

Relatório de Avaliação para Terapias Baseadas em GLP-1

Avaliação nos termos do Artigo 5(3), Regulamento (CE) Nº 726/2004.



Relatório de Avaliação, conforme adotado pelo CHMP (Comitê para Produtos Medicinais de Uso Humano), com todas as informações de natureza comercialmente confidenciais apagadas.

European Medicines Agency, 2013. A reprodução é autorizada se a fonte for fornecida.

Fonte: www.ema.europa.eu

1. Informações Gerais Sobre o Procedimento

A Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency --EMA) tomou conhecimento das descobertas feitas por um grupo de pesquisadores acadêmicos, que sugeriam um aumento do risco de pancreatite e alterações celulares em pacientes em tratamento para Diabetes Mellitus Tipo 2 (T2DM) com terapias baseadas em GLP-1 (agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4)). Essas descobertas foram provenientes do exame histológico de 34 pâncreas, obtidos de doadores de órgãos com morte cerebral. Os pâncreas de 8 indivíduos com T2DM que foram tratados com sitagliptina ($n = 7$) ou exenatida ($n = 1$) durante um ano ou mais foram comparados a 12 pâncreas de indivíduos com T2DM tratados com outras terapias e a 14 pâncreas de indivíduos que não eram diabéticos. Os investigadores descreveram achados nos pâncreas de indivíduos com T2DM tratados com terapias baseadas em GLP-1, o que podia implicar em uma associação do tratamento com um aumento do risco de pancreatite e neoplasias.

As informações de produto atuais de todas as terapias baseadas em GLP-1 autorizadas contêm avisos sobre pancreatite e que esta patologia é listada como um evento reportado. Além disso, as taxas de incidência de pancreatite e o potencial surgimento de câncer pancreático provenientes dos produtos autorizados baseados em GLP-1 estão sendo investigadas como parte de diversos estudos em curso. No entanto, em vista de nova evidência, o Comitê para Produtos Medicinais de Uso Humano (CHMP) foi solicitado a investigar os dados emergentes e a dar sua

opinião, nos termos do Artigo 5(3) do Regulamento (CE) 726/2004, sobre o potencial impacto em agonistas do GLP-1 autorizados, e inibidores do DPP-4, em consulta com o Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRAC). No caso de se identificarem preocupações, os Comitês irão indicar se estas devem ser investigadas a nível Comunitário.

2. Discussão Científica

2.1 Introdução

Terapias baseadas em GLP-1 estão aprovadas para o tratamento de pacientes com DM2. Estas terapias incluem agonistas do receptor de GLP-1 (exenatida, liraglutida e lixisenatide) e inibidores da DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina) que, embora de maneiras diferentes, aumentam a exposição ao GLP-1.

O GLP-1 é um hormônio gastrointestinal secretado pelas células L epiteliais intestinais como resposta à presença de nutrientes no lúmen do intestino delgado. Uma vez em circulação, o GLP-1 tem uma meia-vida de um a dois minutos, devido à rápida degradação realizada pela enzima dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4). Devido à sua curta meia-vida, foram desenvolvidos os análogos do GLP-1, resistentes à ação da DPP-4 e os inibidores da DPP-4. O mecanismo destes produtos consiste no aumento da exposição aos hormônios incretinas (principalmente o GLP-1), o que leva a uma estimulação, dependente de glicose, das células alfa e beta. As principais ações do GLP-1 são estimular a secreção de insulina (isto é, para agir como um hormônio incretina) e para inibir a secreção de glucagon (a resposta normal do glucagon à hipoglicemia não é prejudicada), assim contribuindo para limitar as excursões de glicose pós-prandial. Ele também inibe a mobilidade e a secreção gastrointestinal, agindo então como um hormônio enterogastrona e parte do mecanismo "ileal brake" ("quebra ileal"). O GLP-1 também parece ser um regulador fisiológico de apetite e da ingestão de alimentos. Vários locais adicionais com receptores de GLP-1 foram descobertos, incluindo o coração e o sistema nervoso. Existem estudos apoiando a idéia de que o GLP-1 pode regular as vias de sinalização acopladas à proliferação celular e à apoptose.

A eficácia dos agonistas do receptor do GLP-1 e dos inibidores da DPP-4 já foi demonstrada. Em termos de segurança, os eventos adversos mais comuns observados em ensaios clínicos com os agonistas do

receptor do GLP-1 são de caráter gastrointestinal; principalmente náuseas, vômito e diarreia. No entanto, a incidência diminui ao longo do tempo. Outros riscos identificados incluem pancreatite, imunogenicidade, insuficiência renal aguda e perda de peso rápida. Os riscos potenciais identificados com os inibidores da DPP-4 incluem hipoglicemia, hipersensibilidade, alterações gastrointestinais, pancreatite, alterações dermatológicas, elevação das transaminases e infecções.

A avaliação atual foi iniciada após descobertas de um grupo de pesquisadores acadêmicos que sugeriram um aumento no risco de pancreatite e alterações celulares em pacientes em tratamento para T2DM com terapias baseadas em GLP-1 (Butler et al, 2013). O CHMP considerou o artigo publicado recentemente sobre este assunto, e foi realizada uma avaliação sobre informações pré-clínicas e clínicas disponíveis sobre segurança em relação ao pâncreas. O PRAC foi consultado, conforme aplicável. O resultado de uma reunião ad-hoc realizada com peritos também foi considerada. Somente estão aqui presentes as informações relevantes para a discussão.

2.2 Butler et al (2013)

Um sumário das principais descobertas da publicação de Butler et al, 2013, está descrito a seguir.

