

La “trasferibilita” dei risultati clinici tra device.

Il caso dello stent medicato

Roberto Violini

Direttore Cardiologia Interventistica - AO S.Camillo Forlanini - Roma

La continua evoluzione che i device hanno sempre di piu' crea nuove problematiche, che devono essere analizzate e risolte, anche se cio' non e' sempre facile.

La Cardiologia, che e' una delle specialita' a maggior evoluzione clinica e tecnologica, e' senz'altro paradigmatica di questa situazione: numerosi sono i tipi di device utilizzati, che spaziano da presidi a basso livello di tecnologia fino a strumenti complessi, essenziali per la sopravvivenza del paziente.

Ciascun device e' presente sul mercato in diversi modelli, solitamente prodotti da Ditte diverse, e quindi sottoposti a tutto l'iter autorizzativo previsto dalla legge che termina con la valutazione clinica ed il marchio CE.

Pero' molti device sono oggetto di una continua e rapida evoluzione, cosi' che si pone la problematica della “trasferibilita” dei risultati clinici tra device.

Infatti, mentre e' chiaro quale sia la procedura per un “device” nuovo che si differenzia sostanzialmente da quelli esistenti, molti dubbi sorgono quando un device e' oggetto di limitati miglioramenti che non ne stravolgono l'uso, la funzione e presumibilmente i risultati.

Lo stent medicato e' il device oggi ampiamente utilizzato in Cardiologia che puo' essere oggetto di un'analisi che permetta di descrivere questa problematica.

Un po' di storia: alla fine degli anni '70 furono effettuati i primi casi di angioplastica coronarica (PTCA), cioe' di trattamento non chirurgico, ma interventistico percutaneo delle stenosi coronariche, che erano sottoposte a dilatazione con appositi cateteri a palloncino.

Il palloncino posizionato a livello della stenosi coronarica “schiaccia” la placca aterosclerotica, ripristinando il flusso ematico nel vaso. La tecnica, applicata dapprima in casi molto selezionati, si e' dimostrata subito efficace ed e' stata oggetto di una grandissima espansione, poiche' si e' diffusa rapidamente e soprattutto ha ottenuto l' ampliamento delle indicazioni a casi sempre piu' complessi.

La PTCA, efficace nei suoi risultati acuti, ha subito dimostrato il limite di presentare un'elevata incidenza di recidive, definite “restenosi”, a causa del ritorno elastico (recoil) della parete del vaso, di processi riparativi e soprattutto a causa della proliferazione dell'endotelio che riveste la superficie interna delle coronarie (v. diap. 2-10).

Negli anni '90 il problema è stato affrontato con l'impianto di stent, piccoli tubicini metallici con la parete a retina, che posizionati attraverso un catetere a palloncino nel vaso dilatato, miglioravano i risultati a distanza (v. diap. 6).

L'incidenza di restenosi, evento che in genere si verifica entro il 6° mese, si è praticamente dimezzata, rimanendo comunque a livelli intorno al 15% nella globalità delle casistiche (v. diap. 7). La proliferazione endoteliale è stata identificata come il principale meccanismo alla base delle recidive nei vasi in cui viene impiantato uno stent (v. diap. 8-10).

È stato così che, nel 2002, è stato immesso in commercio il primo stent a rilascio di farmaco (DES drug eluting stent): sulla piattaforma metallica identica agli stent già esistenti si dispone un polimero che permette il graduale rilascio di un farmaco antiproliferativo, che limita la reendotelizzazione con netta riduzione della restenosi, che è stata 0% nel primo studio (Ravel) e che poi si è attestata, nel mondo clinico reale, su valori inferiori al 6%. Importante è stato il problema della safety del device che si è dimostrato presentare una complicazione grave ma rara: la trombosi acuta, precoce o talvolta molto tardiva, con un'incidenza della 0,6% annuo.

Dopo il primo stent medicato la diffusione di nuovi device è stata esplosiva ed è stata poi seguita dalla progressiva evoluzione di ciascun device, che è stato oggetto di modifiche talvolta limitate, talvolta notevoli, finalizzate al miglioramento delle prestazioni, dell'efficacia e della sicurezza.

Le conseguenze cliniche di questa evoluzione si riassumono in tre ineludibili quesiti (v. diap. 12):

1. il marchio CE garantisce la sicurezza e l'efficacia di un device?
2. tutti i DES sono uguali?
3. i risultati clinici di uno stent possono essere sempre trasferiti alle sue successive generazioni?

La risposta alla prima domanda non può che essere un secco NO.

La storia dello stent annovera il caso di uno stent metallico (BMS) prodotto in acciaio che otteneva ottimi risultati. Il produttore, per migliorarne la visibilità alle radiazioni ionizzanti, ne produsse una versione con rivestimento in oro, che dimostrò immediatamente una proibitiva incidenza di restenosi, che un trial di confronto tra le due versioni confermò essere notevole e statisticamente significativa (v. diap. 14).

