

**Quanto “large” devono essere
i “large database”
per fornire risposte
sui rischi dei nuovi farmaci?
Riflessioni a partire dal caso glargine**

Giulio Formoso, Nicola Magrini
CeVEAS - Modena
(Centro per la Valutazione
dell'Efficacia dell'Assistenza
Sanitaria)



Potenzialità e limiti nell'uso di grandi database (prevalentemente su quesiti di sicurezza)

PRINCIPALI PRO

- Possibilità di valutare eventi rari, esiti specifici ed effetti in sottogruppi (ampi numeri di utilizzatori)
- Popolazioni “reali”
- Dati disponibili ed utilizzabili con “relativa” rapidità e con risorse non ingenti
- Principale alternativa in assenza di dati da RCT (che comunque non sono adatti a valutare eventi rari)

PRINCIPALI CONTRO

- Qualità dei dati su esposizioni, esiti e altri fattori di interesse (diagnosi, comorbidità, fattori di rischio, dati demografici, ecc)
- Confrontabilità dei gruppi (confounding by indication e residual confounding)
- Ipotesi multiple (“spurious findings”)
- Difficile replicabilità (le analisi sono in genere ancor più contesto-dipendenti che nei RCT)

Perché fare studi utilizzando i database (prevalentemente su quesiti di sicurezza)

PRINCIPALI PRO

- **Possibilità di valutare eventi rari, esiti specifici ed effetti in sottogruppi** (ampi numeri di utilizzatori)
- **Popolazioni “reali”**
- Dati disponibili ed utilizzabili con “relativa” rapidità e con risorse non ingenti
- **Principale alternativa in assenza di dati da RCT** (che comunque non sono adatti a valutare eventi rari)

PRINCIPALI CONTRO

- Qualità dei dati su esposizioni, esiti e altri fattori di interesse (diagnosi, comorbidità, fattori di rischio, dati demografici, ecc)
- Confrontabilità dei gruppi (confounding by indication e residual confounding)
- Ipotesi multiple (“spurious findings”)
- Difficile replicabilità (differenze nei metodi e nelle fonti dei dati rendono le analisi ancor più contesto-dipendenti che nei RCT)

**Ci sono studi
che può valer la pena di fare?**



Le priorità di ricerca identificate dall'EMA

Announcement of European Medicines Agency priorities for adverse drug reaction research – 5th Call FP7

The proposed priorities for health research in 2011 are:

- **Insulin/insulin analogues and development of cancer.**
- Anti-diabetes drugs and cardio/cerebrovascular adverse effects and pancreatitis/pancreatic cancer.
- Epoetins: Risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular and cancer risk in chronic kidney disease.
- Asthma treatments (long and short-acting Beta agonists and anticholinergics): risk of myocardial ischaemia and long term safety, especially in children.
- Gadolinium-containing contrast agents: Nephrogenic systemic fibrosis (NSF) and long-term effects on the bone and effects following accumulation and delayed release from the bone.

Possibili applicazioni (priorità di ricerca dell'EMA)

1 July 2010
EMA/425284/2010
Patient Health Protection

European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug
Safety Research

Insulin/ insulin analogues and cancer

Areas of particular interest for research include:

- ... The **effect of time and/or intensity** of insulin treatment on the likelihood of developing malignancy ...
- ... Identification of **risk factors** for developing malignancy in patients treated with insulin of insulin analogues e.g. indication for treatment, age, sex, disease (including severity), body mass index (BMI), menopausal status, parity, socioeconomic status, prior and during treatment ...
- ...Detection of differences between **different insulins** and insulin analogues

Suitable research methodologies could include long-term epidemiological follow-up studies of diabetic populations, subgroup analyses to study risk factors and important effect modifiers

Studi recenti su database (retrospettivi di coorte) su associazione glargine-tumore

Studio	Caratteristiche	N. glargine	N altre insuline (gruppo di controllo)	f-up medio (anni)
GER	Nuovi utilizzatori (senza prescrizioni durante l'anno precedente) esposti a un solo tipo di insulina. Non precedenti diagnosi di tumore	23.855	Insul. umana: 95.804 Aspart: 4.103 Lisipro: 3.269	1,63
SWE	Almeno una prescrizione per insulina o analogo in un periodo di 6 mesi. Non precedenti diagnosi di tumore	5.980	Glargine + altre insul: 20.316 Altre insul: 88.555	1,73
UK	Nuovi utilizzatori con almeno 6 prescrizioni di ipoglicemizzanti (e nessuna prescrizione nei 6 mesi precedenti la prima prescrizione)	2.286	Insul. umana: 3.265	2,8
Scozia	F: almeno una prescrizione per insulina o analogo in un periodo di 4 mesi I: nuovi utilizzatori (non utilizzo nei precedenti 4 mesi da inizio osservazione)	447 (F) 1900 (I)	Altre insul: 32.295 (F) Glargine + altre insul: 3.512 (F) Altre insul: 10.262 (I) Glargine + altre insul: 690 (I)	1,6

Risultati e controversie su associazione glargine-tumore (studi retrospettivi di coorte)

