

## AGGIORNAMENTO ROSIGLITAZIONE

### **Evento: edema maculare, Gennaio-Febbraio 2006**

Lo scorso dicembre FDA ed Health Canada hanno reso noto che l'impiego di rosiglitazone in monoterapia o con metformina (cfr pagg 32-3) può essere associato a rari casi di edema maculare accompagnato da ritenzione idrica, edema periferico o aumento di peso. A gennaio una Nota Informativa Importante dell'AIFA ha precisato che, fino al 25 settembre 2005, le segnalazioni di nuova insorgenza o di aggravamento di edema maculare ricevute dalla ditta produttrice sono complessivamente 28, tutte in Nord America. In 22 casi è stato riportato edema periferico concomitante e in 10 di questi il farmaco era stato assunto insieme ad insulina, impiego autorizzato negli Stati Uniti ma non in Europa. La concomitante somministrazione di insulina e rosiglitazone può inoltre aumentare l'incidenza di insufficienza cardiaca da rosiglitazone.

### **Evento: rischio di fratture nelle donne, Marzo-Aprile 2007**

Il 7 marzo scorso l'AIFA ha pubblicato una Nota Informativa Importante sull'aumento dell'incidenza di fratture a livello di piede, mano e/o omero in donne trattate nel lungo termine con rosiglitazone. Tali esiti sono stati evidenziati nel corso dello studio ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial), RCT in doppio cieco, su un totale di 4.360 pazienti con recente diagnosi di diabete di tipo 2, seguiti per 4-6 anni con l'obiettivo di confrontare rosiglitazone vs metformina o glibenclamide in monoterapia nel controllo glicemico. L'aumento dell'incidenza di fratture è risultato evidente soprattutto tra le donne che ricevevano rosiglitazone (9,3%) rispetto metformina (5,1%) e/o glibenclamide (3,5%) mentre tra gli uomini i valori erano simili in tutti e 3 i gruppi di trattamento. Tali evidenze sono state confermate anche da un'analisi ad interim di un altro studio a lungo termine, il RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycemia in Diabetes) che si concluderà nel 2009. Nonostante la ditta produttrice metta in evidenza che i siti di frattura coinvolti sono differenti da quelli associati ad osteoporosi post-menopausale, bisogna ricordare che, qualche mese fa, uno studio finanziato dall'Health Research Council neozelandese condotto su 50 volontari sani ha rilevato, dopo 14 settimane di trattamento, una diminuzione della densità ossea dell'anca maggiore con rosiglitazone vs placebo (1,9% vs 0,2%). Nonostante in Europa sia stata emessa una nota informativa solo per rosiglitazone, l'aumento del rischio di fratture sembra un effetto di classe dei tiazolidindioni. Su >8.100 pazienti trattati con rosiglitazone nel contesto della sperimentazione clinica, tra gli uomini non è stato identificato un aumento del rischio di fratture evidenziato, invece, nelle donne a livello del tratto distale degli arti inferiori e

superiori, con un'incidenza/100 pazienti/anno di 1,9 con proglitazone rispetto 1,1 del controllo.

**Evento: aumento del rischio di infarto del miocardio, di insufficienza cardiaca e mortalità cardiovascolare, Maggio-Giugno 2007**

I risultati di una recente metanalisi su 42 RCT hanno mostrato che rosiglitazone (15.560 trattati con regimi che includevano anche il tiazolidindione), confrontato a placebo o ad altri antidiabetici (n=12.283) è associato a un aumento significativo del rischio di infarto del miocardio (OR 1,43; IC 95% 1,03- 1,98, p=0,03). I dati relativi alla mortalità per cause cardiovascolari (CV), l'altro obiettivo della metanalisi, hanno rilevato un rischio al limite della significatività (OR 1,64; IC 95% 0,98-2,74, p=0,06). Vista la durata relativamente breve degli studi inclusi (da 24 a 52 settimane) è ragionevole affermare che tali eventi avversi gravi si possano verificare in seguito ad un'esposizione a breve termine al farmaco il cui utilizzo, come evidenziato da Public Citizen, determina un aumento del 43% del rischio di attacchi cardiaci.

Contestualmente alla pubblicazione della metanalisi, l'FDA rende noto che è attualmente in corso una revisione dei dati di sicurezza su rosiglitazone il cui rischio di eventi ischemici rimane poco chiaro. Tra i dati che saranno ulteriormente analizzati, l'Agenzia cita lo studio DREAM, su circa 5.300 pazienti ad alto rischio di sviluppare diabete, randomizzati a rosiglitazone, a ramipril o a placebo per un follow-up di 3 anni. A quanto dichiara l'FDA, sulla base di dati forniti direttamente dalla ditta produttrice (sponsor dello studio), rispetto a placebo, il farmaco non ha mostrato di aumentare il rischio di infarto del miocardio, stroke o morte CV. In realtà, rispetto a placebo, nei trattati con rosiglitazone è stata evidenziata un'incidenza 7 volte superiore di insufficienza cardiaca confermata (HR 7,03; IC 95% 1,60-30,9, p=0,01) e un tasso del 37% maggiore (con valori molto vicini alla significatività statistica) dell'end point cardiovascolare composito (cfr DsF 1/2007, pag. 31). Subito dopo la pubblicazione della metanalisi, la ditta produttrice ha reso noti i risultati di un'analisi ad interim a 3,75 anni del RECORD (la cui conclusione è prevista nel 2009), studio in aperto, di non inferiorità, disegnato per valutare rosiglitazone su outcome CV in pazienti già in trattamento con metformina/sulfonilurea. Rispetto al controllo, nei trattati con il farmaco non è stato dimostrato un incremento del rischio di ospedalizzazione e di morte CV, tuttavia è stata evidenziata un'incidenza maggiore di insufficienza cardiaca (HR 2,15; IC 95% 1,30-3,57). L'FDA, infine, definisce una questione ancora aperta la probabilità che anche l'altro esponente della classe, pioglitazone, presenti dei

