



BOLLETTINO D'INFORMAZIONE DI RITORNO DI FARMACOVIGILANZA

ANNO II-OTTOBRE-2011 S.C. DI FARMACIA

Farmaci ARB e rischio di nuovi tumori: il rapporto beneficio-rischio rimane positivo

La rivalutazione delle evidenze non suggerisce alcun legame con la neoplasia

Il Comitato dell'Agencia Europea dei Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha rivalutato il possibile legame tra l'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB - *angiotensin receptor blockers*) e l'insorgenza di nuove neoplasie ed ha concluso che l'evidenza non supporta alcun aumento del rischio di neoplasia in pazienti che usano questi medicinali.

La rivalutazione era stata formalmente richiesta dall'Agencia Italiana dei Medicinali a seguito della pubblicazione di una metanalisi che mostrava un piccolo aumento del rischio di nuovi casi di neoplasia (in particolare neoplasia polmonare) associati ad ARB quando comparati con placebo ed altri medicinali cardiologici (7,2% versus 6%). Il CHMP ha rivalutato tutti i dati disponibili sul rischio di neoplasie in pazienti che assumevano ARB, inclusa la metanalisi. Il CHMP ha riscontrato che le evidenze della metanalisi erano deboli, rilevando diversi problemi sulla qualità dei dati, in particolare che i pazienti negli studi non erano stati seguiti abbastanza a lungo per stabilire chiaramente un legame tra ARB e neoplasia, mancavano informazioni sul rischio di neoplasia prima dell'inizio del trattamento, e c'era una possibilità di bias di pubblicazione, per cui nell'analisi erano stati inclusi più probabilmente studi che mostravano un maggior legame con la neoplasia.

Il CHMP ha anche rivalutato dati da ampi studi di popolazione e metanalisi più complete che non avevano gli stessi problemi metodologici che aveva la metanalisi originale, e i risultati non mostravano un aumento di rischio di neoplasia associata ad ARB.

Come per tutti i medicinali la sicurezza degli ARB sarà continuamente monitorata dalle Autorità Regolatorie dell'Unione Europea.

Metanalisi di: Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010 Jul;11(7):627-36.

L'Agencia Europea dei Medicinali chiarisce il parere su pioglitazone e rischio di cancro della vescica

Il profilo beneficio-rischio di pioglitazone è confermato se usato come trattamento di seconda e terza linea

Il Comitato per i medicinali per uso umano dell'Agencia Europea dei medicinali (CHMP) ha adottato il parere, rivisto, sui medicinali antidiabetici contenenti pioglitazone e sul rischio di cancro della vescica.

Il Comitato ha confermato il parere espresso in precedenza, introducendo alcuni chiarimenti ai fini della trasparenza e della coerenza: pioglitazone rimane una valida alternativa terapeutica per alcuni pazienti con diabete di tipo 2, quando altri trattamenti non sono stati adeguati o non sono riusciti ad agire adeguatamente.

Le nuove avvertenze e controindicazioni raccomandate nel luglio 2011 restano in vigore.

Il CHMP ha riesaminato il proprio parere sul pioglitazone nel luglio 2011 su richiesta della Commissione in quanto non è riuscito ad ottenere l'approvazione dal Comitato permanente per i medicinali per uso umano.

Tale organo, che è composto dai rappresentanti di tutti gli Stati membri dell'UE, deve essere consultato prima che la Commissione Europea trasformi il parere dell'Agencia in decisioni giuridicamente vincolanti.

Nel luglio 2011 il CHMP ha concluso la revisione su pioglitazone e il rischio di cancro alla vescica. Il Comitato ha rilevato un lieve aumento del rischio di cancro alla vescica.

Tuttavia, poiché il Comitato ritiene che vi sia un numero limitato di pazienti che non possa essere adeguatamente trattato con altre terapie, ha concluso che pioglitazone deve rimanere disponibile come alternativa terapeutica, ma i medici devono accuratamente selezionare i pazienti e monitorare la loro risposta al trattamento.

Con queste precisazioni, il CHMP ricorda ai medici che pioglitazone rimane una valida alternativa di trattamento per alcuni pazienti con diabete di tipo 2, se altri trattamenti non sono stati adeguati o non sono riusciti ad agire adeguatamente.

Il parere aggiornato è stata inviato alla Commissione Europea e dovrebbe essere adottato dal Comitato permanente entro i prossimi due/tre mesi.

