

## **Annexe IV**

### **Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont utilisés avec l'alimentation et l'exercice chez les patients présentant un diabète de type 2, soit seuls soit en association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Le SGLT2 est exprimé dans les tubules rénaux proximaux et est responsable de la plus grande partie de la réabsorption du glucose filtré à partir de la lumière tubulaire. En bloquant l'action du SGLT2, ces substances augmentent la quantité de glucose éliminée par voie urinaire et réduisent ainsi les niveaux de glucose dans le sang via un mécanisme indépendant de l'insuline. Dans l'UE, trois inhibiteurs du SGLT2 sont actuellement autorisés en monothérapie et dans le cadre d'une association à doses fixes avec la metformine: la canagliflozine (Invokana et Vokanamet), la dapagliflozine (Forxiga et Xigduo) et l'empagliflozine (Jardiance et Synjardy). L'exposition à ces substances est respectivement estimée à 565 000 patients-année, 555 470 patients-année et 66 052 patients-année dans le monde.

L'acidocétose diabétique (ACD) est un état grave, mettant souvent en jeu le pronostic vital, qui se développe habituellement chez les patients diabétiques quand leurs taux d'insuline sont trop faibles. En l'absence d'insuline, le métabolisme passe de l'utilisation de la glycogénolyse à celle de la lipolyse comme source d'énergie, ce qui entraîne la production de corps cétoniques. Les corps cétoniques ont un pKa faible, leur accumulation dans le sang conduit donc à l'acidose. Ce phénomène peut être partiellement tamponné par le système tampon bicarbonate mais ce dernier est rapidement dépassé et d'autres mécanismes doivent entrer en action pour compenser l'acidose. De plus, les faibles taux d'insuline associés à une augmentation des taux plasmatiques de glucagon conduisent à la libération de glucose par le foie. Le glucose est partiellement excrété par l'urine, ce qui conduit à une polyurie, une déshydratation, une soif compensatoire et une polydipsie. L'ACD survient le plus fréquemment chez les patients présentant un diabète sucré de type 1 (T1DM) et elle s'accompagne habituellement d'une glycémie élevée (> 250 mg/dl). Au cours d'une étude qui a signalé les taux d'ACD dans la population, le taux d'incidence de l'ACD chez les patients présentant un T2DM et ayant nécessité une admission à l'hôpital, était de 0,5 pour 1000 patients-année.

Une recherche dans la base de données Eudravigilance (EV) a été réalisée par l'EMA le 19 mai 2015 pour les trois inhibiteurs du SGLT2. Cent et deux cas graves et mettant parfois en jeu le pronostic vital d'ACD, suggérant une association causale ont été identifiés chez les patients T2DM pour les trois substances actives, soulevant ainsi un problème de sécurité. Dans plusieurs de ces rapports, la présentation de la pathologie était atypique, les glycémies accrues observées étant seulement modérées. La présentation de l'ACD chez les patients souffrant d'un diabète de type 2 peut retarder son diagnostic et son traitement. Quarante-six cas d'ACD ont également été rapportés chez des patients sous inhibiteurs du SGLT2 pour un T1DM, cette indication n'étant pas approuvée actuellement pour ces produits. Le même mois, une alerte de sécurité relative à l'ACD a été émise par la FDA pour cette classe thérapeutique. Compte tenu de la gravité de ces cas et du profil général observé parmi ces médicaments, la Commission européenne a demandé, le 10 juin 2015, et au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, l'avis de l'Agence sur le maintien, la modification, la suspension ou la révocation de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la canagliflozine, de la dapagliflozine et de l'empagliflozine.

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

En prenant en considération l'ensemble des données transmises par le titulaire de l'AMM, issues des études cliniques et non cliniques, des rapports après mise sur le marché et de la littérature publiée, en relation avec le risque d'acidocétose diabétique (ACD) associée aux inhibiteurs du SGLT2, le PRAC a estimé qu'un faible excès de risque ne pouvait pas être exclu chez les patients présentant un T2DM. L'ACD survient généralement chez les patients T1DM présentant une glycémie élevée. Cependant, les cas rapportés avec les inhibiteurs du SGLT2 sont survenus aussi bien chez des patients T2DM que

