

## **Anexo IV**

### **Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

Os inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2) são utilizados, juntamente com dieta e exercício físico, em doentes com diabetes de tipo 2, em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para a diabetes. O SGLT2 é expresso nos túbulos proximais renais e é responsável pela maior parte da reabsorção da glucose filtrada a partir do lúmen tubular. Ao bloquear a ação do SGLT2, estas substâncias induzem o aumento da eliminação da glucose através da urina, reduzindo, desta forma, os níveis de glucose no sangue através de um mecanismo independente da insulina. Na União Europeia (UE), estão atualmente autorizados três inibidores do SGLT2 como monocomponentes e como associações de dose fixa com metformina: canagliflozina (Invokana e Vokanamet), dapagliflozina (Forxiga e Xigduo) e empagliflozina (Jardiance e Synjardy). A exposição a estas substâncias a nível mundial é estimada em, respetivamente, 565 000 doentes/ano, 555 470 doentes/ano e 66 052 doentes/ano.

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação grave, que constitui frequentemente risco de vida, que geralmente se desenvolve em doentes diabéticos quando os níveis de insulina são demasiado baixos. Na ausência de insulina, o metabolismo passa da utilização de glicogenólise para a utilização de lipólise como fonte de energia, o que leva à produção de corpos cetónicos. Os corpos cetónicos têm um baixo pKa, pelo que a sua acumulação no sangue leva a acidose. Esta pode ser parcialmente tamponada com o sistema tampão do bicarbonato, mas este sistema é ultrapassado rapidamente e são necessários outros mecanismos para compensar a acidose. Além disso, os baixos níveis de insulina juntamente com um aumento dos níveis plasmáticos de glucagon levam à libertação de glucose pelo fígado. A glucose é excretada parcialmente através da urina, levando a poliúria, desidratação e sede e polidipsia compensatórias. A CAD ocorre mais frequentemente em doentes com diabetes mellitus de tipo 1 (DMT1) e é geralmente acompanhada por elevados níveis de glucose no sangue (>250 mg/dL). Num estudo que relatou as taxas de CAD baseadas na população, a taxa de incidência de CAD em doentes com DMT2, que necessitaram de internamento hospitalar, foi referida como sendo de 0,5 por 1 000 doentes/ano.

Em 19 de maio de 2015, a EMA efetuou uma pesquisa na base de dados Eudravigilance (EV) para os três inibidores do SGLT2. Foram identificados 102 casos graves de CAD que, por vezes, constituíram risco de vida, sugestivos de uma associação causal em doentes com DMT2, para as três substâncias ativas, originando assim um sinal de segurança. Em algumas destas notificações, a apresentação da complicação foi atípica, tendo sido observados níveis sanguíneos de glucose apenas moderadamente aumentados. A apresentação atípica da CAD em doentes com diabetes de tipo 2 atrasou o diagnóstico e o tratamento. Foram também notificados 46 casos de CAD em doentes sob tratamento com inibidores do SGLT2 para a DMT1, que não constitui atualmente uma indicação aprovada para estes medicamentos. No mesmo mês, a FDA emitiu um alerta de segurança sobre a CAD para esta classe terapêutica. Tendo em conta a gravidade destes casos e o padrão geral observado com estes medicamentos, a Comissão Europeia solicitou, em 10 de junho de 2015 e nos termos do artigo 20.º do Regulamento n.º 726/2004, o parecer da Agência sobre se as autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

### **Resumo da avaliação científica pelo PRAC**

Tendo considerado todos os dados apresentados pelos titulares das AIM provenientes de estudos clínicos e não clínicos, de notificações pós-comercialização e da literatura publicada relativamente ao risco de cetoacidose diabética (CAD) associado aos inibidores do SGLT2, o PRAC foi de parecer que não se pode excluir um pequeno risco acrescido em doentes com DMT2. A CAD ocorre geralmente em doentes com DMT1 com elevadas concentrações sanguíneas de glucose. Contudo, os casos notificados com os inibidores do SGLT2 ocorreram tanto em doentes com DMT2 como em doentes com DMT1.

