

## **Domande e risposte sulla revisione dei medicinali contenenti pioglitazone (Actos, Glustin, Competact, Glubrava e Tandemact)**

*Esito di una procedura in base all'articolo 20 del Regolamento (EC) No 726/2004*

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha completato una revisione dei medicinali contenenti pioglitazone, in seguito ai problemi sollevati sul possibile rischio di cancro della vescica.

Il Comitato per i Medicinali per uso umano dell'Agenzia (CHMP) ha concluso che, sebbene ci sia un lieve rischio di cancro della vescica con pioglitazone, i suoi benefici continuano a superare i rischi in una limitata popolazione di pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Il Comitato ha predisposto delle raccomandazioni per ridurre il rischio di cancro della vescica in pazienti che assumono tali medicinali.

### **Che cos'è pioglitazone?**

I medicinali contenenti pioglitazone sono utilizzati nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, una malattia in cui il pancreas non produce abbastanza insulina per controllare i livelli di glucosio nel sangue o quando l'organismo non è capace di usare efficacemente l'insulina.

Tali medicinali sono disponibili in commercio in compresse contenenti solo pioglitazone (Actos e Glustin) o in compresse nelle quali pioglitazone è associato ad altri medicinali antidiabetici come metformina idrocloridrato (Competact e Glubrava) e glimepiride (Tandemact).

Pioglitazone appartiene alla classe dei tiazolidinedioni. Questi medicinali antidiabetici agiscono legandosi ai recettori denominati "PPAR-gamma" nel tessuto adiposo, nel muscolo e nelle cellule epatiche, rendendoli più sensibili all'insulina, il che significa che l'organismo utilizza meglio l'insulina che produce.

Di conseguenza, il livello di glucosio nel sangue si riduce e questo aiuta a controllare il diabete.

Actos e Glustin sono stati autorizzati a livello europeo nell'ottobre del 2000, Competact nel luglio 2006, Tandemact nel gennaio 2007 e Glubrava nel dicembre 2007. L'Azienda titolare di AIC di questi medicinali è Takeda.

### **Perché è stato rivisto il pioglitazone?**

Il problema del possibile rischio di cancro della vescica è stato sollevato nel 2000, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei primi medicinali contenenti pioglitazone.

A quel tempo, alcuni studi preclinici identificarono casi di cancro della vescica in ratti maschi, ma non mise in evidenza un rischio negli uomini.

Al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'azienda si impegnò ad eseguire uno studio di popolazione (KPNC) per approfondire la sicurezza a lungo termine di pioglitazone.

Lo studio è ancora in corso e il CHMP ha esaminato i risultati preliminari che mostrano un lieve rischio di cancro della vescica nei pazienti trattati con pioglitazone. In uno studio clinico (PROactive) un numero maggiore di casi di tumore della vescica sono stati segnalati con l'uso di pioglitazone rispetto al placebo, e c'è stato un numero maggiore dell'atteso di

segnalazioni di cancro della vescica nei pazienti trattati con pioglitazone in Europa e negli Stati Uniti.

Il CHMP ha studiato i dati appena si sono resi disponibili e, anche se non definitivi, le evidenze raccolte hanno indicato un segnale di cancro alla vescica tale da richiedere una revisione completa.

Il CHMP ha effettuato questa revisione per stabilire se, alla luce delle evidenze riguardanti il cancro alla vescica, l'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti pioglitazone dovesse essere mantenuta, modificata, sospesa o revocata in tutta l'UE.

Durante la revisione del CHMP, in Francia sono emersi nuovi dati da uno studio di popolazione, che indicavano un rischio di cancro alla vescica con pioglitazone spingendo l'Agenzia dei medicinali francese a sospenderne l'uso. In Francia, Germania e Lussemburgo hanno adottato la misura precauzionale di raccomandare ai medici di non trattare nuovi pazienti con pioglitazone finché la revisione era in corso.

### **Quali dati ha rivisto il CHMP?**

Il CHMP ha riesaminato tutti i dati disponibili sul rischio di cancro della vescica con pioglitazone: studi preclinici, studio PROactive e studi di popolazione. Il Comitato ha inoltre considerato il parere di un gruppo consultivo di esperti sul diabete che comprendeva anche i rappresentanti dei pazienti.