D'altronde molti stent medicati immessi in commercio dopo il 2002, avendo come farmaco il paclitaxel, farmaco utilizzato nel secondo DES commercializzato, hanno ricevuto il marchio CE senza essere oggetto di nessuno trial randomizzato (v. diap. 15), pur presentando differenze sostanziali nel disegno della piattaforma e talvolta nel polimero.

Un altro caso tipico e' quello di uno stent, ormai a larga diffusione, che fu immesso in commercio sulla base dei risultati di un unico trial, First in man, effettuato in 60 pazienti, di cui 28 nel gruppo trattato e 32 nel gruppo di controllo. 2 pazienti del primo gruppo sono stati persi al follow-up (v. diap. 16), quindi questo stent e' entrato nell'utilizzo clinico sulla base dei risultati ottenuti in soli 26 pazienti!

D'altronde altri trial dimostrano che alcuni DES pur avendo una struttura sovrapponibile (piattaforma, polimero, farmaco) hanno risultati differenti, come confermano i risultati di trial effettuati su singoli DES ed i risultati di trial di confronto head to head.

Infatti la maggior parte dei DES e' efficace, ma qualcuno si e' dimostrato inefficace, qualcuno pericoloso (v. diap. 19).

Il terzo quesito e' il piu' complesso: nell'evoluzione da una generazione all'altra lo stesso stent puo' subire modifiche a vari livelli.

Prima di tutto sulla piattaforma, che puo' subire modificazioni solo nel disegno o piu' rilevanti perche' viene cambiata la lega metallica utilizzata; poi sul polimero che puo' essere identico o meno, puo' essere distribuito in maniera diversa (su tutto lo stent, solo sulla faccia vasale, solo in appositi serbatoi creati nella maglia metallica); infine nel tipo e nella quantita' di farmaco (v. diap. 22-25).

Le modifiche nel disegno dello stent incidono per lo piu' sulla sua performance, cioe' sulla facilita' d'impianto e quindi possono essere apportate senza ulteriori studi ma con un'adeguata informazione agli utilizzatori (v. diap. 24). Piu' delicate sono tutte le modifiche della lega, del polimero o del farmaco.

Recentemente si e' verificato un caso particolarmente significativo: nell'ambito dell'acquisizione tra Ditte, in base ad un accordo realizzato per motivi di antitrust, lo stent precedentemente citato per il suo First in man e' stato immesso in commercio da 2 diverse Compagnie con nomi diversi, anche se prodotti nella stessa fabbrica .

L'uguaglianza del prodotto ha creato problemi nelle procedure di acquisto nelle strutture pubbliche, determinando anche un crollo del prezzo che ha spinto le 2 Ditte ad arrivare ad un rapido divorzio, immettendo in commercio una seconda generazione, modificata diversamente.

Una delle Ditte ha modificato solo il disegno dello stent, l'altra ha cambiato la lega utilizzata per la piattaforma.

La FDA, a mio parere molto correttamente, ha richiesto alla prima Ditta solo un registro con i risultati della nuova generazione, dalla seconda ha preteso un nuovo trial, giudicando sostanziale la modifica nella lega (v. diap. 27).

Quindi la trasferibilità dei risultati clinici è possibile solo in certi casi e gli enti regolatori sono chiamati ad effettuare attente valutazioni in presenza di device che subiscono solo delle modifiche limitate o apparentemente tali.

Il dottor Silbert ha recentemente presentato una relazione su questo tema sottolineando la necessità di attente valutazioni poiché, a differenza delle automobili, vedi il recente caso Toyota (v. diap. 29), gli stent non possono essere richiamati (v. diap. 30).

L'affermazione è in realtà smentita dalla storia internazionale delle valvole cardiache e più recentemente dei device elettrici impiantabili (pace maker e defibrillatori) per i quali più volte malati sono stati richiamati e rioperati per sostituire un presidio rivelatosi difettoso. È quindi evidente che un "richiamo dei device" è possibile, ma ha un impatto drammatico sul paziente ed oneroso per la comunità.

La conclusione è che, al di là della problematica regolatoria e, per le strutture pubbliche, della normativa per gli acquisti, esiste la **responsabilità della scelta** che grava sull'utilizzatore finale.

Infatti è quest'ultimo che, nell'ambito dei presidi autorizzati, deve redigere i capitolati di gara ed effettuare le valutazioni tecniche o, ove possibile, decidere l'acquisto diretto: è importante che ciò venga fatto sulla base dei risultati degli studi clinici, valutati con spirito accuratamente critico, arrivando così alla **scelta responsabile** dei device.