



## PIOGLITAZONE E CANCRO ALLA VESCICA: ANALISI DI UN SEGNALE

### Pioglitazone and bladder cancer: analysis of a signal

Serena Borrelli, Alfredo Cocci, Alma Lisa Rivolta

Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

#### Parole chiave

Pioglitazone  
Bladder cancer  
Rete Nazionale di  
Farmacovigilanza (RNF)  
Adverse drug reaction

#### Abstract

**Background:** Diabetes mellitus type II is characterized by insulin resistance and by progressive dysfunction of pancreatic  $\beta$  cell. Pioglitazone belongs to a class of hypoglycemic medications influencing insulin sensitivity of peripheral tissues. It was approved in 1999 as an oral antidiabetic agent. On September 2010, the FDA issued an alert about the possible relation between pioglitazone exposure and bladder cancer. On June 2011, France removed pioglitazone from the market, while German regulator body prohibited its use in new therapies. In July 2011, the EMA recommended new contraindications and warnings for pioglitazone in order to reduce the bladder cancer risk.

**Objective:** To analyze pioglitazone safety profile through the consultation of Italian spontaneous reporting system database, focusing on the reports of patients who have developed bladder cancer following pioglitazone assumption.

**Methods:** Data of spontaneous suspected adverse drug reactions (ADRs) were obtained from Italian Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) reporting system database. Within this system, all reports related to pioglitazone have been consulted in order to analyze disorder profile distribution, according to the System Organ Class (SOC) classification. Subsequently, reports of patients developing bladder cancer upon pioglitazone assumption have been analyzed in detail. To obtain a more comprehensive view of this concern, data from three more databases have been consulted: the Dutch Lareb, the British MHRA and EudraVigilance.

**Results:** In RNF database, until December 2013, 226 spontaneous reports related to pioglitazone have been found, giving rise to 392 different ADR, 12 of which classified as bladder cancer. Up to November 2013, 712 spontaneous reports of suspected ADR have been recorded in MHRA database for pioglitazone, out of which 61 are classified as urinary tract neoplasms. In the same period, 127 spontaneous pioglitazone related suspected ADR cases have been reported in LAREB database, out of which 9 belongs to urinary tract neoplasms. Finally, up to December 2013, 12.973 reports involving pioglitazone have been recorded in EudraVigilance database. Surprisingly, most of these reports concern neoplasms, with more than 9000 reports. The great majority of them are classified as bladder cancer.

**Conclusions:** Data collected from RNF as well as from other local and European databases seems to suggest that the increased risk of bladder cancer associated with pioglitazone is concrete, but the absolute risk is relatively low. The topic is still controversial and further studies are necessary to clarify this issue.

#### Introduzione

Il diabete mellito di tipo II (DM II) è caratterizzato da insulino-resistenza e da una progressiva disfunzione delle cellule  $\beta$  pancreatiche, in contrasto con il diabete mellito di tipo I (DM I), caratterizzato da un deficit assoluto della secrezione di insulina

Corrispondenza: Serena Borrelli. E-mail: serena\_borrelli@hotmail.com

causato dalla distruzione selettiva delle cellule  $\beta$  pancreatiche riconducibile, nella grande maggioranza dei casi, a meccanismi autoimmunitari. Il DM II rappresenta circa il 90% dei casi di diabete, mentre il restante 10% è dovuto principalmente al DM I e al diabete gestazionale. L'obesità è considerata la causa primaria nelle persone che sono geneticamente predisposte alla malattia. I casi di DM II sono aumentati notevolmente dal 1960 in parallelo con l'aumento dell'obesità. Nel 2010 sono state stimate circa 285 milioni di persone affette da tale malattia rispetto ai 30 milioni nel 1985 [1]. Studi epidemiologici suggeriscono che le persone affette dal DM II presentano un rischio significativamente maggiore per l'insorgenza di molti tipi di tumori, come il cancro del pancreas, della mammella e dell'endometrio [2, 3].

Il pioglitazone appartiene a una classe di farmaci ipoglicemizzanti, i tiazolidinedioni (TZD), che agiscono legandosi al recettore *Peroxisome proliferator-activated gamma* (PPAR $\gamma$ ) influenzando così la sensibilità all'insulina dei tessuti periferici. Tale farmaco modula la trascrizione dei geni insulino-sensibili coinvolti nel controllo del metabolismo del glucosio e dei lipidi nel muscolo, nel tessuto adiposo e nel fegato, riducendo così la resistenza all'insulina in tali tessuti. Il pioglitazone è stato approvato negli Stati Uniti nel 1999 e in Europa nel 2000 come agente antidiabetico orale, indicato come terapia di seconda o terza linea per il trattamento di pazienti affetti da DM II. In monoterapia è generalmente somministrato in pazienti adulti non adeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico, per i quali la metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza. In duplice terapia è solitamente assunto in associazione con metformina, in pazienti adulti con insufficiente controllo glicemico nonostante la massima dose tollerata in monoterapia, o con sulfanilurea solo in pazienti adulti con insufficiente controllo glicemico nonostante la massima dose di sulfanilurea. Infine, il pioglitazone può essere usato come triplice terapia orale in combinazione con metformina e sulfanilurea in pazienti adulti con insufficiente controllo glicemico. È anche indicato in combinazione con insulina negli adulti affetti da DM II che non raggiungono un sufficiente controllo glicemico con la sola insulina. Inoltre, a differenza della metformina, il pioglitazone può essere utilizzato in pazienti con insufficienza renale (anche se la ritenzione dei liquidi è un potenziale effetto negativo), mentre è controindicato nei pazienti con malattia epatica o con insufficienza cardiaca congestizia non trattata o instabile.

