Alla fine del 2005, GSK pubblicò, in bozza, un'analisi retrospettiva di eventi cardiovascolari sui dati degli studi clinici riguardanti Avandia. Fu allora ipotizzato che la ritenzione idrica potesse contribuire al peggioramento dell'ischemia miocardica nei pazienti ad alto rischio.

Nel 2005, GSK commissionò uno studio osservazionale che fu condotto in due fasi: la prima parte nel 2005 e la seconda nel 2006. Il primo studio interessò 11.586 soggetti; l'hazard ratio per ischemia miocardica fu pari a 1.29, indicando che il Rosiglitazone aumentava il rischio di ischemia cardiaca del 29%, un valore questo statisticamente significativo.

Il secondo studio analizzò 14.237 pazienti; l'hazard ratio fu di 1.31, cioè Avandia aumentava il rischio di ischemia miocardica del 31%.

*Conclusioni* Il rapporto del Finance Committee del Senato degli Stati Uniti ha indicato che la società produttrice del farmaco antidiabetico Avandia, GlaxoSmithKline, era a conoscenza del rischio cardiaco associato al Rosiglitazone anni prima che tale evidenza diventasse di dominio pubblico. GSK aveva il dovere di informare i pazienti e l'Agenzia regolatoria FDA, invece i manager di GSK agirono in modo diverso, intimidendo i medici indipendenti, e cercando di minimizzare il fatto che Avandia fosse associato a rischio cardiaco.

**Fonte:** US Senate Committee on Finance, 2010  
( **Xagena 2010** )