Studio	Tumori	HR (RR) glargine in base a covariate	Commenti
GER	Tutti	Età-sesso: 0.86 (0.79–0.94) Età-sesso-dose: 1,14 (1,05-1,24)	Controversie su aggiustamento per dose Tasso di incidenza glargine (% anno): 2,1
SWE	Seno	Età-sesso: 2.0 (1.3–3.0)	Solo per chi ha assunto glargine da sola (tra questi, 25 casi di tumore al seno, 0,26% anno) Risultati di segno opposto per infarto (RR=0,77)
UK	Tutti	Nessuna differenza	Possibile switch tra coorti (contributo a ciascuna coorte per il periodo di utilizzo del farmaco specifico). Tasso di incidenza insuline: 1,3% anno
Scozia	<ul style="list-style-type: none"> •Tutti •Seno 	Diverse covariate <ul style="list-style-type: none"> • tutti i tumori: 1.6 (1.0–2.4) • seno: 3.4 (1.5–7.9) 	Tasso di incidenza glargine (% anno): 2,6 (tutti i tumori) glargine: 6 casi di tumore al seno

Risultati e controversie su associazione glargine-tumore: studio caso-controllo italiano

Doses of Insulin and Its Analogues and Cancer Occurrence in Insulin-Treated Type 2 Diabetic Patients

Diabetes Care 33:1997–2003, 2010

In una coorte di 1370 diabetici (tipo 2) della città di Firenze, senza precedente trattamento con insuline o diagnosi di tumore

- 112 casi con nuovo tumore
- 370 controlli senza tumore
- Nessuna differenza nella % di utilizzatori di glargine. I casi sono associati all'utilizzo di dosi più elevate di glargine (0,24 vs 0,16 UI/die)
- “casi” esposti a glargine: 29

Risultati e controversie su associazione glargine-tumore: i dati dei RCT (sponsorizzati da Sanofi-Aventis)

Studio	N. glargine	N. controlli	Durata (mesi)	Tumori	Risultati
Metanalisi Sanofi-Aventis (database farmacovigilanza)	5.657	Altre insuline: 5223	6-60	Tutti	Nessuna differenza
RCT Rosenstock (analisi post-hoc)	514	Insulina umana: 503	> 4	Tutti	Nessuna differenza
RCT ORIGIN (analisi ad interim)	12.612		An. interim a circa 36-48	Tutti	Nessuna differenza

I risultati/informazioni complessivi degli studi disponibili: dubbi sul glargine?

- Studio di coorte tedesco, quello con il più ampio n. di utilizzatori di glargine (23.855): aumento di tutti i tumori, ma solo aggiustando per le dosi assunte; non ha investigato l'aumento di tumori specifici
- Studi di coorte svedese e scozzese (n. glargine = 5.980 e 447): aumento dei tumori al seno, ma con un basso n. di casi specifici (25 e 6); no aumento tumori complessivi
- Studio UK (n. glargine = 2.286): nessuna associazione
- RCT disponibili (n. da 500 a 13.000 circa) sponsorizzati da Sanofi-Aventis: nessuna associazione

Il possibile valore aggiunto di un nuovo ampio studio italiano su database

Pur riconoscendo i problemi nella qualità e nella non univocità delle evidenze disponibili, la possibile relazione tra glargine e tumori non può essere esclusa

Ampi numeri di utilizzatori sono necessari per:

- valutare tumori specifici (es. seno)
- valutare popolazioni con diabete 1 e 2 (diversa durata di assunzione)
- costruire modelli complessi con numerose covariate di aggiustamento
- valutare sia pazienti “naive” che utilizzatori di lungo termine
- valutare pattern complessi di utilizzo (cambi di terapia nel tempo)

Tali dati potrebbero entrare a far parte di analisi **indipendenti** ancora più ampie a carattere sovra-nazionale (altri partner ENCePP?)

... e quindi?

Solo in Emilia-Romagna gli utilizzatori di glargine sono stati circa 20.000 nel 2010, (circa 90% con diabete di tipo 2).

Con più centri/regioni si potrebbero facilmente raggiungere numeri di utilizzatori superiori a quelli dei precedenti studi messi assieme, e cercare di rispondere ad alcuni quesiti utilizzando al meglio informazioni “problematiche” come quelle dei database

Disponibilità a ragionare con altri centri interessati per valutare il valore aggiunto di un nuovo studio



Altre priorità di ricerca EMA (e altre possibili idee per studi ad hoc)

European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug Safety Research

Anti diabetic drugs: Cardio/cerebrovascular adverse effect and pancreatitis/ pancreatic cancer

Identification of **risk factors** for developing cardio/cerebrovascular AEs and **pancreatitis/ pancreatic malignancy in patients treated with anti-diabetics** e.g. indication for treatment (i.e. disease stage at which each treatment is started), age, sex, disease (including severity), body mass index (BMI), menopausal status, parity, socioeconomic status, prior and during treatment

Pancreatitis/pancreatic cancer has been reported for treatments with:

- sitagliptin
- exenatide