Il cancro della vescica è uno dei più frequenti tumori maligni del tratto urinario; nel mondo rappresenta il sesto e il decimo tumore maligno più comune negli uomini e nelle donne, rispettivamente [4]. I fattori di rischio per questo tipo di tumore sono l'età avanzata, il sesso maschile, il fumo, l'esposizione professionale e ambientale e le malattie del tratto urinario [5]. Fin dalla sua prima approvazione, un potenziale legame tra pioglitazone e cancro della vescica è stato oggetto di dibattito. I tiazolidinedioni, ligandi del PPAR $\gamma$ , mostrano effetti biologici complessi e non c'è un chiaro meccanismo che colleghi questi agenti al cancro della vescica. Infatti, i ligandi del PPAR $\gamma$ , in sistemi di colture cellulari in vitro, hanno mostrato un ruolo inibitorio sulla crescita, promuovendone il differenziamento; tali risultati non suggeriscono un aumento del rischio di cancro [6]. Al contrario, esperimenti di laboratorio in vivo, hanno dimostrato che ratti esposti a composti ligandi del recettore del PPAR $\gamma$  sviluppano tumori della vescica [7]. Tuttavia, solo nel settembre 2010 la FDA ha emesso un'allerta sul potenziale rapporto tra insorgenza del cancro alla vescica e assunzione di pioglitazone a dosi elevate per lunghi periodi [8].

Anche se questo argomento è ancora controverso, oggi ci sono alcune evidenze che supportano tale associazione. Nel mese di aprile 2011, Piccini e colleghi, utilizzando il database di segnalazione di eventi avversi della FDA (FAERS), hanno evidenziato un significativo rischio di cancro alla vescica associato all'assunzione di pioglitazone [9]. Nel luglio 2011, l'EMA ha emanato nuove controindicazioni e avvertenze per il pioglitazone al fine di ridurre tale rischio: infatti anche se il rapporto rischio-beneficio è stato ritenuto favorevole, sono state introdotte alcune restrizioni sulla prescrizione [10]. Nello stesso periodo, anche uno studio di coorte francese ha suggerito un'associazione tra pioglitazone e cancro della vescica [11]; a seguito di questi risultati, nel giugno 2011 la Francia ha deciso di ritirare il farmaco, mentre le Agenzie di Germania e Lussemburgo hanno raccomandato ai medici di non iniziare nuovi trattamenti con il

pioglitazone. Successivamente, FDA e *Health Canada* hanno aggiunto nuove restrizioni sull'assunzione di pioglitazone a causa del possibile incremento del rischio di cancro della vescica [12, 13].

In seguito sono state condotte diverse meta-analisi di studi clinici randomizzati per avere una migliore comprensione di tale rischio, ed anche in questo caso i risultati riportati sono contraddittori [14, 15].

L'obiettivo del presente studio è stato di analizzare il profilo di sicurezza del pioglitazone attraverso la consultazione del database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) con specifico riferimento alle segnalazioni di cancro della vescica.

## Metodi

Sono state analizzate le segnalazioni spontanee registrate nel database RNF. Tale database raccoglie i dati provenienti da tutte le regioni italiane. All'interno di questo sistema sono state selezionate tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse relative al pioglitazone, al fine di analizzarne il profilo di distribuzione secondo la classificazione sistemico-organica (SOC). In particolare, sono stati analizzati il pioglitazone e le associazioni pioglitazone/metformina e pioglitazone/glimepiride. Successivamente sono state studiate nel dettaglio le segnalazioni di pazienti che hanno sviluppato il cancro della vescica in seguito all'assunzione del farmaco.

Una sospetta reazione avversa è considerata grave se determina la morte del paziente, ne mette in pericolo la vita, richiede ospedalizzazione (o un prolungamento della medesima), provoca invalidità permanente, una malformazione congenita, ovvero una condizione clinicamente rilevante ed infine se l'evento avverso è compreso in uno specifico elenco definito IME List (*Important Medical Event*) contenente più di 7000 termini aggregati secondo la classificazione SOC. Il Centro regionale di Farmacovigilanza della Regione competente per territorio ha effettuato la valutazione del nesso di causalità mediante l'uso dell'algoritmo di Naranjo per tutte le reazioni gravi.

Inoltre, per una migliore comprensione del problema, sono stati consultati altri due database di ADR: il Lareb (*Netherlands Pharmacovigilance Centre*), e l'inglese MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*). Il primo raccoglie tutte le reazioni avverse relative a farmaci e vaccini nei Paesi Bassi, il secondo tutte le sospette reazioni avverse che sono state segnalate dagli operatori sanitari, dai consumatori e dalle aziende farmaceutiche nel Regno Unito tramite il sistema della Yellow Card. Da entrambi i database, sono state nuovamente analizzate tutte le segnalazioni relative al pioglitazone, secondo la classificazione SOC.

Infine, sono stati analizzati i dati contenuti in EudraVigilance, i cui rapporti on line si riferiscono a tutte le sospette ADR riguardanti prodotti medicinali registrati con procedura centralizzata nell'Area Economica Europea (AEE).

## Risultati

Al dicembre 2013, nella RNF sono state registrate 226 segnalazioni spontanee di sospette ADR attribuite al pioglitazone, che hanno dato luogo a 392 diverse reazioni. Di queste, 109 sono state indicate come gravi, 266 come non gravi, 1 ha portato alla morte del paziente e 16 non sono state classificate (**Tabella 1**). Il 53,1% di tutte le sospette ADR si riferisce a soggetti di sesso femminile, mentre il 45,6% dei soggetti presenta un'età compresa tra i 18 e i 64 anni (**Tabella 2**).

La distribuzione delle singole patologie, secondo la classificazione SOC, mostra che le segnalazioni spontanee riguardano prevalentemente il sistema gastrointestinale, il cuore, il metabolismo, il sistema nervoso e i disturbi generali (**Figura 1**).