T1DM. En outre, dans de nombreux cas, la glycémie n'était que modérément élevée, voir normale. Des cas d'ACD ont été rapportés avec les trois inhibiteurs du SGLT2 actuellement autorisés dans l'UE, ce qui suggère un effet propre à la classe. Bien que les titulaires des AMM aient estimé des taux d'incidence légèrement différents, ces derniers n'étaient pas du tout calculés selon les normes internationales pour le calcul des taux d'incidence. En outre, des critères d'inclusion et d'exclusion différents étaient utilisés dans les programmes de développement clinique des produits, par conséquent, les populations étaient susceptibles de ne pas partager le même risque initial d'ACD et il convient de prêter une attention particulière à toute comparaison directe des taux d'incidence. Sur la base des données disponibles, le PRAC a considéré qu'il n'existait aucune indication d'un risque différent entre les produits. Ceci est encore étayé par le mécanisme d'action probablement commun. Considérant ce qui précède, le PRAC a estimé que l'ACD devait être incluse dans les informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice) de tous les inhibiteurs du SGLT2 avec une fréquence «rare».

La présentation atypique des cas d'ACD chez les patients diabétiques traités par des inhibiteurs du SGLT2 avec les autres symptômes non spécifiques présentés par les patients atteints d'ACD, sont susceptibles de retarder le diagnostic et, par conséquent, de conduire au développement d'affections plus graves ou mettant en jeu le pronostic vital. Afin de minimiser ce risque, le PRAC a considéré que les médecins et les patients devaient être alertés via les informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice) pour prendre en compte le risque d'ACD atypique en cas de survenue des symptômes non spécifiques comme nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Il faut conseiller aux patients de contacter un médecin afin de faire l'objet d'un test pour l'acidocétose et d'interrompre le traitement par les inhibiteurs du SGLT2 si l'ACD est suspectée ou diagnostiquée.

En outre, le PRAC a considéré que «ACD avec présentation atypique» devait être ajouté comme un risque important identifié au plan de gestion des risques (PGR) de ces produits. Plusieurs études de sécurité post-commercialisation sont prévues ou en cours afin de comparer l'incidence de l'ACD chez les inhibiteurs du SGLT2 et autres agents anti-hyperglycémiques. Il a été, en outre, demandé aux titulaires des autorisations de mise sur le marché de clarifier le mécanisme qui sous-tend l'ACD induite par les inhibiteurs du SGLT2. Des études mécanistiques non cliniques sont déjà prévues ou en cours pour les produits contenant de la dapagliflozine et de l'empagliflozine; il a été également demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des produits contenant de la canagliflozine d'entreprendre de telles études. Ces études sont supposées permettre une meilleure caractérisation du risque d'ACD et de son mécanisme et doivent être incluses dans le PGR de ces produits. En outre, les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent explorer la faisabilité du prélèvement des hormones plasmatiques lors des essais nouveaux ou en cours dans le but d'identifier les schémas du dérangement hormonal qui pourraient mieux expliquer le mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2 en cas d'acidocétose.

Le PRAC a également conclu qu'un risque d'ACD, y compris avec une présentation atypique, est également associé au traitement par les inhibiteurs du SGLT2 chez les patients présentant un T1DM. Ceci ne constitue pas une indication approuvée pour les produits contenant des inhibiteurs du SGLT2. Les données limitées issues des essais cliniques suggèrent que l'ACD survient de façon fréquente chez les patients présentant un T1DM. Le PRAC a considéré que cette information devait être incluse dans les informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice), étant donné que la sécurité et l'efficacité des inhibiteurs du SGLT2 n'ont pas été établies chez les patients présentant un T1DM, il convient de rappeler aux professionnels de santé que ces produits ne doivent pas être utilisés dans cette indication. Des études d'utilisation du médicament (DUS) prévues et en cours pour les produits contenant de la dapagliflozine et de l'empagliflozine doivent permettre de générer plus d'informations sur l'étendue et la nature de cette utilisation hors indication. Il a été demandé aux titulaires des autorisations de mise sur le marché de soumettre les rapports finaux de ces études à l'EMA dès qu'ils seront disponibles. De

plus, il est également nécessaire que les titulaires des autorisations de mise sur le marché des produits contenant la canagliflozine entreprennent une étude d'utilisation du médicament, basée idéalement sur des données observationnelles secondaires via des bases de données existantes. Les PGR de tous ces produits doivent être mis à jour en conséquence.