Além disso, em vários casos, os valores da glicemia encontravam-se apenas moderadamente aumentados ou eram normais. Foram notificados casos de CAD com os três inibidores do SGLT2 atualmente autorizados na UE, o que é sugestivo de um efeito de classe. Embora os titulares das AIM tenham estimado taxas de incidência ligeiramente diferentes, estas não foram todas calculadas de acordo com as normas internacionais para o cálculo da taxa de incidência. Além disso, nos programas de desenvolvimento clínico dos medicamentos foram utilizados critérios diferentes de inclusão e exclusão. Por conseguinte, as populações poderiam não partilhar o mesmo risco basal de CAD e qualquer comparação direta da incidência deve ser considerada cuidadosamente. Com base nos dados disponíveis, o PRAC considerou que não existia nenhuma indicação de um risco diferente entre os medicamentos. Isto é também corroborado pelo mecanismo de ação provavelmente comum. À luz do que precede, o PRAC considerou que a CAD deve ser incluída na informação do medicamento de todos os inibidores do SGLT2 com a frequência rara.

A apresentação atípica dos casos de CAD em doentes diabéticos tratados com inibidores do SGLT2, combinada com os sintomas de outro modo não específicos apresentados pelos doentes com CAD, pode atrasar o diagnóstico e, por conseguinte, levar ao desenvolvimento de complicações mais graves ou que constituam risco de vida. A fim de minimizar este risco, o PRAC considerou que os médicos e os doentes devem ser alertados através da informação do medicamento para considerarem o risco de CAD atípica em caso de ocorrência de sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos, anorexia, dor abdominal, sede excessiva, dificuldade em respirar, confusão, fadiga ou sonolência fora do normal. Os doentes devem ser aconselhados a contactarem um médico para fazerem testes de cetoacidose e descontinuarem o tratamento com inibidores do SGLT2 em caso de CAD suspeita ou diagnosticada.

Além disso, o PRAC considerou que a «CAD com apresentação atípica» deve ser acrescentada como um risco importante identificado no Plano de Gestão dos Riscos (PGR) destes medicamentos. Estão planeados ou em curso vários estudos de segurança pós-autorização para comparar a incidência de CAD com inibidores do SGLT2 e outros agentes anti-hiperglicémicos. Além disso, é requerido aos titulares das AIM que clarifiquem o mecanismo que está na base da CAD induzida pelos inibidores do SGLT2. Estão planeados ou em curso estudos mecanísticos não clínicos para os medicamentos que contêm dapagliflozina e empagliflozina; um estudo deste tipo deve também ser realizado pelos titulares das AIM dos medicamentos que contêm canagliflozina. Espera-se que esses estudos possibilitem uma melhor caracterização do risco de CAD e do seu mecanismo e os mesmos devem ser incluídos no PGR desses medicamentos. Além disso, os titulares das AIM devem analisar a viabilidade da colheita de hormonas plasmáticas em novos ensaios ou em ensaios em curso com o objetivo de identificar padrões de desequilíbrios hormonais que possam explicar melhor o mecanismo de ação dos inibidores do SGLT2 na cetoacidose.

O PRAC concluiu igualmente que um risco de CAD, incluindo com a apresentação atípica, está também associado ao tratamento com inibidores do SGLT2 em doentes com DMT1. Esta não é uma indicação aprovada para os medicamentos que contêm inibidores do SGLT2. Dados limitados de ensaios clínicos sugerem que a CAD ocorre com frequência em doentes com DMT1. O PRAC considerou que esta informação deve ser incluída na informação do medicamento e, atendendo a que a segurança e a eficácia dos inibidores do SGLT2 não foram estabelecidas em doentes com DMT1, os profissionais de saúde devem ser recordados que estes não devem ser utilizados nesta indicação. Espera-se que os estudos de utilização do medicamento (EUM) planeados e em curso para os medicamentos que contêm dapagliflozina e empagliflozina gerem mais informações sobre a extensão e a natureza do uso *off-label*. É requerido aos titulares das AIM que apresentem os relatórios finais do estudo à EMA assim que disponíveis. Além disso, é também requerido aos titulares das AIM a realização de um EUM para os medicamentos que contêm canagliflozina, idealmente baseado em dados observacionais secundários através das bases de dados existentes. O PGR de todos estes medicamentos deve ser atualizado em conformidade.