Sebbene meno comuni rispetto ai precedenti, le neoplasie sono ben rappresentate con 15 eventi così classificati dai segnalatori: 2 casi di adenocarcinoma, 1 caso di lipoma, 1 caso di adenocarcinoma con recidiva, 1 caso di adenocarcinoma della vescica di stadio non specificato, 4 casi di cancro della vescica, 3 casi di carcinoma della vescica a cellule transizionali, 1 caso di carcinoma della vescica a cellule transizionali al terzo stadio e 2 casi di tumore della vescica.

Sono stati analizzati in dettaglio i 12 casi di cancro della vescica. Questi pazienti, 10 maschi e 2 femmine, di età compresa tra 63 e 80 anni, in terapia con pioglitazone a

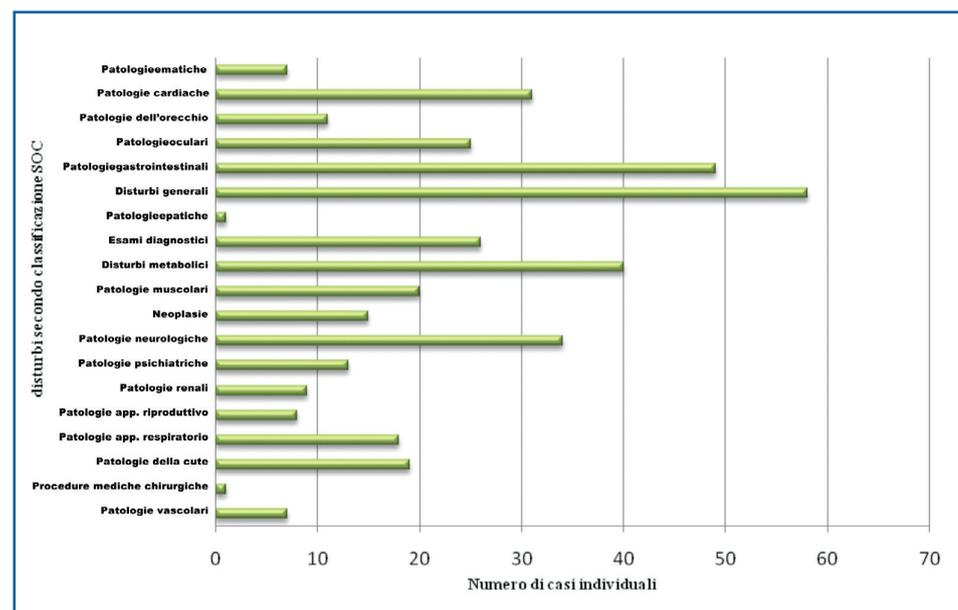
**Tabella 1** Classificazione delle ADR attribuite al pioglitazone nella RNF fino a dicembre 2013 (P=pioglitazone, M=metformina, G=glimepiride)

Farmaco	Morte	Grave	Non Grave	Non indicata
P	1	63	170	13
P/M	0	46	95	3
P/G	0	0	1	0
Totale	1	109	266	16

**Tabella 2.** Segnalazioni di ADR attribuite al pioglitazone nella RNF fino a dicembre 2013 suddivise per sesso ed età.

Età	Femmine	Maschi	Totale	%
18-64 anni	51	52	103	45,6%
≥65 anni	69	54	123	54,4%

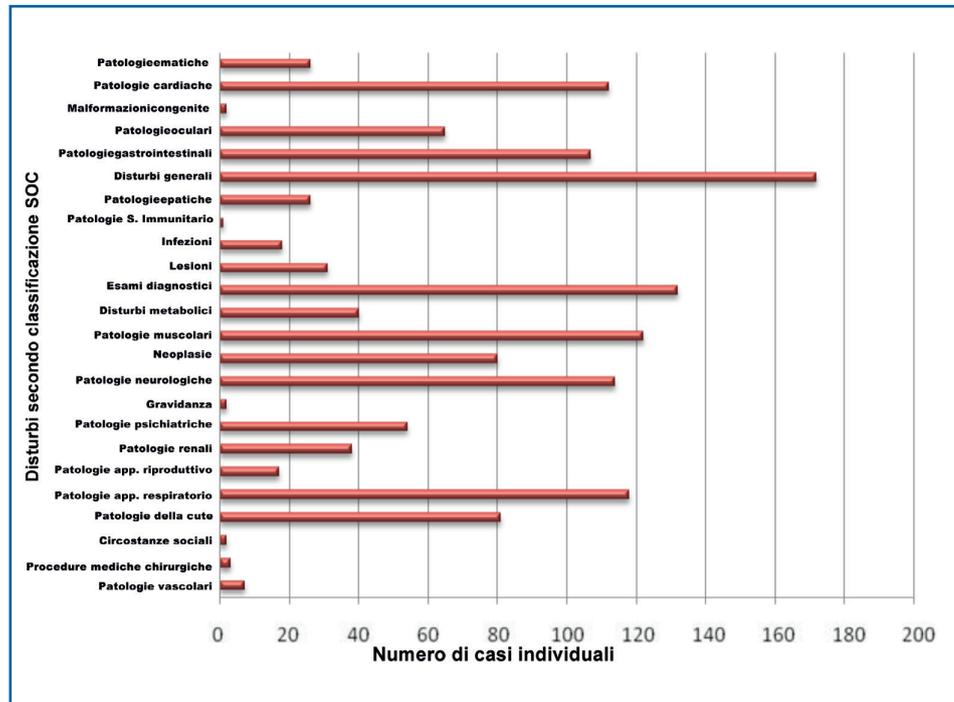
**Figura 1**  
ADR attribuite al pioglitazone  
nella banca dati RNF  
fino a dicembre 2013  
secondo la classificazione  
SOC



dosi giornaliere tra 15 e 60 mg, erano in monoterapia (4 casi), in trattamento con l'associazione pioglitazone/metformina (6 casi) o con metformina/sulfonamidi (2 casi). I pazienti sono stati trattati per un periodo variabile tra 7 mesi e 10 anni: in particolare, la metà dei pazienti sono stati esposti al farmaco per più di 2 anni. Cinque pazienti sono stati trattati chirurgicamente, 3 sono stati sottoposti a resezione transuretrale della vescica (TURB), 1 a cauterizzazione delle lesioni, 1 a resezione endoscopica seguita da chemioterapia con instillazioni vescicali, un paziente era in attesa di intervento chirurgico, mentre nessuna informazione è disponibile per l'ultimo. Per tali segnalazioni, è stata effettuata la valutazione del nesso di causalità secondo l'algoritmo di Naranjo: il 50% delle ADR sono state classificate come possibili, e il 50% come probabili.