### **Quali sono le conclusioni del CHMP?**

Il CHMP ha concluso che le evidenze provenienti da diverse fonti mostrano che c'è un lieve rischio di cancro della vescica con pioglitazone. Dati recenti provenienti da studi di popolazione (lo studio KPNC, lo studio francese, e un GPRD studio caso-controllo) hanno mostrato un rischio di cancro della vescica, in particolare nei pazienti trattati per più lunghi periodi e ai dosaggi più alti.

Da un'analisi complessiva di diversi studi clinici (metanalisi), 19 su 12.506 pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto il cancro della vescica (0,15%) rispetto ai 7 su 10.212 pazienti non trattati con pioglitazone (0,07%).

Il CHMP ha osservato che ci sono alcuni pazienti che non possono essere adeguatamente trattati con altre terapie e che trarranno beneficio dal trattamento con pioglitazone. Considerando i rischi associati a pioglitazone e i suoi benefici per alcuni pazienti, il CHMP ha concluso che i benefici superano i rischi in quei pazienti che rispondono bene a pioglitazone. I medici prescrittori sono invitati a selezionare attentamente i pazienti e a monitorare la loro risposta al trattamento.

Il CHMP ha anche formulato delle raccomandazioni riguardo alle informazioni prescrittive per ridurre il rischio di cancro alla vescica. Tali raccomandazioni riguardano il monitoraggio degli effetti del trattamento, le restrizioni dell'uso e i fattori che prescrittori e pazienti devono prendere in considerazione quando si utilizzano medicinali contenenti pioglitazone.

Il Comitato ha concordato con l'Azienda una lettera da inviare subito ai medici nella UE per spiegare le modifiche alle informazioni prescrittive.

Le informazioni aggiornate sulla prescrizione possono essere trovate di seguito.

### **Quali sono le raccomandazioni per i prescrittori?**

- Si ricorda ai medici che i benefici di pioglitazone continuano a superare il rischio nei pazienti che rispondono adeguatamente al trattamento, ma che alcune misure dovranno essere adottate per ridurre il rischio di cancro alla vescica.

- Alcuni pazienti dovranno sospendere la terapia con pioglitazone, come quelli che hanno o hanno avuto il cancro della vescica o quelli con sangue nelle urine le cui cause non sono ancora state indagate
- I medici devono rivalutare il trattamento di nuovi pazienti e dei pazienti attualmente trattati con pioglitazone dopo tre-sei mesi, e interrompere il trattamento per quelli che non stanno ottenendo un sufficiente beneficio. Alle successive visite i medici devono confermare che i benefici per i pazienti siano mantenuti.
- I medici devono prendere in considerazione i fattori di rischio dei pazienti per tumore della vescica (come l'età, il fumo e l'esposizione a certe sostanze chimiche o trattamenti) prima di iniziare il trattamento con pioglitazone.
- I medici devono iniziare la terapia, nei pazienti anziani, con il dosaggio più basso possibile, in quanto a più alto rischio di cancro alla vescica, così come di insufficienza cardiaca, con pioglitazone.
- I medici devono prescrivere medicinali contenenti pioglitazone secondo le informazioni aggiornate di prescrizione. A breve sarà distribuita una lettera per spiegare quali modifiche sono state apportate, compresa la consulenza da dare ai pazienti. Le informazioni aggiornate di prescrizione riassumono anche le evidenze attuali sul rischio di cancro della vescica con pioglitazone.

#### **Quali sono le raccomandazioni per i pazienti ?**

- I pazienti devono immediatamente segnalare al proprio medico la presenza di sangue nelle urine o altri sintomi sulla condizione della vescica (come il dolore durante la minzione o l'urgenza urinaria).
- I pazienti attualmente in trattamento con pioglitazone saranno soggetti a rivalutazione delle loro terapie, da parte del proprio medico, durante il loro prossimo appuntamento in programma. Per qualsiasi domanda, i pazienti devono rivolgersi al proprio medico.

Una decisione della Commissione Europea su questa opinione sarà rilasciata a tempo debito.

L'attuale rapporto di valutazione pubblica europea per i medicinali contenenti pioglitazone è reperibile sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).