

## Insulina glargine (Lantus®) e rischio di cancro

### LANTUS: POTENZIALE AUMENTO DEL RISCHIO ONCOLOGICO

L'insulina glargine è il primo analogo, a lunga durata d'azione, dell'insulina umana ad essere autorizzato nell'UE, per il trattamento del diabete in pazienti di età >6 anni. Quando il controllo glicemico è inadeguato, l'impiego di insulina glargine rappresenta l'opzione di seconda scelta nei pazienti con DM2 che vanno incontro a frequenti episodi di ipoglicemia. I primi dubbi sul potenziale aumento del rischio oncologico arrivano nel 2009, a seguito dei dati forniti da quattro studi epidemiologici, condotti su 4 coorti di pazienti europei, che hanno messo in evidenza la correlazione tra l'uso dell'insulina glargine e il rischio di ammalarsi di cancro.

Nel primo studio condotto in Germania, sono stati analizzati i dati di 127.031 pazienti adulti affetti da diabete di tipo 1 e 2, trattati con insulina umana o analoghi (*insulina aspart, lispro o glargine*), per un periodo medio di circa 1,6 anni. E' stato osservato un aumento statisticamente significativo, dose-dipendente, di sviluppare cancro (tipo non specificato), solo nei pazienti trattati con insulina glargine, rispetto all'insulina umana (rischio relativo 1,09 a 10 UI/die e 1,31 a 50 UI/die).

In un secondo studio, condotto in Svezia da istituzioni pubbliche, su una popolazione di 114.841 pazienti con DM tipo 1 e 2 è stato osservato un incremento statisticamente significativo del rischio di cancro al seno con insulina glargine in monoterapia, ma non nelle utilizzatrici di insulina glargine associata ad altre insuline, rispetto ad altre insuline (rischio relativo aggiustato 1,97; 1,29-3), mentre non vi erano differenze nella frequenza di cancro gastrointestinale o prostatico.

Il terzo studio, condotto in Scozia su 49.197 pazienti ha fatto osservare un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di neoplasie nei pazienti in monoterapia con insulina glargine (rischio relativo 1,55; IC 95% 1,01-2,37), rispetto alle altre insuline ed anche rispetto al gruppo trattato con insulina glargine più altre insuline, ma solo dopo aggiustamento di alcune variabili (3,39; 1,46-7,85). Non sono state rilevate differenze nella frequenza di cancro colo-rettale, prostatico, polmonare e pancreatico.

Il quarto studio è stato condotto su una coorte britannica di 62.809 pazienti con diabete di tipo 2 di età >40 anni e che avevano ricevuto uno dei quattro regimi di trattamento: metformina in monoterapia; sulfanilurea in monoterapia; metformina in combinazione con sulfanilurea; insulina in monoterapia (insulina glargine, insulina umana, insulina umana bifasica o un analogo dell'insulina bifasica). E' stato anche considerato un gruppo di pazienti trattati per 3 anni con la sola dieta. L'incidenza di cancro è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con metformina in monoterapia rispetto agli altri tre trattamenti (incidenza simile ai non trattati). Il trattamento con insulina si è associato ad un maggior rischio di sviluppare un tumore solido rispetto alla metformina in monoterapia.

In uno studio randomizzato, sponsorizzato dalla ditta produttrice del Lantus, condotto su più di 1000 pazienti trattati con glargine o insulina umana NPH, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi nell'incidenza di cancro. Tuttavia lo studio non aveva l'obiettivo di valutare il rischio di cancro, bensì l'effetto delle insuline sulla retinopatia diabetica, dal momento che in studi precedenti era stata osservata una maggiore progressione di retinopatia con la glargine (ipotesi esclusa dai risultati di questo studio).

In un altro studio caso controllo (tipo nested) che ha coinvolto 1340 pazienti italiani con DM2, è stata valutata l'associazione a lungo termine tra l'uso di analoghi dell'insulina e l'incidenza di cancro. Solo la glargine, a dosi medie giornaliere elevate ( $\geq 0,3$  UI/Kg die) è stata associata con un aumento del rischio di neoplasie.

Invece, non è stato evidenziato un aumento dell'incidenza di cancro con insulina glargine su un totale di 11.000 pazienti, nella metanalisi di 31 studi condotta dalla Sanofi-Aventis. Occorre, però, sottolineare che tutti gli studi inclusi, tranne uno, avevano una durata troppo breve (6 mesi) per stimare in modo attendibile il rischio di cancro. Dopo la pubblicazione di questi studi le Agenzie Regolatorie, europea ed americana, avevano intrapreso una revisione dei dati di sicurezza. La FDA non è ancora giunta a conclusioni riservandosi di analizzare tutti i dati di sicurezza disponibili, mentre l'EMA ha concluso che i limiti metodologici degli studi pubblicati non consentono di trarre alcuna conclusione definitiva. L'agenzia ha precisato in una nota di aver richiesto alla ditta titolare dell'AIC di promuovere ulteriori ricerche in quest'area. Nessuna delle Agenzie ha ritenuto di dover modificare le modalità prescrittive dell'insulina glargine.

L'ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) ha prodotto un documento in merito al rischio neoplastico dell'insulina glargine, in cui sostiene che sulla base dei dati attuali non sussistono motivi per

raccomandare l'interruzione del trattamento con Lantus o per non iniziarlo. Allo stesso tempo richiede un'analisi approfondita, indipendente, dei dati disponibili e la conduzione di nuovi studi per chiarire questo aspetto. Mentre le società scientifiche quali Società Italiana di Diabetologia, Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, sebbene non raccomandino la sospensione del trattamento, consigliano di valutare altre opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da cancro e per le donne con familiarità di cancro al seno.

Da parte sua, la Sanofi-Aventis ha convocato un panel di esperti esterni al fine di valutare il valore dei dati pubblicati, analizzare le evidenze pro e contro la correlazione tra uso di Lantus e rischio di cancro e individuare il modo migliore per far chiarezza su tale questione. I consulenti convocati concordano sul fatto che tutti e quattro gli studi pubblicati presentano limiti e lacune metodologiche per cui i risultati ottenuti non giustificerebbero nuove raccomandazioni cliniche. Lo stesso panel raccomanda per i dati disponibili un'analisi con opportuni aggiustamenti per l'incidenza di neoplasia, un'analisi metodologica critica dei quattro studi da parte dei massimi esperti in epidemiologia biostatistica e clinica, ulteriori studi per la valutazione della plausibilità biologica del rischio di neoplasia da condurre sull'animale e sull'uomo.

Infine, si aspettano i risultati di un ampio studio multicentrico (ORIGIN, Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) su 12.612 pazienti, che dovrebbero arrivare a fine 2011 o inizio 2012. Tuttavia, il potere statistico di questo studio è stato tarato per valutare esiti cardiovascolari e quindi potrebbe non fornire evidenze conclusive sul rischio di cancro.

NOTA: Si ricorda che, sebbene l'EMA abbia modificato lo scorso maggio la scheda tecnica dell'isulina glargine contemplandone la possibilità d'impiego in età prescolare "solo sotto stretto controllo medico", i dati di sicurezza ed efficacia nei bambini al di sotto dei 6 anni di età sono limitati e l'utilizzo del farmaco in età prescolare si configura ancora come uso off-label in Italia, come indicato dal Centro di informazione indipendente sul farmaco dell'AIFA interpellato in merito.

Fonte: [www.farmacovigilanza.org](http://www.farmacovigilanza.org), ottobre 2010  
[Dialogo sui Farmaci n.4 \(148-155\)](#), luglio/agosto 2010