Incretine sicure per il pancreas

Data 01 marzo 2014
Categoria Clinica

Semaforo verde sul fronte della sicurezza per le terapie basate sulle incretine, da parte delle agenzie regolatorie europee e americane.

FDA ed EMA ribadiscono, sulla base dei dati disponibili, la safety di questi farmaci per quanto riguarda la salute del pancreas.

Alcune segnalazioni giunte in fase post-marketing hanno segnalato un presunto maggior rischio di pancreatite e di tumori del pancreas, tra i pazienti in trattamento con questi nuovi farmaci.

EMA e FDA hanno pertanto valutato, in parallelo, la summa dei dati clinici e preclinici disponibili al riguardo per cogliere la presenza di eventuali segnali d'allarme.

Per questa valutazione le agenzie regolatorie hanno riesaminato anche tutta la parte degli studi preclinici richiesti per il dossier registrativo. Più in particolare, l'FDA ha rivalutato i 250 studi tossicologici effettuati su circa 18 mila animali (15.480 roditori e 2.475 non roditori), senza evidenziare alcun effetto tossico a livello pancreatico.

L'EMA ha portato avanti una revisione simile, analizzando tutti gli studi inerenti alle terapie basate sulle incretine, attualmente autorizzate al commercio in Europa. Non è stato rilevato alcun segno di tumori o pancreatiti né nei topi, né nei ratti, trattati fino a due anni (in pratica per tutta la durata della loro vita) con questi farmaci, peraltro a dosaggi molto superiori rispetto a quelli utilizzati nell'uomo.

Per superare il possibile bias inerente al fatto che per questi studi tossicologici fossero stati utilizzati solo animali sani, l'FDA ha preteso un supplemento di indagine da parte delle aziende produttrici di terapie incretiniche, chiedendo loro di condurre dei test tossicologici di tre mesi su un modello animale di diabete. Tre di questi studi, già completati, sono stati sottomessi all'FDA; anche in questo caso non è emerso alcun effetto indesiderato a livello del pancreas. Per completare il quadro, l'FDA ha condotto in proprio delle analisi tossicologiche sull'exenatide, utilizzando roditori diabetici e controlli sani, anche in questo caso senza un'evidenza chiara di segni di tossicità pancreatica, indotta da questi farmaci.

L'FDA ha effettuato inoltre la revisione dei database di safety clinica, su un totale di oltre 200 trial e 41.000 soggetti, 28.000 dei quali esposti al trattamento con le terapie incretiniche (15.000 per oltre 24 settimane e 8.500 per oltre 52 settimane); lo stesso lavoro è stato effettuato dall'EMA per i farmaci commercializzati in Europa. Un'analisi su 14.000 soggetti con diabete di tipo 2, provenienti da 25 trial clinici del database di sitaglipitin inoltre non ha evidenziato segni di aumentato rischio di pancreatite o di tumore del pancreas, associati a questo trattamento.
In alcuni trial clinici è stato effettuato anche un attento monitoraggio delle amilasi e delle lipasi; questo ha consentito di evidenziare che le terapie basate sulle incretine possono provocare un aumento dei livelli di questi enzimi, sempre però all'interno dei limiti di normalità e non associati ad eventi indesiderati gastro-intestinali (dolori addominali, nausea, vomito).

Fino ad oggi sono stati completati due trial di safety cardiovascolare, uno su saxagliptin (SAVOR, Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded), l'altro su alogliptin (EXAMINE, Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care). In entrambi i trial sono stati registrati anche i casi di pancreatite acuta, emersi durante lo studio, che sono risultati simili nel gruppo in trattamento e in quello di controllo. Per quanto riguarda invece i casi di tumore del pancreas nello studio SAVOR ne sono stati registrati 5 nel gruppo trattato con saxagliptin e 12 nei controlli; nessun caso di neoplasia pancreatica è stato invece evidenziato nello studio EXAMINE.

Per completare la valutazione sulla sicurezza pancreatica di questi farmaci FDA ed EMA hanno preso in esame anche alcuni studi osservazionali, che sebbene deboli dal punto di vista metodologico, non hanno evidenziato risultati di rilievo.

> Alla luce di tutte queste indagini e revisioni, entrambi le autorità regolatorie hanno concluso che le affermazioni circa una presunta relazione causale tra farmaci basati sulle incretine e casi di pancreatite o di tumore pancreatico, riportate da alcune pubblicazioni scientifiche e dai media, non risultano coerenti con i dati attualmente a disposizione. Tuttavia, sebbene i dati siano risultati rassicuranti al riguardo, FDA e EMA hanno assicurato che continueranno a vigilare e indagare su questo segnale di safety, ma non ritengono al momento necessario chiedere di modificare le schede tecniche dei farmaci.

Ulteriori informazioni al riguardo saranno desunte dagli altri trial di safety cardiovascolare e in generale da tutti i trial clinici in corso, che consentiranno di accumulare ulteriori evidenze e di valutare l'argomentosafety pancreatica anche attraverso delle metanalisi.

Fonte: Quotidiano Sanità

Le valutazioni FDA ed EMA pubblicate sul NEJM:

http://www.quotidianosanita.it/allegati/create_pdf.php?all=5068012.pdf