In 6 segnalazioni sono state riportate ulteriori informazioni circa l'anamnesi dei pazienti: prostatectomia e calcoli renali in un caso; resezione transuretrale della prostata (TURP) per tumore in un secondo soggetto, ipertensione arteriosa, infezioni del tratto urinario e fumo di sigaretta (15/die) nel terzo, iperplasia prostatica benigna, fumo di sigaretta e cancro delle corde vocali nel quarto, precedente abitudine al fumo nel quinto caso e precedente cancro della vescica nell'ultimo. Al novembre 2013, sono state inserite nella banca dati MHRA 712 segnalazioni spontanee di sospette ADR, per un totale di 1.419 reazioni avverse, di cui 11 con esito fatale. Come mostrato in **Figura 2**, la distribuzione delle patologie secondo la classificazione SOC evidenzia come le neoplasie siano collocate nella parte più rappresentativa degli eventi avversi, insieme a disturbi generali, cardiaci, gastrointestinali e neurologici.

**Figura 2**  
ADR attribuite al pioglitazone  
nella banca dati MHRA  
fino a novembre 2013  
e suddivisi per classificazione  
SOC



Tra tutte le neoplasie (79 casi), quelle maligne della vescica sono le più segnalate con 53 casi, seguite da 4 casi a carico del tratto urinario e da altrettanti di tumore del tratto urinario con malignità non specificata. Le neoplasie vescicali maligne sono state segnalate come segue: 32 tumori della vescica, 15 carcinomi a cellule transizionali recidivanti, ed uno per ciascuna delle seguenti classi: adenocarcinoma della vescica di stadio non specificato, cancro della vescica ricorrente, cancro della vescica al primo stadio, carcinoma della vescica a cellule transizionali ricorrente, carcinoma della vescica a cellule transizionali al primo stadio e carcinoma della vescica a cellule transizionali al terzo stadio (**Tabella 3**).

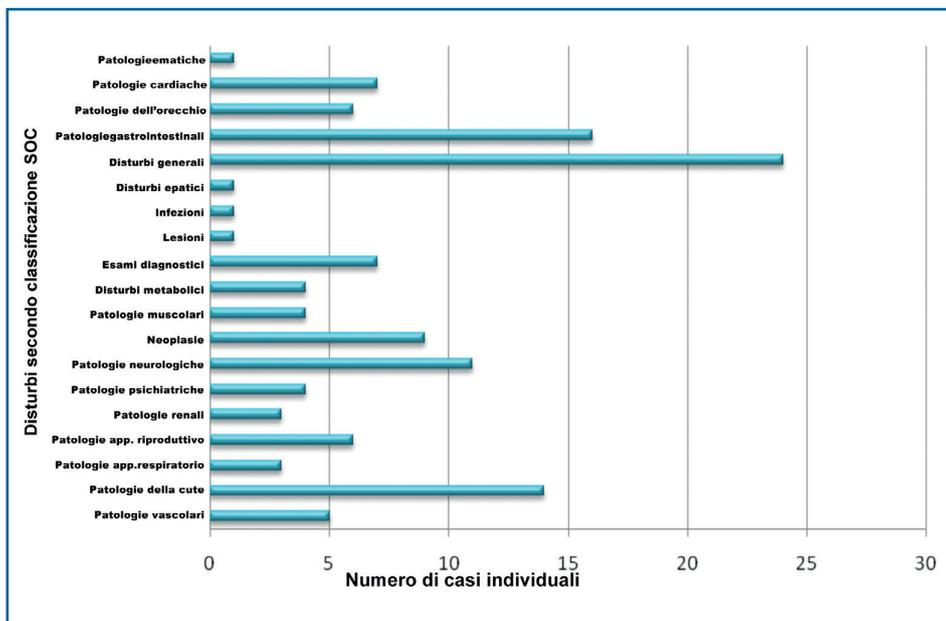
Nello stesso periodo, nella banca dati olandese Lareb sono state segnalate 127 sospette reazioni avverse relative al pioglitazone. Ancora una volta, le segnalazioni di neoplasie sono tra le più rappresentate (**Figura 3**). Di queste, 7 si riferiscono a cancro della vescica: 4 maschi e 3 femmine, di età compresa tra 51 e 60 anni in 2 casi, tra 61 e 70 anni in 4 casi e di età superiore a 80 anni nel rimanente. Due segnalazioni si riferiscono a cancro dell'uretere: entrambe riguardano pazienti di sesso femminile e di età compresa tra 61 e 70 anni.

Tutte le reazioni sono state considerate gravi, mentre, per quanto riguarda l'esito della

**Tabella 3** Neoplasie correlate al pioglitazone nella banca dati MHRA

Neoplasie	Numero di ADR
<i>Neoplasie maligne della vescica</i>	
Adenocarcinoma alla vescica con stadio non specificato	32
Cancro della vescica	1
Recidiva di cancro della vescica	1
Cancro della vescica stadio I, con tumore in situ	15
Carcinoma della vescica a cellule transizionali	1
Recidiva di carcinoma della vescica a cellule transizionali	1
Carcinoma della vescica a cellule transizionali Stadio I	1
Carcinoma della vescica a cellule transizionali Stadio III	1
<i>Neoplasie maligne del tratto urinario</i>	
Carcinoma a cellule transizionali	4
<i>Neoplasie del tratto urinario a malignità non specificata</i>	
Neoplasie della vescica	4

