

Întrebări și răspunsuri asupra evaluării medicamentelor care conțin pioglitazonă (Actos, Glustin, Competact, Glubrava and Tandemact)

Rezultatul unei proceduri desfășurate sub incidența Articolului 20 al Regulamentului (CE) No 726/2004

Agencia Europeana a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) a finalizat o evaluare a medicamentelor care conțin pioglitazonă, în urma temerilor legate de existența unui posibil risc de cancer de vezică urinară. Comitetul EMA pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Medicinal Products for Human Use=CHMP) a concluzionat că, în ciuda unui risc mic de cancer de vezică urinară asociat cu pioglitazona, la o populație limitată de pacienți diabetici de tip 2 beneficiile acesteia continuă să depășească riscurile. Comitetul a făcut recomandări pentru reducerea riscului de cancer de vezică urinară la pacienții care iau aceste medicamente.

Ce este pioglitazona?

Medicamentele care conțin pioglitazonă sunt utilizate în diabetul de tip 2, o boală în care pancreasul nu produce suficientă insulină pentru a controla nivelul glucozei în sânge sau organismul este incapabil să utilizeze în mod eficient insulina. Aceste medicamente sunt disponibile sub formă de comprimate care conțin numai pioglitazonă (Actos sau Glustin) sau de comprimate în care pioglitazona este combinată cu alte medicamente anti-diabetice precum metformin hidroclohid (Competact și Glubrava) și glimepirid (Tandemact).

Pioglitazona aparține clasei 'tiazolidindione'. Aceste substanțe antidiabetice acționează prin atașarea la receptori numiți 'receptori PPAR gamma' din celulele de grăsime, ale mușchilor sau ficatului, făcându-le mai sensibile la insulină, ceea ce înseamnă că organismul utilizează mai bine insulina pe care o produce. În consecință, scade glucoza din sânge, ceea ce ajută la controlul diabetului.

Medicamentele Actos și Glustin au fost autorizate în UE în octombrie 2000, iar medicamentele Competact în iulie 2006, Tandemact în ianuarie 2007 și Glubrava în decembrie 2007. Deținătorul autorizației de punere pe piață pentru aceste medicamente este Takeda.

De ce a fost evaluată pioglitazona?

Problema unui posibil risc de cancer de vezică urinară s-a pus la momentul autorizării pentru punerea pe piață a primelor medicamente care conțin pioglitazonă, în anul 2000. La acel moment, în unele studii preclinice s-au identificat cazuri de cancer de vezică urinară la șobolanii masculi, dar dovezile nu au semnalat niciun risc pentru om.

La momentul autorizării, compania s-a angajat să realizeze un studiu populațional (KPNC)¹ asupra siguranței pioglitazonei pe termen lung. Studiul este încă în desfășurare iar CHMP a evaluat rezultatele preliminare, din care reiese existența unui risc mic de cancer de vezică urinară la pacienții tratați cu pioglitazonă.

Într-un studiu clinic (PROactive) s-au raportat mai multe cazuri de cancer de vezică urinară asociate cu pioglitazonă decât cu placebo, existând un număr mai mare decât anticipat de raportări de cancer de vezică urinară la pacienți care luau pioglitazonă în UE și Statele Unite. CHMP a studiat datele pe măsura apariției acestora și, deși în sine acestea sunt neconcludente, dovezile acumulate indică un semnal de cancer de vezică urinară care justifică o evaluare completă.

CHMP a efectuat aceasta evaluare pentru a stabili dacă, în lumina dovezilor cu privire la cancerul de vezică urinară, autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care conțin pioglitazonă trebuie menținute, modificate prin variație, suspendate sau retrase pe teritoriul UE.

Pe măsura desfășurării evaluării de către CHMP, au apărut noi date dintr-un studiu populațional efectuat în Franța care și acestea indicau un risc de cancer de vezică urinară asociat cu pioglitazona, determinând agenția franceză a

¹ Kaiser Permanent Northern California study

medicamentelor să suspende utilizarea medicamentelor în Franța. Germania și Luxemburg au luat măsura de precauție de a recomanda medicilor să nu inițieze noi tratamente cu pioglitazonă atâta timp cât studiul se afla încă în desfășurare.

Ce date a evaluat CHMP?

CHMP a evaluat toate datele disponibile cu privire la riscul de cancer de vezică urinară asociat cu pioglitazonă, rezultate din studii preclinice, studiul PROactive și studii populaționale. Comitetul a avut totodată în vedere și recomandările unui grup de consultanță cu experți în diabet care includea și reprezentanți ai pacienților.

