

Ketek, una strana storia in otto puntate

Giovanni Peronato

UO di Reumatologia, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

Abstract

Ketek, a strange story in eight series

In the year 2001, concerned about its hepatotoxicity, FDA voted against the approval of telithromycin (Ketek). FDA required a safety study from Sanofi-Aventis. Although serious violations emerged during the trial, FDA approved Ketek for acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis, acute bacterial sinusitis, and community-acquired pneumonia. Besides, the efficacy studies were only noninferiority trials. A recent post-marketing analysis showed that the rate of acute liver failure was from 3.5 to 11 times higher for telithromycin in respect to other antibiotics with similar indications. By the end of 2006, Ketek has been implicated in 53 cases of hepatotoxicity. On february 12, 2007, just a day before the USA Congress' hearing on the Ketek case, FDA relabeled the drug and restricted its use.

Quaderni acp 2007; 14(6): 261

Key words Ketek. Telithromycin. Hepatotoxicity. Sanofi-Aventis

Nel 2001 la FDA non approvò l'autorizzazione al commercio della telitromicina (Ketek) per un dubbio di epatotossicità e chiese alla Sanofi-Aventis uno studio di safety. Lo studio rivelò notevoli violazioni nella sua conduzione, ma la FDA autorizzò il farmaco per alcune indicazioni: esacerbazioni di bronchiti croniche, sinusite acuta batterica e polmoniti comunitarie. Da segnalare che i trial di efficacia erano solo di non inferiorità. Una recente analisi post-marketing ha dimostrato che il dato di epatotossicità era da 3.5 a 11 volte superiore a quello di farmaci analoghi. Infatti, a fine 2006, Ketek è implicato in 53 casi di epatotossicità. La FDA ha ristretto le indicazioni nel febbraio 2007: solo un giorno prima che se ne occupasse il Congresso degli USA.

Parole chiave Ketek. Telitromicina. Epatotossicità. Sanofi-Aventis

Una *dear doctor letter* dell'AIFA/EMA segnala i problemi insorti nell'uso della telitromicina (Ketek di Sanofi-Aventis). Da qui la domanda: Ketek è più efficace e più sicuro dei macrolidi in commercio? Per avere una risposta sembra utile riassumere alcune voci di letteratura apparse di recente sulla vicenda di questo farmaco.

1. Nel 2001 FDA ha respinto la richiesta di approvazione del Ketek poiché il suo comitato di esperti riteneva utile avere maggiori dati sulla sicurezza, soprattutto per i problemi riguardanti l'acuità visiva e il danno epatico. La FDA richiedeva a Sanofi-Aventis uno studio di *safety*. In soli 5 mesi 1800 medici arruolavano 24.000 pazienti (con un rimborso di \$ 400 a paziente), randomizzati a telitromicina vs amoxi/clavulanico, non in cieco [1]. Consegnato lo studio, alle prime verifiche apparvero numerose irregolarità. Una dottoressa aveva da sola raccolto 400 pazienti e aveva costituito di sana pianta molti dati e per questo subiva poi una condanna penale. Un medico aveva arruolato 251 casi e risultò aver raccolto dati in modo del tutto scorretto. Il medico ammise la sua inesperienza al *Wall Street Journal*, giustificandosi con il fatto che era il suo primo studio clinico [2]. In seguito a controlli più precisi, 4 tra i 10 centri che

avevano arruolato il maggior numero di pazienti dovettero essere segnalati all'autorità giudiziaria per gravi irregolarità nella raccolta dati. Nonostante ciò lo studio venne ritenuto sostanzialmente valido, ma le importanti anomalie indussero la FDA a pretendere ulteriori prove di *safety*. Non si pretese però un secondo studio controllato, come si doveva, ma vennero richieste le segnalazioni spontanee di tossicità post-marketing di Francia e Germania. Per quanto riguarda l'efficacia del farmaco va ricordato che tutti gli studi di approvazione del Ketek sono del tipo detto di "non inferiorità", un tipo di prova che un workshop tenuto nel 2004 dalla stessa FDA dichiarava inaccettabile per patologie autorisolvibili (come faringiti e sinusiti). In questo ambito studi di non inferiorità non possono fornire dati di efficacia convincenti [3].

2. Nel 2004, dopo queste travagliate vicende, l'approvazione del farmaco arrivò comunque. Il lancio fu coronato da successo: Sanofi-Aventis dichiarò essere il maggiore nella storia degli antibiotici.

3. Nel corso del 2005 le prescrizioni furono 3,5 milioni: il fatturato 193 milioni di dollari [2].

4. Nel febbraio 2005 si registrò negli USA la prima morte associata a insufficienza epatica.

È bene ricordare che la possibilità di danno epatico era alla base della prima richiesta di uno studio di *safety*. Nel marzo 2006 venivano pubblicati tre casi di insufficienza epatica acuta, uno mortale, un secondo risolto con trapianto di fegato [5]. Però alla fine del 2006, nonostante 53 segnalazioni di epatotossicità, la FDA non modificava la scheda informativa.

5. Nel febbraio 2007 il Congresso USA iniziava le audizioni sulla vicenda Ketek.

6. Qualche giorno dopo la FDA eliminava i dati dello studio dal suo sito web.

7. Dal 2004 a oggi sono stati segnalati negli USA 23 casi di epatite severa, 4 fatali, legati al Ketek.

8. L'unico provvedimento restrittivo compare solo nel febbraio 2007: la FDA rimuove le indicazioni della sinusite batterica acuta e della riacacerbazione di bronchite cronica per le quali il Ketek ha comunque solo studi di non inferiorità.

Concludendo la telitromicina ha un'incidenza di epatotossicità da 3,5 a 11 volte gli altri antibiotici approvati per le sue stesse indicazioni d'uso. I suoi report di epatotossicità sono in numero maggiore di quanto non siano stati per il troglitazone o la trovafloxacina, già rimossi dal mercato per questi motivi [4]. Non essendoci evidenze che la telitromicina sia né clinicamente superiore agli altri antibiotici usati nelle stesse indicazioni né un farmaco salva-vita, pazienti, medici e terzo pagante dovrebbero reconsiderarne la sua utilità di scelta [4]. ♦

Bibliografia

- [1] Ross DB. The FDA and the Case of Ketek. *N Engl J Med* 2007;356:1601-4.
- [2] Barie PS. A Fine Pile of Paté: The Cautionary Tale of Telithromycin, Hepatic Failure, and Study 3014. *Surgical Infections* 2006;7:247-9.
- [3] Kaul S. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern Med* 2006;145:62-9.
- [4] Graham DJ. Telithromycin and acute liver failure. *N Engl J Med* 2006;355:2260-1.
- [5] Clay KD. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med* 2006;144:415-20.

• *L'Autore dichiara assenza di conflitto di interessi.*

Per corrispondenza:
Giovanni Peronato
e-mail: giovanniperonato@alice.it

leggere e fare