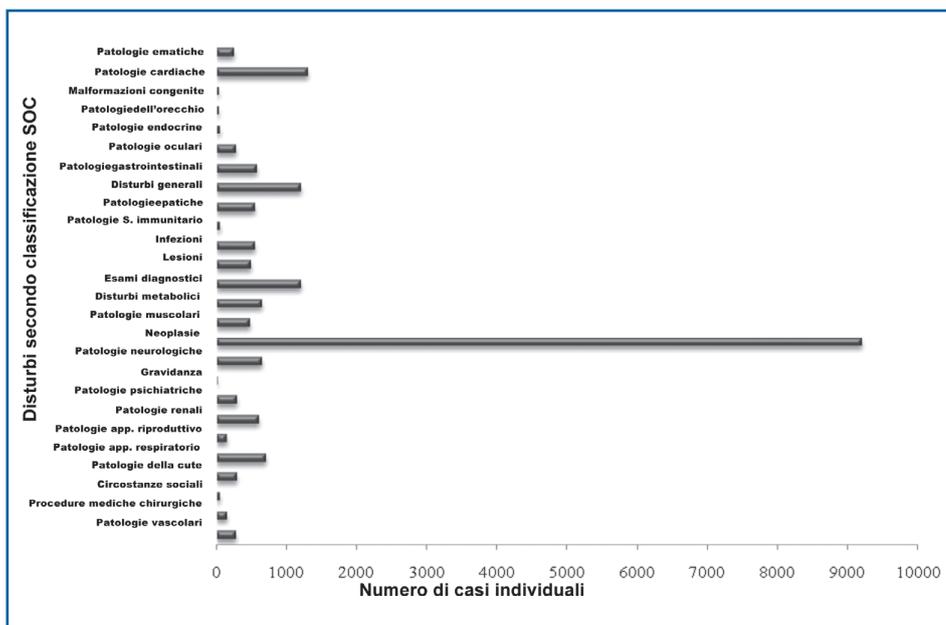
**Figura 3**  
ADR attribuite al pioglitazone  
nella banca dati Lareb



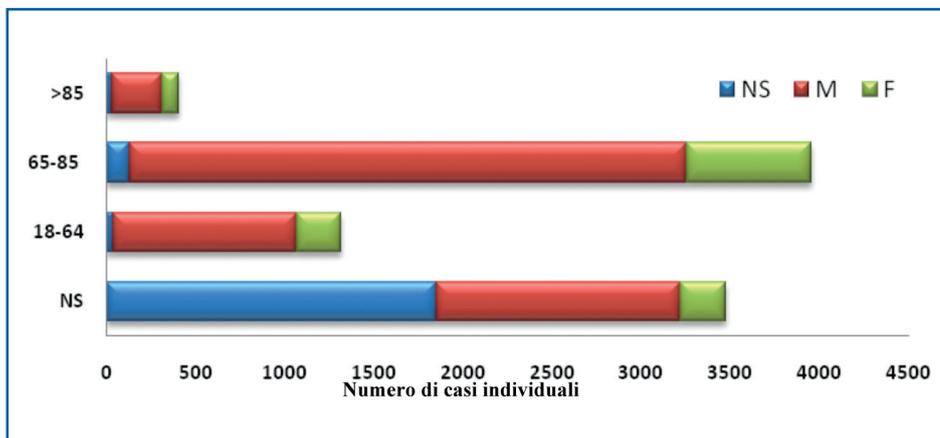
reazione, in 2 casi l'esito non è disponibile, 2 pazienti non si erano ancora ristabiliti e i restanti 3 si erano ristabiliti ma con postumi. Per quanto riguarda i 2 casi di cancro dell'uretere, l'esito non è conosciuto.

Al dicembre 2013, nel database di EudraVigilance sono state registrate 12.973 segnalazioni relative al pioglitazone. Di queste, 5.641 (43,5%) si riferiscono alla fascia di età 65-85 anni, 2.666 (20,6%) a quella 18-65 anni, 508 (3,9%) a soggetti con più di 85 anni e 4.137 (31,9%) a pazienti di età non specificata. Inoltre, 7.646 (58,9%) casi si riferiscono a soggetti di sesso maschile, 3.077 (23,7%) di sesso femminile e per 2.250 casi (17,3%) il genere non è riportato. Infine, per quanto riguarda i singoli casi distinti per origine geografica, 951 (7,3%) provengono da Paesi dell'AEE, 12.013 (92,6%) da Paesi all'esterno dell'AEE e 9 (0,1%) hanno una provenienza non specificata. La **Figura 4** mostra la distribuzione delle diverse patologie secondo la classificazione SOC.

**Figura 4**  
ADR attribuite al pioglitazone  
in EudraVigilance



**Figura 5**  
Carcinomi della vescica attribuiti al pioglitazone in EudraVigilance, suddivisi per genere ed età (NS=non specificato)



**Tabella 4** Spesa sanitaria nazionale nel 2012 per farmaci antidiabetici in Italia

Farmaco antidiabetico	Spesa totale (in milioni di euro)
Insuline e analoghi	307,1
Metformina	76,6
Altri ipoglicemizzanti orali	71,7
Farmaci incretino-mimetici da soli o in combinazione	48,8
Repaglinide	31,6
Pioglitazone solo o in combinazione	26,5

**Tabella 5** Consumo di farmaci antidiabetici espressi in DDD/1000 ab die: confronto 2004-2012

Farmaco antidiabetico	Consumo (in DDD/1000 ab die)								
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Insuline e analoghi	9,4	9,7	10,3	10,2	10,4	10,5	10,4	10,1	10,1
Metformina	6,8	8,3	10,1	11,5	13,2	14,8	16,5	18,0	18,7
Altri ipoglicemizzanti orali	29,2	28,6	28,3	26,8	25,4	23,8	22,4	20,9	19,0
Farmaci incretino-mimetici da soli o in combinazione	-	-	-	-	0,1	0,3	0,4	0,7	0,9
Repaglinide	1,3	1,6	2,0	2,5	2,9	3,3	3,5	3,8	3,9
Pioglitazone solo o in combinazione	<0,05	0,1	0,4	0,6	1,1	1,3	1,3	0,8	0,6

Le neoplasie, benigne o maligne, sono la classe notevolmente più rappresentata con più di 9.000 casi. Sorprendentemente, la maggior parte di esse riguarda il cancro della vescica, con 3.949 casi tra i soggetti nella fascia di età 65-84 anni, 1.314 in quella 18-64 anni, 400 tra i soggetti con più di 85 anni e 3.471 casi di età non specificata. Inoltre, come mostrato in **Figura 5**, i soggetti sono prevalentemente di sesso maschile. È interessante notare che la maggior parte delle segnalazioni non provengono da operatori sanitari.

