

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

La metformine, seule ou en association avec d'autres médicaments, est considérée comme le traitement de premier choix du diabète sucré de type 2 (DST2) et est largement utilisée au sein de l'UE. À l'heure actuelle, l'utilisation de metformine chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'est pas harmonisée dans l'ensemble de l'UE: elle est contre-indiquée chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée de stades différents selon l'État membre et le produit. Dans l'intérêt même de l'Union, on estime qu'il est nécessaire de réévaluer le caractère adéquat des recommandations actuelles sur l'utilisation des produits à base de metformine chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, en tenant compte des données disponibles sur le risque d'acidose lactique. À l'heure actuelle, ces patients, qui constituent une population importante, peuvent ne pas avoir accès aux bénéfices du traitement par metformine dans l'ensemble de l'Union européenne.

Le 25 janvier 2016, les Pays-Bas ont donc lancé une procédure d'arbitrage en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, et ont demandé au CHMP d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des produits à base de metformine, et d'émettre une opinion quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

### Résumé général de l'évaluation scientifique

Les bénéfices de la metformine dans le traitement du DST2 chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ont été démontrés en ce qui concerne la réduction du risque cardiovasculaire et de la mortalité toutes causes confondues. Dans cette population de patients, le traitement par metformine permet également de ralentir la détérioration ultérieure de la fonction rénale et d'obtenir des bénéfices significatifs supplémentaires au niveau micro- et macrovasculaire.

Les effets secondaires les plus fréquemment associés à l'utilisation de metformine chez des sujets diabétiques sont des troubles gastro-intestinaux légers à modérés, notamment une diarrhée, des nausées, des vomissements, une douleur abdominale et une diminution de l'appétit. À l'exception de l'acidose lactique, le profil global de sécurité de la metformine chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est similaire à celui observé chez les patients ayant une fonction rénale normale.

En pratique clinique, le risque d'acidose lactique est très rare et dans la majorité des cas, il ne s'observe que dans le cadre de soins d'urgence. De plus, même s'il est impossible d'exclure un lien de causalité, des facteurs autres que la metformine sont les causes les plus probables d'acidose lactique.

D'une manière générale, la metformine à doses réduites a été utilisée en toute sécurité chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée, sans induire aucune élévation significative des taux plasmatiques de metformine ou de lactate. De plus, des directives cliniques récentes sur le traitement du DST2 recommandent l'utilisation de metformine en cas d'insuffisance rénale modérée. Étant donné qu'il existe une relation évidente entre la fonction rénale et l'exposition à la metformine, les données fournies permettent de recommander l'administration d'une dose quotidienne de respectivement 2 000 mg/jour et 1 000 mg/jour chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée de stade 3a et 3b.

Pour conclure, il serait possible de minimiser suffisamment le risque accru d'acidose lactique pouvant survenir chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (GFR supérieure à 30 ml/min), grâce à une recommandation claire sur la posologie à utiliser, à une surveillance supplémentaire de la GFR avant et pendant le traitement et à une actualisation des mises en garde et précautions mentionnées dans le RCP et la notice. Les activités de routine de minimisation des risques seront également élargies

pour inclure dans les PSUR une réévaluation cumulative des cas d'acidose lactique et un questionnaire ciblé.

Sur base d'une réévaluation de toutes les données de sécurité et d'efficacité disponibles, le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de metformine reste favorable et il est recommandé de modifier les autorisations de mise sur le marché en ce qui concerne l'utilisation de ces médicaments en cas d'insuffisance rénale.

Au vu des éléments mentionnés ci-dessus, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de metformine est favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant que:

- le CHMP a pris en considération la procédure visée à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments à base de metformine.
- le CHMP a réévalué la totalité des données de sécurité et d'efficacité soumises par les TAMM pour les médicaments à base de metformine utilisés dans le traitement du diabète sucré de type 2 chez des sujets ayant une insuffisance rénale modérée (GFR comprise entre 30 et 59 ml/min), en ciblant cette réévaluation sur le risque d'acidose lactique.
- le CHMP a pris en considération les données issues d'études cliniques et épidémiologiques indiquant les bénéfices de l'utilisation de médicaments à base de metformine chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (GFR comprise entre 30 et 59 ml/min).
- le CHMP a pris en considération les données issues d'études épidémiologiques indiquant que l'acidose lactique est une affection très rare survenant le plus souvent chez des patients présentant une septicémie ou une maladie rénale ou cardiorespiratoire aiguë. Des données scientifiques récentes ont permis de conclure que les principales causes de l'acidose lactique sont le choc cardiogénique ou hypovolémique, l'insuffisance cardiaque sévère, le trauma sévère et la septicémie; la cause principale de l'acidose lactique n'est donc pas le traitement par metformine.
- le CHMP a pris en considération les publications de la littérature médicale indiquant que la metformine à doses réduites peut être utilisée en toute sécurité chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. De plus, des études épidémiologiques publiées indiquent que la metformine est souvent utilisée en pratique clinique chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée, selon les directives cliniques actuelles et sans que cela n'induisse une augmentation marquée du risque d'acidose lactique ou d'autres effets secondaires graves.
- le CHMP a estimé que le risque d'acidose lactique peut être minimisé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée grâce à des recommandations claires sur la posologie à utiliser, à une surveillance supplémentaire de la GFR avant et pendant le traitement et à une actualisation des mises en garde et précautions mentionnées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice. Les activités de routine de pharmacovigilance seront également élargies pour inclure une réévaluation cumulative et un questionnaire de suivi ciblé sur les cas d'acidose lactique, à soumettre dans les PSUR ultérieurs.

### **Avis du CHMP**

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des produits à base de metformine reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit.

Le CHMP recommande donc la modification des conditions régissant les autorisations de mise sur le marché des produits à base de metformine.