

## **Données disponibles au 31 mai 2010 sur la sécurité de la PIOGLITAZONE (PIO) Actos<sup>®</sup> ou Competact<sup>®</sup>**

### **1. Contexte**

Le 7 avril 2011, la commission nationale d'AMM a examiné la proposition de la Commission Nationale de pharmacovigilance de suspendre l'utilisation de la pioglitazone en France, suite à l'examen de l'ensemble des données disponibles (données pharmacologiques, études précliniques, études épidémiologiques, études cliniques et notifications spontanées), suggérant un risque potentiel accru de cancer de la vessie associé à une exposition prolongée à cette molécule.

La commission d'AMM a souhaité attendre les résultats de la CNAMTS et de la réévaluation du bénéfice-risque européen en cours. Sans préjudice de cet avis, l'Afssaps a effectué d'emblée une information de mise en garde vers les professionnels de santé<sup>1</sup>.

### **2. Profil de la molécule**

La pioglitazone est une thiazolidinedione (ou « glitazone »), agoniste « sélectif » des PPAR<sup>2</sup> $\gamma$ . La PIO a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en 2000 dans le cadre d'une procédure centralisée.

Son indication est le traitement du diabète de type 2, en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association avec l'insuline.

Les effets indésirables graves connus de cette molécule sont pour les plus fréquents l'insuffisance cardiaque, les fractures osseuses chez la femme, les effets pulmonaires (dyspnée, oedème), les troubles oculaires dont l'oedème maculaire et la prise de poids.

### **3. Une alerte venant des Etats-Unis sur un nouvel effet indésirable**

Le 17 septembre 2010, la FDA a émis un signal d'alerte sur un risque potentiel de cancer de la vessie lors des traitements par Pioglitazone sur les résultats intermédiaires à 5 ans d'une étude sur 10 ans.

La FDA ne conclue pas en faveur de la responsabilité de la pioglitazone et souligne la nécessité de continuer l'étude en cours.

### **4. Bilan des données de sécurité disponibles sur le risque de cancer de la vessie sous Pioglitazone hors étude CNAMTS**

#### *a. Profil pharmacologique*

La pioglitazone aurait, au moins partiellement, une action agoniste PPAR $\alpha$ , qui le rapprocherait de la classe des glitazars (agonistes mixtes  $\alpha$  et  $\gamma$ ).

Pour mémoire, le développement de ces glitazars a été arrêté du fait de données alarmantes sur un risque cancérigène observé chez l'animal.

---

<sup>1</sup> Cf annexe 1

<sup>2</sup> peroxisomal proliferator activated receptor

## *b. Etudes pré-cliniques*

Lors des études réglementaires de cancérogenèse, on a observé une augmentation statistiquement significative de tumeurs de l'épithélium de la vessie chez le rat mâle à la plus forte dose mais pas chez la femelle. Aucune réponse tumorigène n'a été observée chez la souris quel que soit le sexe.

Une augmentation statistiquement significative de l'incidence des hyperplasies de la vessie a également été observée chez le rat mâle à toutes les doses et chez la femelle à la plus forte dose mais pas chez la souris.

Une hyperplasie de la vessie n'a pas été observée dans les études de toxicité après administration répétée chez le chien et le singe. Le laboratoire Takeda a avancé pour expliquer la survenue de tumeurs de la vessie une hypothèse mécanistique : formation sous pioglitazone de calculs urinaires entraînant une irritation et une hyperplasie.

La conclusion de l'étude menée par le laboratoire à la demande du CHMP<sup>3</sup> est que la présence de microcristaux a exacerbé la réponse hyperplasique mais qu'elle n'est pas la cause première des modifications hyperplasiques.

Les effets cancérogènes vus chez le rat mâle ne peuvent pas être considérés comme spécifique de l'espèce et le risque ne peut être exclu pour l'Homme.

L'effet cancérogène de la pioglitazone pourrait résulter d'un mécanisme promoteur.

## *c. Bilan des données disponibles sur la base nationale de pharmacovigilance au 31 mai 2011<sup>4</sup>*

46 cas de cancer de la vessie sous pioglitazone ont été notifiés au 31 mai 2011 + un cas de détection de cellules anormales.

2 cas avaient été déclarés avant l'alerte FDA, 2 cas fin 2010, 42 ont été notifiés en 2011 (effet de la notoriété du risque possiblement associé au produit probable).

25 cas sont identifiés comme des carcinomes urothéliaux. Il n'y a pas de précisions pour les autres cas.

2 cas ont eu une évolution fatale (un seul cas documenté après 3 ans ½ d'exposition à la dose de 30 mg par jour).

| Délai de survenue | Nombre de cas | Ratio H/F | Age moyen (étendue) |
|-------------------|---------------|-----------|---------------------|
| ≤ 12 mois         | 10            | 8H/2F     | 68,2 (52 à 80)      |
| > 12 mois         | 31            | 26H/5F    | 67,9 (44 à 88)      |
| ND                | 6             | 6H        | 66.3 (63-73)        |

## *d. Etudes de phase IV réalisées ou en cours<sup>5</sup>*

Plusieurs études mises en place après l'AMM montrent une tendance à l'augmentation du risque de survenue d'un cancer de la vessie chez les patients sous pioglitazone.

Leurs résultats, présentés de façon plus détaillés en annexe 2, sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Sans préjuger des limites méthodologiques de chacune de ces études, les résultats sont soit non statistiquement significatifs soit en faveur, lors d'une utilisation prolongée de PIO, d'un risque faible d'association avec la survenue de cancer de la vessie.

<sup>3</sup> A chronic study AD-4833 (HCl) in the Urinary Bladder of Rats : Effects of Acidified Diet on the carcinogenic potential of AD-4833(HCl) in the urinary bladder.

<sup>4</sup> CRPV de Montpellier – Dr Dominique Hillaire-Buys

<sup>5</sup> Cf tableau récapitulatif en annexe 2

| Référence                       | Nombre de patients exposés à la PIO | Nombre de cas de cancers de la vessie chez les exposés à la PIO | Analyse de risque                                                                          |
|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etude PROactive 2005 / Dormandy | 2 605                               | 14 cas                                                          | p = 0,069 non significatif                                                                 |
| Etude PROactive 2009 / Dormandy | 2 605                               | Sans objet                                                      | Sans objet                                                                                 |
| Diabetes care / Lewis 2011      | 30 173                              | 90 cas                                                          | HR = 1,2 (0,9 – 1,5) non significatif<br>Sauf à plus de 24 mois :<br>HR = 1,4 (1,03 – 2,0) |
| Diabetes care / Ferrara 2011    | 26 364                              | Sans objet                                                      | Sans objet                                                                                 |
| Diabetes care / Piccini 2011    | Sans objet                          | 31 cas                                                          | ROR = 4,30 [2,82-6,52], p<0,001                                                            |

Au vu de ce signal, l'Afssaps a demandé à la CNAMTS de réaliser une étude sur la base des données du SNIIRAM croisées avec celles du PMSI sur une méthodologie élaborée au plus près de celle de la cohorte Kaiser avec une puissance statistique supérieure (l'effectif de patients attendus sous pioglitazone est de l'ordre de 200 000 patients, donc environ 7 fois plus important que dans l'étude KPNC) afin d'essayer d'infirmer ou de confirmer le risque de cancer de la vessie.