Infine, come illustrato nelle **Tabelle 4 e 5**, è stato consultato il rapporto dell'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OSMED) del 2012 per valutare la spesa sanitaria totale per questi farmaci in Italia nel 2012 ed effettuare il confronto dei consumi registrati negli anni 2004-2012.

## Discussione

Nella RNF la distribuzione dei casi delle singole patologie riguarda soprattutto i disturbi generali, le malattie gastrointestinali, del metabolismo, del sistema nervoso e quelle cardiache. Sebbene non tra le principali reazioni avverse riportate, le neoplasie riguardano il 3,8% di tutti gli eventi avversi registrati, e in particolare, il 3,1% di tutte le sospette ADR sono rappresentate da neoplasie del tratto urinario. Inoltre il 53,1% si riferisce a soggetti di sesso femminile e il 54,4% si riferisce a soggetti con più di

65 anni. Queste proporzioni differiscono per i 12 casi segnalati di tumori del tratto urinario in quanto 10 sono maschi e 2 femmine e l'età è compresa tra 63 e 80 anni. Del resto, è noto che l'incidenza del cancro della vescica è circa 4 volte superiore negli uomini rispetto alle donne negli Stati Uniti ed una analoga disparità esiste anche in altri Paesi [16]. La causa è probabilmente da attribuire alla diversa influenza degli androgeni e degli estrogeni sul metabolismo epatico e quindi sulla diversa produzione di metaboliti dannosi per la vescica. Per quanto riguarda l'età, è parimenti noto che l'insorgenza del cancro della vescica è maggiore in età avanzata.

La cosa più interessante di questi dati è che la grande maggioranza delle neoplasie riportate riguarda il cancro della vescica (12 su 15). Questi pazienti sono stati trattati con pioglitazone in monoterapia o in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti per un periodo di tempo compreso tra 7 mesi e 10 anni. In particolare, la metà di loro hanno assunto pioglitazone per più di due anni, confermando ciò che è noto in letteratura ovvero che la lunga esposizione al farmaco aumenta il rischio di cancro della vescica [17]. Chiaramente, la prima azione intrapresa ha comportato la sospensione del trattamento, seguita dal trattamento chirurgico. Infatti, tutti i pazienti erano stati sottoposti ad intervento o erano in attesa di effettuarlo.

Anche nei database britannico e olandese è stata registrata una notevole percentuale di neoplasie del tratto urinario. Nella banca dati MHRA il 5,6% di tutte le ADR associate al pioglitazone consiste in neoplasie e il 4,3% sono classificate come cancro della vescica e del tratto urinario. Le neoplasie sono collocate, secondo la classificazione SOC, nella metà più rappresentativa degli eventi avversi e di queste, la maggior parte sono rappresentate da cancro del tratto urinario. Nella banca dati Lareb l'8,7% di tutte le sospette ADR è rappresentato da tumore e il 7,1% da cancro della vescica e dell'uretere. Anche in questo caso, secondo la classificazione SOC, le neoplasie sono tra le ADR più rappresentate.

Pertanto, i dati presenti nel database della RNF e negli altri due database considerati, sembrano supportare l'ipotesi, pure controversa, di una possibile associazione tra l'assunzione di pioglitazone e l'aumento del rischio di cancro della vescica.

Infine, per avere una visione più ampia, è stato consultato il database EudraVigilance. Inaspettatamente, le neoplasie sono di gran lunga la classe più rappresentata tra le reazioni avverse correlate a pioglitazone, con più di 9.000 casi su 12.973 totali. Inoltre, la maggior parte di esse si riferisce al cancro della vescica. L'alta percentuale dei casi di cancro del tratto urinario, nonché la sovrarappresentazione dei maschi rispetto alle femmine, non ci sorprende, dal momento che lo stesso dato è riscontrabile nelle medesime proporzioni negli altri database. Ciò che sorprende invece è il numero particolarmente elevato di tumori segnalati come sospetta reazione avversa. La spiegazione è da ricercarsi nelle fonti dei rapporti di EudraVigilance: questo database raccoglie tutte le sospette ADR riguardanti medicinali registrati con procedura centralizzata nell'AEE. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tali farmaci sono tenuti a trasmettere a EudraVigilance tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse inattese che si sono verificate, anche in Paesi non appartenenti all'AEE. Infatti, la maggior parte di queste segnalazioni proviene da Paesi al di fuori dell'AEE, probabilmente dagli Stati Uniti, e la maggior parte di essi non è stata effettuata dagli operatori sanitari. Questa circostanza spiega la discrepanza tra i dati ottenuti dalle banche dati europee rispetto ad EudraVigilance.

Il pioglitazone è uno dei farmaci utilizzati per il trattamento del DM II, ma come dimostrano i dati OsMED, è il farmaco anti-diabetico che attualmente pesa meno sui costi sanitari in quanto tra i meno utilizzati. È stato analizzato l'andamento dei consumi di pioglitazone negli anni 2004-2012, riscontrando un forte calo dei consumi dopo il 2010, a confronto con gli altri farmaci antidiabetici. Questo calo era prevedibile a seguito degli avvertimenti emessi da FDA nel 2010 e da EMA nel 2011 ed alle azioni intraprese successivamente da alcuni Paesi come la Francia e la Germania, che hanno deciso di ritirare il farmaco o di sospendere l'avvio di nuove terapie.

