

## **Anexo IV**

### **Conclusiones científicas**

## Conclusiones científicas

Los inhibidores del co-transportador de sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) se usan junto con la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes de tipo 2, en monoterapia o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos. El SGLT2 se expresa en los túbulos renales proximales y es el responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde el lumen tubárico. Al bloquear la acción del SGLT2, estas sustancias hacen que se elimine más glucosa a través de la orina, con lo que se reduce la glucosa mediante un mecanismo independiente de la insulina. En la UE, en la actualidad hay autorizados tres inhibidores de SGLT2 como monocomponente y en combinación de dosis fija con metformina: canagliflozina (Invokana y Vokanamet), dapagliflozina (Forxiga y Xigduo) y empagliflozina (Jardiance y Synjardy). Se estima que la exposición a estas sustancias es de 565.000 pacientes-año, 555.470 pacientes-año y 66.052 pacientes-año respectivamente.

La cetoacidosis diabética (CAD) es una patología grave, y a menudo potencialmente mortal, que se desarrolla habitualmente en pacientes diabéticos cuando sus niveles de insulina son demasiado bajos. En ausencia de insulina, el metabolismo pasa de utilizar la glucogenólisis a la lipólisis como fuente de energía, lo que genera cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos tienen un pKa bajo y por lo tanto su acumulación en la sangre produce acidosis. Esto se puede amortiguar parcialmente mediante un sistema de tampón de bicarbonato, pero este sistema se ve sobrepasado rápidamente y deben actuar otros mecanismos para compensar la acidosis. Además, los bajos niveles de insulina asociados a la elevación de los niveles plasmáticos de glucagón hacen que el hígado libere glucosa. La glucosa se excreta parcialmente a través de la orina, lo que produce poliuria, deshidratación y sed y polidipsia compensatorias. La CAD se produce principalmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y normalmente se ve acompañada de altos niveles de glucemia (>250 mg/dl). En el curso de un estudio en el que se comunicaban tasas de CAD en la población, se notificó que la tasa de incidencia de CAD en pacientes con DMT2, que necesitaban el ingreso hospitalario, era de 0,5 por 1.000 pacientes-año.

La EMA realizó una búsqueda en la base de datos Eudravigilance (EV) el 19 de mayo de 2015 en relación con los tres inhibidores de SGLT2. Se detectaron ciento dos casos graves y en ocasiones potencialmente mortales de CAD que sugerían una relación causal con alguno de los tres principios activos en pacientes con DMT2, lo cual generó una señal de seguridad. En algunos de estos informes, la patología mostraba una presentación atípica y solo se observaban unos niveles de glucemia moderadamente elevados. La presentación atípica de la CAD en pacientes con diabetes tipo 2 podía retrasar fácilmente el diagnóstico y el tratamiento. También se notificaron cuarenta y seis casos de CAD en pacientes con inhibidores de SGLT2 para DMT1, que no es una indicación aprobada en la actualidad para estos productos. La FDA emitió el mismo mes una alerta de seguridad sobre la CAD para esta clase terapéutica. Teniendo en cuenta la gravedad de estos casos y el patrón general que se observa con estos medicamentos, la Comisión Europea solicitó el 10 de junio de 2015, y conforme al Artículo 20 del Reglamento nº 726/2004, el dictamen de la Agencia sobre si es preciso mantener, modificar, suspender o revocar la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

### Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Al tomar en consideración todos los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización extraídos de estudios clínicos y no clínicos, de informes posteriores a la comercialización y de la bibliografía publicada en relación con el riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) asociada a los inhibidores de SGLT2, el PRAC consideró que no se podía descartar un ligero exceso de riesgo en pacientes con DMT2. La CAD se produce normalmente en pacientes con DMT1 que presentan concentraciones elevadas de glucosa en la sangre. Sin embargo, los casos comunicados con los inhibidores de SGLT2 se produjeron en pacientes con DMT2 y en pacientes con DMT1. Además, en varios casos, los valores que presentaba la glucemia solo eran moderadamente elevados o normales.