O relativamente longo tempo até ao aparecimento observado nos ensaios clínicos é sugestivo de fatores contribuintes que desencadeiam o desenvolvimento de CAD. Além disso, os fatores de risco relatados nestes casos são consistentes com os relatados anteriormente na literatura e com os fatores de risco inerentes à população de doentes (p. ex., doentes com baixa reserva funcional de células beta, ingestão de alimentos restringida ou desidratação grave, redução brusca da dose de insulina e necessidades de insulina aumentadas devido a doença aguda, cirurgia ou abuso de álcool). O PRAC considerou que estes devem ser incluídos na informação do medicamento e que os médicos devem ser aconselhados a considerarem os antecedentes do doente antes de iniciarem o tratamento com inibidores do SGLT2. Além disso, o tratamento deve ser interrompido em doentes que sejam hospitalizados devido a intervenções cirúrgicas *major* ou doenças agudas graves. Para além disso, não se recomenda o reinício da medicação inibidora do SGLT2 em doentes com CAD anterior durante o tratamento, a menos que seja identificado e resolvido outro fator precipitador claro. Não foi possível identificar nenhum subgrupo da população com risco aumentado a partir da análise dos casos relatados nos estudos clínicos. Não foi possível retirar nenhuma conclusão definitiva relativamente a uma relação com a dose ou ao efeito protetor ou exacerbador dos medicamentos concomitantes. Globalmente, os casos notificados estavam mal documentados e foi solicitado aos titulares das AIM que implementassem questionários de seguimento dirigidos, para documentar informação consistente sobre os casos.

O PRAC considerou que a eficácia destes medicamentos foi adequadamente demonstrada nas indicações atualmente autorizadas em monoterapia e na terapêutica de associação como adjuvante da dieta e do exercício físico para melhorar o controlo glicémico em doentes adultos com DMT2.

Em conclusão, o PRAC considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm inibidores do SGLT2 se mantém favorável, na condição de que as alterações propostas à informação do medicamento e ao plano de gestão dos riscos sejam implementadas.

### **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância, relativo aos medicamentos que contêm inibidores do SGLT2.
- O PRAC analisou a totalidade dos dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado relativamente ao risco de CAD associado aos medicamentos que contêm inibidores do SGLT2 e em suporte da eficácia dos medicamentos que contêm inibidores do SGLT2.
- O PRAC considerou que a eficácia destes medicamentos foi adequadamente demonstrada nas indicações atualmente autorizadas em monoterapia e na terapêutica de associação como adjuvante da dieta e do exercício físico para melhorar o controlo glicémico em doentes adultos com DMT2,
- O PRAC concluiu que não é possível excluir um pequeno risco acrescido de CAD associado ao tratamento com inibidores do SGLT2 em doentes com DMT2. É importante assinalar que pode ocorrer CAD com apresentação atípica associada ao uso dos inibidores do SGLT2.
- Por conseguinte, o PRAC considerou que o risco de CAD deve ser minimizado através da sua inclusão na informação do medicamento com uma advertência que assinala aos profissionais de saúde e aos doentes a possível apresentação atípica da CAD a considerar em caso de ocorrência de sintomas não específicos, juntamente com os fatores de risco e as recomendações relativas à descontinuação do tratamento.

- O PRAC concluiu igualmente que um risco de CAD, incluindo com a apresentação atípica, está também associado ao uso de inibidores do SGLT2 em doentes com DMT1. Embora esta não seja uma indicação aprovada para os medicamentos que contêm inibidores do SGLT2, o PRAC considerou que os profissionais de saúde devem ser alertados para este risco e lembrados que os doentes com DMT1 não devem ser tratados com inibidores do SGLT2.

Tendo em conta o que precede, o PRAC considerou que a relação benefício-risco de Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance e Synjardy se mantém favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Consequentemente, o PRAC recomendou a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm inibidores do SGLT2.

#### **Parecer do CHMP**

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais e os fundamentos da sua recomendação.