Come sopra esposto, negli ultimi anni, numerosi studi sono stati eseguiti per analizzare l'associazione tra pioglitazone e cancro alla vescica. Nello studio clinico PROactive, che indagava il ruolo di tale farmaco nella prevenzione secondaria degli eventi macrovascolari nei pazienti con DM II, l'incidenza di cancro alla vescica era risultata più alta

tra i pazienti trattati con pioglitazone rispetto a placebo (14 vs 6), ma questi dati non raggiungevano la significatività statistica [18]. In seguito, si evidenziò che un caso tra quelli trattati con placebo era affetto da neoplasia benigna: l'esclusione di tale caso consentì pertanto il raggiungimento della significatività statistica [19].

Successivamente, sono stati disegnati alcuni studi osservazionali per approfondire questa associazione. L'analisi intermedia, a 5 anni dall'inizio, di uno studio di coorte longitudinale della durata di 10 anni, non ha riscontrato un aumento globale del rischio, con un *hazard ratio* (HR) di 1,2 (IC 95% 0,9-1,5), ma ha evidenziato un modesto aumento del rischio dopo due anni di esposizione [17].

Il secondo, uno studio di coorte, ha invece confermato la presenza dell'associazione farmaco-evento, ma con dati che raggiungono a malapena il livello di significatività (HR 1,22; IC 95% 1,05-1,43), anche se rafforzato dai risultati ottenuti dopo due anni di utilizzo (HR 1,34; IC 95% 1,04-1,79) [11].

Il terzo, uno studio caso controllo, non ha associato l'esposizione al pioglitazone a un aumento del rischio di cancro della vescica, con un odds ratio (OR) di 0,95 (IC 95% 0,7-1,29), anche se gli autori hanno concluso che il rischio non può essere completamente escluso dopo il terzo anno di utilizzo (OR 1,56, IC 95% 0,51-4,47) [20].

Il quarto, uno studio caso controllo, ha evidenziato un aumento del 30% dell'incidenza di cancro della vescica nei pazienti trattati con pioglitazone, dati risultati non statisticamente significativi. In realtà, questi risultati non sono affidabili a causa del limitato numero di pazienti affetti da cancro della vescica arruolati; infatti, per raggiungere una significatività statistica, il numero di pazienti sarebbe dovuto essere più che doppio [21].

Successivamente, sono stati condotti due studi utilizzando quasi la stessa popolazione, ovvero il database di ricerca dei medici di medicina generale inglese (*UK General Practice Research Database*), ma con due disegni differenti. Sorprendentemente, questi due studi hanno portato a conclusioni opposte: lo studio retrospettivo di coorte effettuato da Azoulay e colleghi tra il 1988 e il 2009 ha dimostrato che il pioglitazone è associato a un aumentato rischio di cancro della vescica dopo un'esposizione di 24 mesi, con *rate ratio* (RR) di 1,99 (IC 95% 1,14-3,45) [22]. Per contro, lo studio di coorte condotto da Wei e collaboratori sulla medesima popolazione, tra il 2001 e il 2010, ha evidenziato un lieve aumento del rischio, ma non significativo (HR 1,16; IC 95% 0,83-1,62) [23].

Negli ultimi anni, sono state effettuate alcune meta-analisi per cercare di far luce su questa situazione. Colmers e collaboratori hanno analizzato 4 studi randomizzati, 5 studi di coorte e 1 studio caso-controllo, e hanno evidenziato una associazione significativa tra pioglitazone e cancro della vescica con un RR di 1,22 (IC 95% 1,07-1,39) [14]. Un'altra meta-analisi di 22 trial clinici randomizzati è stata effettuata da Monami e collaboratori; essa ha dimostrato che i TZD non sono associati a un incremento del rischio di neoplasie, considerate globalmente, anche se un'ulteriore analisi del sottogruppo specifico del cancro della vescica, basata su dati provenienti da quattro studi clinici, ha mostrato un aumento del rischio di 2,05 volte, dato tuttavia non statisticamente significativo (IC 95% 0,84-5,02) [15].

Infine, lo studio di coorte condotto da Bazelier sui registri sanitari nazionali danesi suggerisce che l'associazione di cui sopra è stata probabilmente inquinata dall'aumento intrinseco del rischio di neoplasia correlato al diabete mellito stesso [24]. Come accennato nell'introduzione, i soggetti con DM sono significativamente più a rischio per molti tipi di tumori rispetto alla popolazione non affetta da tale patologia, ma la valutazione dell'associazione tra DM e un incremento del rischio di cancro alla vescica ha mostrato risultati conflittuali negli anni 2000 e una serie di studi riguardanti tale associazione ha fornito dati inconsistenti [25-27]. Recentemente, due diverse meta-analisi di studi di coorte suggeriscono che rispetto ai soggetti non diabetici, i diabetici presentano un rischio aumentato di cancro della vescica [28, 29]. L'ipotesi più concreta suggerisce che tale associazione sia il risultato dell'iperinsulinemia riscontrabile nel DM II che stimola i recettori dell'insulina sulle cellule neoplastiche, promuovendo la crescita del cancro [1].

Recentemente, è stata effettuata un'analisi ad interim di 5 anni, di un studio osservazionale di follow-up di 10 anni, al quale studio erano ammessi tutti i pazienti che ave-

vano completato lo studio PROactive. Durante il follow-up dello studio i pazienti hanno ricevuto normale assistenza dai loro medici curanti, senza alcun trattamento specifico [30]. Tale analisi ha dimostrato che il miglioramento degli esiti macrovascolari ottenuto con pioglitazone era vanificato in assenza del farmaco e che lo sbilanciamento dello sviluppo di cancro della vescica rilevato durante il periodo di studio in doppio cieco non persisteva durante lo studio di follow-up.