Se notificaron casos de CAD con los tres inhibidores de SGLT2 autorizados actualmente en la UE, lo que indica un efecto de clase. Aunque los titulares de las autorizaciones de comercialización estimaron tasas de incidencia ligeramente diferentes, no todas ellas se calcularon conforme a los estándares internacionales para el cálculo de tasas de incidencia. Además, en los programas de desarrollo clínico de los productos se utilizaron distintos criterios de inclusión y exclusión, y en consecuencia es posible que las poblaciones no compartan el mismo riesgo basal de CAD y deberá analizarse atentamente cualquier comparación directa de esta incidencia. Basándose en los datos disponibles, el PRAC consideró que no había ninguna indicación de un riesgo distinto entre los productos. Esto se ve respaldado además por el mecanismo de acción probablemente común. Considerando todo lo anterior, el PRAC consideró que convendría incluir la a CAD en la información sobre el producto de todos los inhibidores de SGLT2, con la frecuencia "rara".

La presentación atípica de los casos de CAD en pacientes diabéticos tratados con inhibidores de SGLT2 junto con los síntomas no específicos que muestran los pacientes con CAD, pueden retrasar el diagnóstico y por lo tanto llevar al desarrollo de patologías más graves o potencialmente mortales. Con el fin de minimizar este riesgo, el PRAC consideró que habría que advertir a médicos y pacientes a través de la información sobre el producto para que considerasen el riesgo de CAD atípica si aparecen síntomas no específicos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia. Se deberá aconsejar a los pacientes que acudan al médico para someterse a pruebas de cetoacidosis y que interrumpan el tratamiento con un inhibidor de SGLT2 si se sospecha que hay o se diagnostica CAD.

Además, el PRAC consideró que se debería añadir "CAD con presentación atípica" como un riesgo identificado importante en el plan de gestión de riesgos (PGR) de estos productos. Existen varios estudios de seguridad posteriores a la autorización, previstos o en curso, para comparar la incidencia de CAD con inhibidores de SGLT2 y con otros fármacos antihiper glucemiantes. Además, se ha pedido a los titulares de las autorizaciones de comercialización que aclaren el mecanismo de la CAD provocada por los inhibidores de SGLT2. Ya hay previstos o en curso estudios mecanicistas no clínicos con productos que contienen dapagliflozina y empagliflozina. El titular de la autorización de comercialización de los productos que contienen canagliflozina también debe emprender un estudio de este tipo. Estos estudios permitirán previsiblemente una mejor caracterización del riesgo de CAD y de su mecanismo y deberán incluirse en el plan de gestión de riesgos de estos productos. Además, los titulares de las autorizaciones de comercialización deberán investigar si es factible obtener muestras de hormonas plasmáticas en los ensayos clínicos nuevos o en curso, con el fin de detectar patrones de desajuste hormonal que permitan una explicación más satisfactoria del mecanismo de acción de los inhibidores de SGLT2 en la cetoacidosis.

El PRAC concluyó además que también se asocia un riesgo de CAD, incluida la presentación atípica, al tratamiento con inhibidores de SGLT2 en pacientes con DMT1. Esta no es una indicación aprobada de los productos que contienen inhibidores de SGLT2. Algunos datos procedentes de ensayos clínicos indican que la CAD se produce con cierta frecuencia en pacientes con DMT1. El PRAC consideró que esta información debe incluirse en la información sobre el producto y que, teniendo en cuenta que la seguridad y la eficacia de los inhibidores de SGLT2 no se ha probado en pacientes con DMT1, deberá recordarse a los profesionales sanitarios que estos productos no se deben usar en esta indicación. Se espera que los estudios previstos y en curso sobre el consumo de fármacos con productos que contienen dapagliflozina y empagliflozina generen más información sobre el alcance y la naturaleza del uso fuera de indicación. Se solicita a los titulares de las autorizaciones de comercialización que presenten los informes de los estudios definitivos a la EMA en cuanto estén disponibles. Además, también es necesario que el titular de la autorización de comercialización de los productos que contienen canagliflozina lleve a cabo un estudio sobre el consumo de fármacos, basado

preferentemente en datos de observación secundarios a partir de bases de los datos existentes. El PGR de todos estos productos se deberá actualizar en consecuencia.