Le délai d'apparition relativement long observé lors des essais cliniques est évocateur de facteurs contributifs qui déclenchent le développement de l'ACD. De plus, les facteurs de risque rapportés dans ces cas sont cohérents avec ceux qui ont été rapportés antérieurement dans la littérature et avec les facteurs de risque inhérents à la population des patients (par exemple, patients ayant une faible réserve fonctionnelle de cellules bêta, prise alimentaire limitée ou déshydratation grave, réduction brutale de la dose d'insuline et augmentations des besoins en insuline dues à une affection aiguë, intervention chirurgicale ou abus d'alcool). Le PRAC a considéré que tout cela devait être inclus dans les informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice) et qu'il devait être conseillé aux médecins de prendre en considération les antécédents du patient avant d'instaurer un traitement par les inhibiteurs du SGLT2. De plus, le traitement doit être interrompu chez les patients hospitalisés pour faire l'objet d'interventions chirurgicales importantes ou présentant une affection aiguë grave. En outre, il n'est pas recommandé de reprendre un traitement par les inhibiteurs du SGLT2 chez des patients ayant présenté une ACD pendant un tel traitement, à moins qu'un autre facteur déclenchant ait été clairement identifié et résolu. Aucun sous-ensemble de population présentant un risque accru n'a pu être identifié à partir de l'analyse des cas rapportés dans les études cliniques. Aucune conclusion définitive n'a pu être tirée en relation avec la dose ou avec un effet protecteur ou aggravant de médicaments pris simultanément. Globalement, les cas rapportés étaient mal documentés et il est demandé aux titulaires des autorisations de mise sur le marché de mettre en œuvre des questionnaires de suivi afin de documenter des informations cohérentes sur les cas.

Le PRAC a considéré que l'efficacité de ces produits avait été démontrée de façon adéquate, dans leurs indications actuellement autorisées, en monothérapie et en association à titre d'auxiliaire de l'alimentation et de l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique des patients adultes T2DM.

En conclusion, le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque des produits contenant des inhibiteurs du SGLT2 restait favorable à condition que les modifications proposées des informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice) et du plan de gestion des risques soient mises en œuvre.

#### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant que:

- le PRAC a pris en considération la procédure formée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant de données de pharmacovigilance pour les médicaments contenant des inhibiteurs du SGLT2;
- le PRAC a examiné la totalité des données soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché en relation avec le risque d'ACD associé aux produits contenant des inhibiteurs du SGLT2 et venant étayer l'efficacité des produits contenant des inhibiteurs du SGLT2;
- le PRAC a considéré que l'efficacité de ces produits avait été démontrée de façon adéquate, dans leurs indications actuellement autorisées, en monothérapie et en association à titre d'auxiliaire de l'alimentation et de l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique des patients adultes T2DM;
- le PRAC a conclu qu'un faible risque supplémentaire d'ACD associé au traitement par les inhibiteurs du SGLT2 chez les patients présentant un T2DM ne pouvait pas être exclu; il est important de savoir qu'un ACD ayant une présentation atypique est susceptible de survenir en association avec les inhibiteurs du SGLT2;

- par conséquent, le PRAC a estimé que le risque d'ACD devait être minimisé par son inclusion dans les informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice) avec un avertissement mettant en évidence, pour les professionnels de la santé et les patients, la présentation potentiellement atypique d'une ACD qui doit être envisagée en cas de survenue de symptômes non spécifiques, ainsi que les facteurs de risques et les recommandations relatives à l'arrêt du traitement;
- le PRAC a également conclu qu'un risque d'ACD, y compris avec une présentation atypique, est également associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 chez les patients présentant un T1DM. Ceci ne constitue pas une indication approuvée pour les produits contenant des inhibiteurs du SGLT2, cependant le PRAC a considéré que les professionnels de la santé devaient être avertis de ce risque et qu'il fallait leur rappeler que les patients présentant un T1DM ne devaient pas être traités avec des inhibiteurs du SGLT2.

Au vu des informations qui précèdent, le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque de Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance et Synjardy reste favorable, sujet aux modifications convenues des informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice).

Par conséquent, le PRAC a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des produits contenant des inhibiteurs du SGLT2.

#### **Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques du PRAC et des motifs de la recommandation.