Come si evince dalla discussione, l'argomento è tutt'oggi controverso ed ulteriori studi sono necessari per chiarire questo punto. Due meccanismi di azione sono stati ipotizzati per l'induzione di tumori della vescica nel ratto da parte di agonisti del recettore del PPAR $\gamma$ . Il primo contempla l'ipotesi di un'interazione diretta tra agonisti e recettore, con conseguente induzione del cancro. Anche se questa ipotesi non è stata completamente esclusa, ci sono alcuni argomenti contro di essa, prima tra tutte l'osservazione che il recettore del PPAR $\gamma$  è espresso allo stesso modo sia nell'urotelio del ratto che del topo, ma i suoi agonisti inducono cancro alla vescica solo nel ratto [31]. Il secondo suggerisce che gli agonisti del PPAR $\gamma$  modifichino la composizione delle urine, producendo solidi urinari citotossici per l'urotelio, portando alla proliferazione cellulare e al tumore [32].

In conclusione, i dati raccolti dalla letteratura, dalla RNF e dalle altre banche dati consultate sembrano suggerire che l'aumento del rischio di cancro alla vescica associato a pioglitazone sia concreto, ma l'entità di questo rischio assoluto sia relativamente bassa. Tuttavia, il rapporto rischio-beneficio è ancora difficile da valutare e sono necessari ulteriori studi con follow-up più lunghi per poter giungere a conclusioni definitive. Inoltre dovrebbero essere considerati alcuni fattori di confondimento come l'intrinseco aumento del rischio di cancro alla vescica nei pazienti diabetici.

È quindi importante sottolineare la necessità di ulteriori ricerche epidemiologiche e sperimentali al fine di approfondire ulteriormente l'associazione tra pioglitazone e rischio di cancro alla vescica e la necessità di un ruolo crescente delle Autorità sanitarie e delle organizzazioni accademiche per la futura gestione di tale rischio.

## Bibliografia

- [1] Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nature Medicine*. 2006; 12:75–80.
- [2] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010; 33:1674-85.
- [3] Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol*. 2010; 47:87-95.
- [4] Parkin MD, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55:74-108.
- [5] Kakehi Y, Horao Y, Kim W-J, et al. Bladder cancer working group report. *Jpn J clinoncol*. 2010; 40:i57-64.
- [6] Vareley CL, Stahlschmidt J. Effects of PPAR agonists on proliferation and differentiation in human urothelium. *Exp Toxicol Pathol*. 2008; 60:435-441.
- [7] El-Hage J. international Atherosclerosis Society Symposium on PPAR. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists: Carcinogenicity Findings and Regulatory Recommendations. Monte Carlo 2005.
- [8] Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. Disponibile al sito <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [9] Piccinni C, Motola D, Marchesini G, et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care*. 2011; 34:1369-71.
- [10] Questions and answers on the review of pioglitazone-containing medicines (Actos, Glustin, Competact, Glubrava and Tandemact). European Medicines Agency. 2011. Disponibile al sito [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2011/07/WC500109179.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/07/WC500109179.pdf)
- [11] Caisse nationale de l'assurance maladie. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. 2011. Disponibile al sito [www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf)
- [12] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer. FDA Drug Safety Communication. 2011. Disponibile al sito [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm). Ultimo accesso luglio 2014.
- [13] Health Canada. Health Canada reviewing diabetes drug pioglitazone (Actos) and potential risk of bladder cancer. Health Canada. 2011. Disponibile al sito <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2011/13617a-eng.php>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [14] Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2012; 38:475-84.
- [15] Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Thiazolidinediones and cancer: results of a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol*. 2014; 51:91-101.
- [16] Understanding the gender disparity in bladder cancer risk: the impact of sex hormones and liver on bladder susceptibility to carcinogens. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2013; 31:287-304.
- [17] Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011; 34:916-22.
- [18] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspectivepioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1279-89.

- [19] Dormandy J, Bhattacharya M, VanTroostenburg de Bruyn AR. Safety and tollerability of pioglitazone in high risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf.* 2009; 32:187-202.
- [20] Chang CH, Lin JW, Wu LC et al. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology.* 2011; 55:1462-72.
- [21] Tseng CH. Pioglitazone and bladder cancer: a population-based study of Taiwanese. *Diabetes Care.* 2012; 35:278-80.
- [22] Azoulay L, Yin H, Fillion KB et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ.* 2012; 344:e3645.
- [23] Wei L, MacDonald TM, Mackenzie IS. Pioglitazone and bladder cancer: a propensity score matched cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75:254-9.
- [24] Bazelier MT, de Vries F, Vestergaard P, Leufkens HG, De Bruin ML. Use of thiazolidinediones and risk of bladder cancer: disease or drugs? *Curr Drug Saf.* 2013; 8:364-70.
- [25] Larsson SC, Orsini N, Brismar K, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2006; 49:2819-2823.
- [26] Chung H. Diabetes and risk of death from cancer of the prostate, kidney, and urinary bladder. *Urology.* 2009; 74: S36-S37.
- [27] Tseng CH. Diabetes and risk of bladder cancer: a study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia.* 2011; 54:2009-2015.
- [28] Zhu Z, Zhang X, Shen Z, et al. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2013; 8:e56662.
- [29] Yang XQ, Xu C, Sun Y et al. Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14:2583-9.
- [30] Erdmann E, Song E, Spanheimer R, et al. Observational follow-up of the PROactive study: a 6-year update. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16:63-74.
- [31] Cohen SM. Effects of PPARgamma and combined agonists on the urinary tract of rats and other species. *Toxicol Sci.* 2005; 87:322-327.
- [32] Suzuki S, Arnold LL, Pennington KL, et al. Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat. *Toxicol Sci.* 2010; 113:349-357.