



## Analisti di borsa ora decidono i risultati delle sperimentazioni cliniche

**Data** 05 febbraio 2009  
**Categoria** cardiovascolare

Adesso gli analisti di borsa decidono il significato degli studi clinici: il caso dello studio CASHEMERE su atorvastatina nella progressione dell'ateromasi carotidea in donne in post-menopausa.

Lo studio CASHEMERE ( Carotid Atorvastatin Study in Hyperlipidemic Postmenopausal Women ) è un piccolo studio non pubblicato riportato sul sito ClinicalStudyResults.org, un sito finanziato da Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) ossia un'associazione che non garantisce affatto l'autenticità e la completezza dei dati.

Lo studio ha arruolato 192 donne in posmenopausa randomizzate a atorvastatina 80 mg e 206 donne randomizzate a placebo. Lo studio è stato completato nel 2006.

I criteri di inclusione prevedevano:

- donne in postmenopausa di età  $\leq$  70 anni
- LDL colesterolo 130 mg/ dl e  $\leq$  190 mg/ dl dopo 6 settimane di dieta
- Trigliceridi  $\leq$  4 g/l

L'end point principale predefinito era la variazione dello spessore mediointimale a livello carotideo valutato a 12 mesi.

I risultati dello studio non hanno mostrato alcuna differenza tra i due gruppi a 12 mesi per quanto attiene alla progressione della placca.

Questa la vicenda è stata ripresa dall'analista di borsa Robert Hazlett che ha commentato lo studio e le sue potenziali ricadute. Il cronista economico Peter Loftus ha, a sua volta, ha diffuso le osservazioni di Hazlett (1).

Quali sono le considerazioni dell'analista?.

Siccome l'atorvastatina ha dimostrato di ridurre gli eventi, lo studio della progressione dell'ateromatosi carotidea non è un buon modello per stabilire se un farmaco ipocolesterolemizzante funzioni sugli eventi.

Questa sarebbe, secondo Hazlett, un'ottima notizia per i concorrenti dell'atorvastatina che avevano avuto problemi alla pubblicazione del controverso studio ENHANCE in cui simvastatina 80 mg + ezetimibe non avevano indotto miglioramenti rispetto alla sola simvastatina nella progressione a 3 anni dell'ateromasi carotidea in pazienti con ipercolesterolemia familiare.

**Fonte:**

- 1) [http://money.cnn.com/news/newsfeeds/articles/djf500/200807031304DOWJONESDJONLINE000719\\_FORTUNE5.htm](http://money.cnn.com/news/newsfeeds/articles/djf500/200807031304DOWJONESDJONLINE000719_FORTUNE5.htm)
- 2) <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00163163?order=1>

### Commento di Luca Puccetti

Adesso saranno gli analisti a stabilire quali farmaci funzionano e quali no! Peccato che non sia proprio facilissimo interpretare correttamente i risultati degli studi clinici.

La vicenda è emblematica per una serie di motivi:

1) non sappiamo chi abbia ideato uno studio così poco supportato da basi razionali come il CASHEMERE. Forse qualcuno che si era fatto prendere la mano dai risultati dello studio ASAP, pubblicato su Lancet nel 2001 dallo stesso ricercatore capo dell'ENHANCE, ossia il Dottor John Kastelein. Lo studio ASAP ha infatti dimostrato una riduzione del colesterolo LDL del 9% in più con atorvastatina rispetto a simvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare, e a tale differenza ha corrisposto una riduzione significativa dello spessore mediointimale IMT ( $\approx 0,031$  mm ;  $p=0,0017$ ), invece nell'ENHANCE, a fronte di un 17% di riduzione delle LDL nel gruppo ezetimibe-simvastatina, la progressione dell'ateromasi carotidea non ha mostrato alcun miglioramento.



2) lo spessore basale dello IMT delle pazienti arruolate nel CASHEMERE era sottile, le pazienti erano giovani (57 anni, in media) e presentavano elevati valori di HDL (67 mg/dL, in media), per cui anche in funzione della brevissima durata dello studio (12 mesi) non c'era alcuna possibilità che il trial avesse un esito diverso, pur concedendo che il confronto era vs placebo piuttosto che vs farmaco attivo.

3) questa medesima spiegazione può, in parte, essere invocata anche per spiegare i risultati dell'ENHANCE in cui i pazienti erano già ben trattati in precedenza all'arruolamento per cui, si è detto, che l'aggiunta di ezetimibe a simvastatina non avrebbe potuto ulteriormente rallentare la progressione dell'ateromasia carotidea. Tuttavia occorre ricordare che ezetimibe nell'ENHANCE ha offerto una riduzione ulteriore assai significativa della colesterolemia LDL rispetto a quella osservata nel gruppo trattato con la sola simvastatina, pertanto, se si volesse invocare tale spiegazione, i fattori della battaglia contro il colesterolo e gli idolatri dei bassi targets, avrebbero da riflettere sul fatto che forse le statine funzionano prevalentemente con meccanismi diversi dall'abbassamento della colesterolemia. Infatti Battaglia e Giustini in una recente ed approfondita valutazione critica (3) sull'impiego delle statine hanno evidenziato che la relazione tra efficacia clinica delle statine sull'incidenza di eventi ed efficacia di riduzione sui livelli di LDL non presenta un chiaro effetto soglia e l'ipotesi di log-linearità tra rischio vascolare e colesterolemia LDL è suffragata soprattutto da dati osservazionali mentre i dati sperimentali e le relative metanalisi sono contraddittori.

4) lo studio della progressione dell'ateromasia carotidea rappresenta un modello per predire l'effetto sugli eventi? Quanto lo spessore mediointimale è predittivo degli eventi cardiovascolari? Le aree sotto le curve (AUC) 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 specificità 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 sembra rappresentare 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.

Tuttavia non dobbiamo cadere nella tentazione di traslare una relazione tra fattori di rischio ed eventi nella facile estensione logica sull'esistenza di una dimostrazione che il rallentamento della progressione dell'ateromasia carotidea si traduca in una riduzione degli eventi cardiovascolari.

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.

Dunque FDA ha, fino ad ora, accettato l'assunto che la riduzione dell'ateromasia sia predittiva anche della riduzione degli eventi. Ma dopo la pubblicazione dello studio ENHANCE la stessa FDA ha dichiarato di esser pronta a cambiare metodo di valutazione sulla registrazione dei farmaci ipocolesterolemizzanti.

Una parola chiarificatrice sul ruolo di ezetimibe e anche sulla capacità degli studi sulle placche di predire gli eventi può giungere dai risultati dello studio IMPROVE-IT, un ampio RCT su oltre 12.000 pazienti con malattia coronarica, tra cui soggetti con angina instabile ed infarto, randomizzati ad ezetimibe 10 mg/die + simvastatina 40 mg/die o sola simvastatina 40 mg/die. I pazienti verranno seguiti per 2 anni ed il trial dovrebbe concludersi nel 2011.

5) è come al solito è assai deprecabile che lo studio CASHEMERE non sia stato pubblicato, anche se disegnato male, tuttavia era preferibile che il trial fosse stato pubblicato, avrebbe portato ad una maggiore chiarezza, invece di alimentare sospetti ed illazioni.

## Referenze

- 1) <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3773>
- 2) Lancet 2001; 357:577-81.
- 3) [http://www.progettoasco.it/default2.asp?active\\_page\\_id=471](http://www.progettoasco.it/default2.asp?active_page_id=471)