El plazo de aparición relativamente largo observado en los ensayos clínicos deja entrever la existencia de determinados factores que contribuyen a desencadenar el desarrollo de CAD. Además, los factores de riesgo que se comunican en estos casos concuerdan con los que se han comunicado anteriormente en la bibliografía y con los factores de riesgo intrínsecos a esta población de pacientes (p. ej. pacientes con escasa reserva de células beta, ingesta limitada de alimentos o deshidratación grave, descenso repentino de la dosis de insulina y aumento de los requisitos de insulina debido a una enfermedad médica grave, intervención quirúrgica o consumo abusivo de alcohol). El PRAC consideró que estos deberían incluirse en la información sobre el producto y que habría que aconsejar a los médicos que tuviesen en cuenta los antecedentes del paciente antes de dar comienzo al tratamiento con inhibidores de SGLT2. También deberá interrumpirse el tratamiento en pacientes que estén hospitalizados debido a una intervención quirúrgica importante o enfermedad médica grave aguda. Además, no se recomienda reiniciar la medicación con un inhibidor de SGLT2 en pacientes con CAD anterior mientras estén en tratamiento, a menos que se identifique y se resuelva otro factor desencadenante claro. No se pudo identificar ningún subgrupo de población con un riesgo mayor a partir del análisis de los casos comunicados en los estudios clínicos. Tampoco se pudo llegar a una conclusión definitiva con respecto a la relación con la dosis o el efecto protector o agravante de los medicamentos administrados conjuntamente. En general, los casos comunicados no estaban bien documentados y se solicita a los titulares de las autorizaciones de comercialización que utilicen cuestionarios específicos de seguimiento con el fin de conseguir una documentación coherente sobre estos casos.

El PRAC consideró que la eficacia de estos productos se había demostrado suficientemente en las indicaciones actualmente autorizadas, en monoterapia y en combinación como complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con DMT2.

En conclusión, el PRAC consideró que la relación riesgo-beneficio de los productos que contienen inhibidores de SGLT2 sigue siendo favorable, siempre que en la información sobre el producto y el plan de gestión de riesgos se introduzcan los cambios propuestos.

### **Razones de la recomendación por parte del PRAC**

Considerando que,

- El PRAC consideró el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de los medicamentos que contienen inhibidores de SGLT2.
- El PRAC revisó la totalidad de los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización referentes al riesgo de CAD en relación con los productos que contienen inhibidores de SGLT2 y en apoyo a la eficacia de los productos que contienen inhibidores de SGLT2.
- El PRAC consideró que la eficacia de estos productos había quedado suficientemente demostrada en las indicaciones actualmente autorizadas, en monoterapia y en combinación como complemento a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con DMT2.
- El PRAC concluyó que no se podía excluir un pequeño exceso de riesgo de CAD asociado al tratamiento con inhibidores de SGLT2 en pacientes con DMT2. Es importante señalar que se puede producir CAD con presentación atípica en relación con los inhibidores de SGLT2.
- El PRAC por lo tanto opinó que habría que minimizar el riesgo de CAD mediante su inclusión en la información sobre el producto, con una advertencia que recalque a los profesionales

sanitarios y a los pacientes la necesidad de considerar la posible presentación atípica de CAD cuando aparezcan síntomas no específicos, además de los factores de riesgo y las recomendaciones sobre la interrupción del tratamiento.

- El PRAC concluyó además que también se asocia un riesgo de CAD, incluida la presentación atípica, al uso de inhibidores de SGLT2 en pacientes con DMT1. Esta no es una indicación aprobada de los productos que contienen inhibidores de SGLT2, sin embargo el PRAC consideró que se deberá advertir a los profesionales sanitarios de este riesgo y recordarles que los pacientes con DMT1 no deben recibir tratamiento con inhibidores de SGLT2.

A la vista de lo anterior, el PRAC consideró que la relación riesgo-beneficio de Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance y Synjardy sigue siendo favorable, a la espera de las modificaciones acordadas en la información sobre el producto.

El PRAC en consecuencia, recomendó la variación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen inhibidores de SGLT2.

#### **Dictamen del CHMP**

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones globales del PRAC y los motivos para la recomendación.