

**ANEXA IV**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) se utilizează în asociere cu regim alimentar și exercițiu fizic la pacienții cu diabet de tip 2, în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antidiabetice. SGLT2 se exprimă în tubulii renali proximali și este responsabil pentru cea mai mare parte a reabsorbției glucozei filtrate din lumenul tubular. Prin blocarea acțiunii SGLT2, aceste substanțe determină eliminarea prin urină a unei cantități mai mari de glucoză, reducând astfel glicemia prin intermediul unui mecanism independent de insulină. În prezent, în UE sunt autorizați trei inhibitori SGLT2 ca substanțe mono-componente și combinații în doză fixă cu metformină: canagliflozină (Invokana și Vokanamet), dapagliflozină (Forxiga și Xigduo) și empagliflozină (Jardiance și Synjardy). La nivel mondial, se estimează că expunerea la aceste substanțe este de 565 000 pacienți-ani, 555 470 pacienți-ani și, respectiv, 66 052 pacienți-ani.

Cetoacidoza diabetică (CAD) este o afecțiune gravă, care deseori pune viața în pericol și care apare la pacienții diabetici atunci când nivelul insulinei este prea scăzut. În lipsa insulinei, metabolismul trece de la utilizarea glicogenolizei ca sursă de energie la utilizarea lipolizei, care dă naștere corpiilor cetonici. Corpii cetonici au un pKa scăzut și, prin urmare, acumularea lor în sânge duce la acidoză. Aceasta poate fi neutralizată parțial cu sistemul tampon bicarbonat, însă acest sistem este depășit rapid și este necesară acțiunea altor mecanisme pentru a compensa acidoza. În plus, nivelul scăzut al insulinei împreună cu o creștere a nivelurilor plasmatiche de glucagon duc la eliberarea de glucoză de către ficat. Glucoza se elimină parțial prin urină, ducând la poliurie, deshidratare și sete și polidipsie compensatorie. Cel mai frecvent, CAD apare la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și de obicei este însoțită de niveluri crescute ale glucozei în sânge (>250 mg/dl). Într-un studiu care a analizat ratele populaționale ale CAD, incidența CAD la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care au necesitat internarea în spital, a fost raportată ca fiind de 0,5 la 1 000 pacienți-ani.

La 19 mai 2015, EMA a realizat o căutare după acești trei inhibitori SGLT2 în baza de date Eudravigilance (EV). Au fost identificate 102 cazuri grave de CAD care uneori au pus viața în pericol și care au sugerat o asociere cauzală pentru cele trei substanțe active la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, indicând astfel existența unui semnal de siguranță. În câteva dintre aceste raportări tabloul afecțiunii a fost atipic, fiind observate doar creșteri moderate ale nivelurilor glicemiei. Tabloul clinic atipic al CAD la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 ar putea întârzia diagnosticarea și tratamentul. De asemenea, au fost raportate 46 de cazuri de CAD la pacienții tratați cu inhibitori SGLT2 pentru diabetul zaharat de tip 1, care nu reprezintă o indicație aprobată în prezent pentru aceste produse. În aceeași lună, FDA a emis o avertizare de siguranță privind CAD pentru această clasă terapeutică. Având în vedere gravitatea acestor cazuri și tiparul general observat la toate aceste medicamente, Comisia Europeană a solicitat agenției, la 10 iunie 2015 și în conformitate cu articolul 20 din Regulamentul nr. 726/2004, un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care conțin canagliflozină, dapagliflozină și empagliflozină trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

### Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

După ce a analizat toate datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață obținute din studiile clinice și non-clinice, din raportările ulterioare introducerii pe piață și din literatura de specialitate publicată cu privire la riscul de cetoacidoză diabetică (CAD) în asociere cu inhibitorii SGLT2, PRAC a considerat că nu poate fi exclus un risc ușor crescut la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. CAD apare de obicei la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 care prezintă concentrații crescute ale glucozei în sânge. Însă cazurile raportate în asociere cu inhibitorii SGLT2 au apărut atât la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, cât și la cei cu diabet zaharat de tip 2. În plus, într-o serie de cazuri, valorile glicemiei au prezentat doar o creștere moderată sau au fost normale. Au fost raportate cazuri de CAD în asociere cu toate cele trei SGLT2 autorizate în prezent în UE, ceea ce sugerează un efect de clasă. Deși

deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au estimat incidențe ușor diferite, nu toate acestea au fost calculate în conformitate cu standardele internaționale pentru calculul incidenței. În plus, în programele de dezvoltare clinică a produselor au fost utilizate criterii diferite de includere și de excludere, prin urmare, este posibil ca nu toate grupele de pacienți să aibă același risc de referință pentru CAD și trebuie acordată o atenție deosebită oricărei comparații directe a incidenței. Pe baza datelor disponibile, PRAC a considerat că nu există nicio indicație privind un risc diferit între medicamente. Acest lucru se susține și prin faptul că probabil mecanismul de acțiune este comun. Având în vedere cele de mai sus, PRAC a considerat că CAD trebuie inclusă în informațiile referitoare la produs pentru toți inhibitorii SGLT2 cu frecvență rară.

Tabloul clinic atipic al cazurilor de CAD la pacienții cu diabet tratați cu SGLT2, asociat cu simptomele de altfel nespecifice pe care le prezintă pacienții cu CAD, poate întârzia diagnosticarea și, prin urmare, poate duce la dezvoltarea unor afecțiuni mai grave sau care pot să pună în pericol viața. Pentru a reduce la minimum acest risc, PRAC a considerat că medicii și pacienții trebuie să fie avertizați prin intermediul informațiilor referitoare la produs, pentru a ține cont de riscul de CAD atipică la apariția simptomelor nespecifice precum greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, respirație dificilă, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienților trebuie să li se recomande să contacteze un medic pentru a fi testați pentru cetoacidoză și să întrerupă tratamentul cu inhibitori SGLT2 dacă se suspectează sau este diagnosticată CAD.

În plus, PRAC a considerat că „CAD cu tablou clinic atipic” trebuie adăugată în planul de management al riscurilor (PMR) pentru aceste produse drept risc important identificat. Sunt planificate sau în curs de derulare mai multe studii de siguranță postautorizare pentru a compara incidența CAD la inhibitorii SGLT2 și la alte medicamente antihiperlipemice. În plus, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să clarifice mecanismul care stă la baza CAD indusă de inhibitorii SGLT2. Sunt deja planificate sau în curs de derulare studii non-clinice mecaniciste pentru medicamentele care conțin dapagliflozină și empagliflozină; un astfel de studiu trebuie realizat și de către deținătorul autorizației de punere pe piață pentru medicamentele care conțin canagliflozină. Se preconizează că aceste studii vor permite o mai bună definire a riscului de CAD și a mecanismului acestuia și trebuie incluse în PMR-ul pentru aceste produse. În plus, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să analizeze fezabilitatea colectării hormonilor plasmatici în cadrul unor studii noi sau în curs de derulare, în scopul identificării tiparelor dereglărilor hormonale care ar putea explica mai bine mecanismul de acțiune al inhibitorilor SGLT2 în cetoacidoză.

PRAC a concluzionat, de asemenea, că riscul de CAD, inclusiv cea cu tablou clinic atipic, este asociat și cu tratamentul cu inhibitori SGLT2 la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Aceasta nu este o indicație aprobată pentru medicamentele care conțin inhibitori SGLT2. Unele date limitate din studiile clinice sugerează apariția frecventă a CAD la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. PRAC a considerat că această informație trebuie inclusă în informațiile referitoare la produs și, având în vedere că nu s-a stabilit siguranța și eficacitatea inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, trebuie să li se reamintească profesioniștilor din domeniul sănătății că aceștia nu trebuie utilizați cu această indicație. Se preconizează că studiile planificate sau în curs de derulare privind utilizarea medicamentelor care conțin dapagliflozină și empagliflozină vor genera mai multe informații privind amploarea și natura utilizării în afara indicațiilor terapeutice. Deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață li se solicită să prezinte Agenției rapoartele finale ale studiilor, pe măsură ce devin disponibile. În plus, deținătorului autorizației de punere pe piață a medicamentelor care conțin canagliflozină i se solicită să realizeze și un studiu privind utilizarea lor, în mod ideal pe baza datelor observaționale derivate din bazele de date existente. PMR-ul pentru toate aceste produse trebuie actualizat în consecință.