Care sunt concluziile CHMP?

CHMP a concluzionat că dovezile din diferite surse indică existența unui risc mic de cancer de vezică urinară asociat cu pioglitazona. Datele recente provenite din studii populaționale (studiul KPNC, studiul francez și un studiu caz-control GPRD²) au indicat existența unui risc de cancer de vezică urinară, îndeosebi la pacienții tratați pe perioadele cele mai îndelungate și la dozele cele mai mari.

Într-o analiză a unui grup de studii clinice (o meta-analiză), 19 din cei 12506 pacienți cărora li se administra pioglitazonă au avut cancer de vezică urinară (0,15%) în comparație cu 7 din cei 10212 pacienți care nu luau pioglitazonă (0,07%).

CHMP a observat că există unii pacienți care nu pot fi tratați în mod adecvat cu alte terapii și care vor beneficia de tratamentul cu pioglitazonă. Având în vedere riscurile asociate cu pioglitazona și beneficiile acesteia pentru unii pacienți, CHMP a concluzionat că la pacienții care răspund bine la pioglitazonă beneficiile depășesc riscurile. Medicilor care prescriu pioglitazonă li se recomandă să selecteze cu atenție pacienții și să le monitorizeze răspunsul la tratament.

² General Practice Research Database

CHMP a făcut totodată recomandări cu privire la informația de prescriere în vederea reducerii riscului de cancer de vezică urinară. Aceste recomandări cuprind monitorizarea efectelor tratamentului, restricții în utilizarea sa și factori de care trebuie să țină cont medicii prescriptori și pacienții în cazul utilizării medicamentelor care conțin pioglitazonă.

Comitetul a agreat cu compania o scrisoare care urmează să fie trimisă în curând medicilor prescriptori din UE, în care să se explice modificările operate în informația de prescriere.

Informația de prescriere actualizată poate fi găsită aici.

Care sunt recomandările pentru medicii prescriptori?

- Medicilor prescriptori li se reamintește că beneficiile pioglitazonei continuă să depășească riscurile la pacienții care răspund adecvat la tratament, dar că vor trebui luate anumite măsuri de reducere a riscului de cancer de vezică urinară.
- La unii pacienți va trebui oprită pioglitazona, ca în cazul celor care au sau au avut cancer de vezică urinară sau al celor cu sânge în urina și care nu au fost încă investigați.
- Medicii prescriptori trebuie să evalueze tratamentul noilor pacienți și al pacienților aflați deja în tratament cu pioglitazonă de trei până la șase luni și să întrerupă tratamentul celor care nu prezintă beneficii. La următoarele evaluări, medicii prescriptori trebuie să confirme că pacienții beneficiază în continuare de pe urma tratamentului.
- Medicii prescriptori trebuie să țină cont de factorii de risc ai pacienților în ceea ce privește cancerul de vezică urinară (precum vârsta, fumatul și expunerea la anumite substanțe chimice sau tratamente) înainte de a recomanda tratamentul cu pioglitazonă.
- La pacienții vârstnici, medicii prescriptori trebuie să înceapă tratamentul cu doza cea mai mică posibil, întrucât aceștia prezintă risc crescut de cancer de vezică urinară și de insuficiență cardiacă în asociere cu pioglitazona.

- Medicii prescriptori trebuie să utilizeze medicamentele care conțin pioglitazonă conform informației actualizate de prescriere. În curând, urmează a se transmite o scrisoare în care să se explice modificările făcute, inclusiv recomandări pentru pacienți. Informația actualizată de prescriere trece totodată în revistă dovezile actuale asupra riscului de cancer de vezică urinară asociat cu pioglitazona.

Care sunt recomandările pentru pacienți?

- Pacienții trebuie să raporteze imediat medicilor orice urmă de sânge în urină sau alte simptome de afectare a vezicii urinare (precum durere la micțiune sau nevoie impetuoasă de a urina).
- Pacienților aflați deja în tratament cu pioglitazonă li se va evalua tratamentul de către medic la următoarea consultație programată. Pacienții care au orice întrebări trebuie să discute cu medicii.

O decizie a Comisiei Europene asupra acestei opinii va fi emisă în timp util.

Raportul public european de evaluare actual pentru medicamentele care conțin pioglitazonă poate fi găsit pe website-ul EMA: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).