rischi simili. Nel contesto di una revisione post-marketing dell'FDA del 2006<sup>7</sup>, le segnalazioni di ospedalizzazione da insufficienza cardiaca erano 47 (25 con rosiglitazone e 22 con pioglitazone), nel 61% dei casi la sospensione del farmaco determinava la risoluzione dell'evento. Nel 2006, a fronte di 22 milioni di prescrizioni USA, le segnalazioni di tale ADR sono diventate 803 (415 con rosiglitazone vs 388 con pioglitazone). In Europa, nonostante tali evidenze, sembra quantomeno eccessivamente cauto l'atteggiamento dell'EMA che il 23 maggio scorso ha emesso un comunicato stampa nel quale, insieme alla raccomandazione di rispettare le precauzioni relative ai pazienti cardiopatici già presenti nel RCP di rosiglitazone, definisce "modesto" l'incremento di rischio di infarto e di morte cardiovascolare dimostrato dalla metanalisi su riportata. In Italia, nel periodo 2002-2007, le segnalazioni di sospette reazioni avverse presenti nella Rete Nazionale sono 40 per rosiglitazone (tra cui un decesso per infarto del miocardio, edema, scompenso cardiaco, angina instabile, versamento della pleura) e 33 per pioglitazone (tra cui 3 scompensi cardiaci, 3 edemi, 1 fibrillazione atriale).

#### **Evento: aumento del rischio di insufficienza cardiaca, Luglio-Agosto 2007**

La revisione da parte dell'FDA dei dati di sicurezza cardiovascolare di rosiglitazone, per il quale una metanalisi recentemente pubblicata aveva evidenziato un aumento significativo del rischio di infarto del miocardio rispetto a placebo e ad altri ipoglicemizzanti orali (DsF 3/2007, pagg. 135-6), non si è fatta attendere. Il 30 luglio scorso il comitato di esperti dell'FDA ha deliberato per mantenere sul mercato l'antidiabetico, ritenendo che le evidenze in merito sono troppo poco chiare per giustificare un'azione regolatoria drastica. Negli RCP sia di rosiglitazone che di pioglitazone, comunque, verrà aggiunto un black boxed warning che evidenzierà l'aumento del rischio di insufficienza cardiaca i cui segni (eccessivo e rapido incremento ponderale, dispnea, edema) vanno attentamente monitorati. Un particolare sottogruppo di pazienti sembra maggiormente a rischio, i soggetti in trattamento da molto tempo con nitrati e quelli che ricevono una terapia concomitante con insulina. Il direttore dell'ufficio vigilanza ed epidemiologia dell'FDA opina che il profilo beneficio-rischio del farmaco non è favorevole; il panel di esperti, pur votando 22:1 per il mantenimento di rosiglitazone sul mercato, ne ha confermato l'aumento del rischio di eventi cardiaci ischemici (in corso di revisione). In Europa è atteso un pronunciamento al riguardo da parte dell'EMA.

#### **BIBLIOGRAFIA**

Medwatch - December 2005 Letter: Avandia® (rosiglitazone maleate), Avandamet® (rosiglitazone maleate/metformin HCl). [http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Avandia\\_DHCPletter.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Avandia_DHCPletter.pdf) (accesso del 19.01.2006).

Health Canada Advisory, 19 December 2005. <http://www.hc-sc.gc.ca/> (accesso del 19.01.2006).

Nota Informativa Importante dell'AIFA, Marzo 2007. [http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/111.192737.1175614003676.pdf?id=111.115215.1173795021533](http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.192737.1175614003676.pdf?id=111.115215.1173795021533) (accesso del 07.04.2007).

GSK warns doctors about Avandia fracture risk. *Scrip* 2007; 3236: 16.

Osteoporosis concerns grow with GSK's Avandia. Scrip 2007; 3232: 22.

Short R. Fracture risk is a class effect of gliitazones. BMJ 2007; 334: 551.

Medwatch-March 2007 Safety Information Alerts. Pioglitazone. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#actos> (accesso del 2007).

Nota Informativa Importante dell'AIFA, Marzo 2007. [http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs\\_render\\_attachment\\_by\\_id/111.192737.1175614003676.pdf?id=111.115215.1173795021533](http://www.agenziafarmaco.it/aifa/servlet/wscs_render_attachment_by_id/111.192737.1175614003676.pdf?id=111.115215.1173795021533) (accesso del 07.04.2007).

GSK warns doctors about Avandia fracture risk. Scrip 2007; 3236: 16.

Osteoporosis concerns grow with GSK's Avandia. Scrip 2007; 3232: 22.

Short R. Fracture risk is a class effect of gliitazones. BMJ 2007; 334: 551.

Medwatch-March 2007 Safety Information Alerts. Pioglitazone. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#actos> (accesso del 07.04.2007).

Nota Informativa Importante dell'AIFA. [www.agenziafarmaco.it/documenti/ddl\\_avandia.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/documenti/ddl_avandia.pdf) (accesso del 19.01.2006).

Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457-7.

FDA backs rosiglitazone-with warnings. BMJ 2007; 335: 223.

FDA News, August 14 2007. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01683.html> (accesso del 16.08.2007).

Rosen CJ. The rosiglitazone story - lessons from an FDA Advisory Committee meeting. N Engl J Med 2007; 10.1056/NEJMp078167 (accesso del 09.08.2007).