Timpul relativ lung până la debut observat în studiile clinice sugerează existența unor factori care contribuie la declanșarea dezvoltării CAD. În plus, factorii de risc raportați în cazurile respective sunt în

concordanță cu cei raportați anterior în literatura de specialitate și cu factorii de risc inerenti la populația de pacienți (de exemplu, pacienți cu rezervă scăzută de celule beta funcționale, pacienți la care consumul de alimente este restricționat sau care prezintă deshidratare severă, pacienți cărora li s-a redus brusc doza de insulină și pacienți cu necesar crescut de insulină datorită unei afecțiuni medicale acute, unei intervenții chirurgicale sau abuzului de alcool). PRAC a considerat că acești factori trebuie incluși în informațiile referitoare la produs și că medicilor trebuie să li se recomande să țină cont de antecedentele pacientului înainte de inițierea tratamentului cu inhibitori SGLT2. În plus, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții internați pentru proceduri chirurgicale majore sau cu afecțiuni medicale grave și acute. În plus, nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitori SGLT2 la pacienții care au avut CAD în timpul tratamentului, cu excepția cazului în care a fost identificat și eliminat un alt factor precipitant. În urma analizării cazurilor raportate în studiile clinice, nu a putut fi identificat nicio subgrupă de pacienți cu risc crescut. Nu au putut fi formulate concluzii clare cu privire la o relație de cauzalitate dependentă de doză sau la efectul de protecție sau de exacerbare al administrării concomitente a unor medicamente. În general, cazurile raportate au fost slab documentate, iar deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață li se solicită să utilizeze chestionare de urmărire specifice pentru a documenta informații coerente privind cazurile.

PRAC a considerat că eficacitatea acestor produse a fost demonstrată în mod corespunzător în indicațiile pentru care au fost autorizate în prezent în monoterapie și în combinație ca adjuvante la regimul alimentar și exercițiul fizic pentru îmbunătățirea controlului glicemiei la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2.

În concluzie, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin inhibitori SGLT2 rămâne favorabil, cu condiția punerii în aplicare a modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs și pentru planul de management al riscurilor.

### **Motivele recomandării PRAC**

Întrucât

- PRAC a luat în considerare procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, ca urmare a analizării datelor legate de farmacovigilență pentru medicamentele care conțin inhibitori SGLT2;
- PRAC a evaluat toate datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în legătură cu riscul de CAD în asociere cu medicamentele care conțin inhibitori SGLT2 și care susțin eficacitatea medicamentelor care conțin inhibitori SGLT2;
- PRAC a considerat că eficacitatea acestor produse a fost demonstrată în mod corespunzător în indicațiile pentru care au fost autorizate în prezent în monoterapie și în combinație ca adjuvante la regimul alimentar și exercițiul fizic pentru îmbunătățirea controlului glicemiei la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2.
- PRAC a concluzionat că nu poate fi exclus riscul ușor crescut de CAD asociat cu tratamentul cu inhibitori SGLT2 la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Este important să fie menționată posibilitatea apariției CAD cu tablou clinic atipic în asociere cu inhibitorii SGLT2;
- Prin urmare, PRAC a considerat că riscul de CAD trebuie redus la minimum prin includerea sa în informațiile referitoare la produs împreună cu o avertizare, care să evidențieze pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți posibilitatea unui tablou clinic atipic pentru CAD odată cu alte simptome nespecifice, împreună cu factorii de risc și recomandările privind întreruperea tratamentului;
- PRAC a concluzionat, de asemenea, că riscul de CAD, inclusiv cea cu tablou clinic atipic, este asociat și cu utilizarea inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Deși aceasta

nu este o indicație aprobată pentru medicamentele care conțin inhibitori SGLT2, PRAC a considerat că profesioniștii din domeniul sănătății trebuie avertizați cu privire la acest risc, reamintindu-li-se faptul că pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu trebuie tratați cu inhibitori SGLT2.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc pentru Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance și Synjardy rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs.

În consecință, PRAC a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin inhibitori SGLT2.

#### **Avizul CHMP**

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.