L' Agenzia Europea dei Medicinali avvia una nuova revisione sui rischi cardiovascolari dei FANS non selettivi

Il CHMP aggiorna il suo parere del 2006 alla luce delle più recenti evidenze pubblicate

I FANS sono stati oggetto di numerose revisioni europee relativamente alla sicurezza gastrointestinale e cardiovascolare e alla comparsa di gravi reazioni cutanee. Nel 2006, con l'esito dell'ultima revisione sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS non selettivi, il CHMP dell'Agenzia concludeva che il rapporto beneficio/rischio complessivo rimaneva positivo, ma che la possibilità di un lieve aumentato rischio di eventi trombotici, come attacchi di cuore o ictus con i FANS non selettivi non poteva essere escluso. Questo era particolarmente notato quando i FANS venivano utilizzati ad alti dosaggi e per il trattamento a lungo termine. Altri studi epidemiologici erano stati ritenuti necessari per ottenere ulteriori dati pertinenti sugli aspetti di sicurezza dei FANS e quindi l'Agenzia nel 2006 ha raccomandato alla Commissione europea di finanziare uno studio indipendente epidemiologico per approfondire ulteriormente il rischio di tossicità gastrointestinale e cardiovascolare di questi medicinali.

Dal 2006, una serie di nuovi studi sulla sicurezza cardiovascolare dei FANS sono stati pubblicati. Recentemente, sono stati pubblicati i risultati del progetto di ricerca indipendente "Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs" (SOS), finanziato dalla Commissione Europea, nell'ambito del 7° programma quadro, per valutare la sicurezza dei FANS. Il CHMP adesso riesaminerà dettagliatamente i risultati di questa meta-analisi, insieme a tutti gli altri dati clinici disponibili (incluso i dati provenienti da studi clinici ed epidemiologici) e alle segnalazioni sulla sicurezza post-marketing dei FANS non selettivi, per chiarire se è necessario aggiornare il parere emesso nel 2006.

- Il progetto "Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs" (SOS) è coordinato dall'Università Erasmus di Rotterdam
- La revisione europea dei FANS non selettivi è stata condotta nel contesto di una revisione formale, avviata su richiesta dell'Agenzia Inglese (MHRA) ai sensi dell'articolo 5 (3), del Regolamento (CE) n. 726/2004, in data 19 ottobre 2011. La revisione comprende farmaci autorizzati a livello nazionale, come diclofenac, etodolac, ibuprofene, indometacina, ketoprofene, meloxicam, nabumetone, naprossene, nimesulide e piroxicam.

Xigris (drotrecogin alfa attivato) ritiro dal commercio per mancanza di efficacia

Lo studio PROWESS-SHOCK non mostra alcun incremento nella sopravvivenza a 28 giorni in pazienti con shock settico.

L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) è stata informata dalla Eli Lilly del ritiro volontario dal mercato mondiale del medicinale Xigris a seguito dei risultati di mortalità a 28-giorni dello studio PROWESS-SHOCK. Eli Lilly ha anche deciso di sospendere tutti gli studi in corso.

Dopo la revisione annuale del 2007 il CHMP concluse che i risultati iniziali di efficacia dello studio più importante (studio PROWESS) non erano stati confermati negli studi successivi. Il CHMP allora considerò che era necessario un ulteriore approfondimento circa il rapporto rischio/beneficio di Xigris e richiese alla Eli Lilly di condurre un nuovo studio controllato verso placebo per confermare che i benefici di Xigris erano superiori ai suoi rischi in pazienti con shock settico, un'indicazione che è molto vicina, sebbene non identica, alla sepsi severa e alla insufficienza multiorgano. Eli Lilly accettò di condurre il nuovo studio, chiamato PROWESS-SHOCK. I risultati dello studio PROWESS-SHOCK sono adesso disponibili e non hanno raggiunto l'obiettivo primario dello studio, cioè una riduzione statisticamente significativa nella mortalità a 28 giorni da qualsiasi causa in pazienti trattati con Xigris confrontati con un gruppo trattato con placebo. Lo studio non ha riconfermato il raggiungimento dell'obiettivo secondario, la riduzione della mortalità in una popolazione di pazienti con deficit severo di proteina C.

La piccola differenza nella mortalità a 28 giorni nella popolazione complessiva (26.4% nel braccio Xigris versus 24.2% nel braccio placebo; n=1680 pazienti) non è statisticamente significativa. Il rischio di sanguinamento severo, che è il principale evento avverso per questo farmaco, è stato dell' 1.2% nel braccio Xigris e dell' 1.0% nel braccio placebo, suggerendo che non c'è un rischio aumentato.

Questi risultati mettono in discussione il rapporto rischio/beneficio complessivo di Xigris per la popolazione per la quale è indicato (sepsi severa). Eli Lilly ha quindi deciso di ritirare il prodotto dal mercato in tutto il mondo.

A questo punto i medici non dovranno iniziare nuovi trattamenti con Xigris e devono interrompere i trattamenti in corso.

Ricordiamo a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

PER COMUNICARE :

dott. Giuseppe RUGGIERI

dott. Fabio DI BIASE

TEL. 0881/736271-6272

E-MAIL: gruggieri@ospedaliriunitifoggia.it

fdibiase@ospedaliriunitifoggia.it