Design e Métodos do Estudo

O estudo examinou os pâncreas de doadores de órgãos com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) tratados com terapia com incretina (n=8) ou outra terapia (n=12) e controles não-diabéticos (n=14). Todos os pâncreas foram adquiridos de doadores de órgãos com morte cerebral da JDRF Network for Pancreatic Organ Donors with Diabetes (nPOD), coordenada pela Universidade da Flórida, em Gainesville, Flórida. Os oito indivíduos que receberam terapia com incretina fizeram tratamento durante um ano ou mais (sete foram tratados com sitagliptina, e 1 com exenatida).

As características dos indivíduos, incluindo idade, duração da doença, índice de massa corporal (IMC), tratamentos recebidos e a causa da morte estão listadas abaixo.

Em termos de fixação e seccionamento do pâncreas, os autores descreveram o procedimento de preparação para a recuperação dos pâncreas de doadores de órgãos cadavéricos. Foi realizada imunocoloração em dois locais, que incluiu: 1) a desparafinização

de várias seções e incubação com anticorpos primários para Ki67 e insulina, ou CD3 e glucagon com localização de anticorpo visualizado com peroxidase-DAB (3,3'-diaminobenzidina) e sistemas de polímero vermelho rápido-fosfatase alcalina; 2) coloração para Ki67, insulina e azul de Alcian por Imuno-histoquímica e Ki67 e glucagon por Imuno-histoquímica. Uma seção do pâncreas de cada caso de DM tratado com terapia de incretina e um subgrupo de DM não tratado com terapia de incretina (5 casos) e dos casos não-diabéticos (6 casos) foi colorida com insulina e glucagon por imunofluorescência, e partes adicionais com glucagon, insulina, citoqueratina e DAPI (4', 6-diamidino-2-fenilindol).

As lâminas coloridas ou seções do pâncreas foram examinadas. A análise morfológica foi realizada através da estimativa da proporção da área colorida de glucagon e insulina comparada à área de tecido total, definida por contra-coloração de hematoxilina usando um algoritmo ou medindo a área total do tecido. Cortes transversais totais da cabeça, corpo e cauda do pâncreas foram avaliados para neoplasia intraepitelial pancreática (NIPan) por um patologista gastrointestinal com informação clínica ocultada. O número de lesões e grau da NIPan foram estabelecidos por unidade lobular e, então, computados por área de unidade do pâncreas. Usando algumas seções coloridas, 100 ilhotas foram analisadas por seção para determinar a frequência de Ki67 nas células alfa e beta das ilhotas e nos compartimentos de células não-alfa e não-beta dessas ilhotas.

Um total de 475 células alfa e 475 células beta foram avaliadas. A porcentagem de células beta e alfa em dutos pancreáticos foi determinada e a metodologia usada foi descrita pelos autores.

Resultados

De acordo com a publicação, a massa pancreática estava aumentada ($p < 0,05$) em aproximadamente 40% em pacientes com DM2 tratados com terapia incretínica, comparado ao observado em indivíduos com DM não tratados com esses produtos medicinais.

A massa da célula beta estava diminuída em 55% em pacientes com DM não foram tratados com terapia incretínica, em comparação com os controles não-diabéticos ($0,29 \pm 0,08$ contra $0,60 \pm 0,10G$; $p < 0,05$), embora tenha sido observado um aumento, mais nos números de célula beta do que em seu tamanho, em

pacientes com DM tratados com incretina comparados ao grupo de DM ($1,81 \pm 0,56$ contra $0,29 \pm 0,08G$, $p < 0,01$) e aos controles não-diabéticos ($1,81 \pm 0,56$ contra $0,60 \pm 0,10G$, $p < 0,05$).

A área pancreática fracionada imunocorada com glucagon estava aumentada em indivíduos com DM tratados com incretinas em comparação com aqueles DM com outro tipo de terapia ($1,65 \pm 0,39$ contra $0,57 \pm 0,12\%$, $p < 0,0001$), assim como comparados aos controles não-diabéticos ($1,65 \pm 0,39$ contra $0,52 \pm 0,08\%$, $p < 0,0001$). O padrão de massa de glucagon também estava aumentado em indivíduos com DM tratados com incretina comparados àqueles com DM não tratados com esses medicamentos ($2,08 \pm 0,75$ versus $0,45 \pm 0,10$ G, DM-I versus DM, $p < 0,01$). Assim como nas células beta, o aumento da massa da célula alfa deu-se principalmente devido ao aumento no número de células.

Os autores relataram um subgrupo de ilhotas dilatadas e com formatos peculiares, assim como um número aumentado de células endócrinas em associação com estruturas ductais nos sujeitos com DM tratados com incretina. Células imunorreativas à insulina foram encontradas em indivíduos de todos os três grupos, com aumento não detectado entre eles, independentemente da terapia com incretina. No entanto, a porcentagem de células imunorreativas ao glucagon nos ductos estava aumentada nos sujeitos com DM anteriormente tratados com incretina em comparação aos sujeitos com DM não tratados com incretina ($2,8 \pm 0,9$ contra $0,5 \pm 0,2\%$, $p = < 0,05$). O aumento das células imunorreativas ao glucagon, com o uso de incretina, foi principalmente observado em áreas periductais, enquanto o aumento dos números de células imunorreativas à insulina, nos indivíduos com terapia com incretina, foi localizado em áreas mais remotas desses complexos endócrinos periductais.

A hiperplasia da célula alfa foi encontrada em um sujeito do estudo com DM, tratado com exenatida. Em um indivíduo com DM tratado com sitagliptina, uma célula alfa/glucagon produzindo um tumor neuroendócrino foi identificada no corpo do pâncreas. Microadenomas produtores de glucagon foram também detectados no mesmo caso e dois outros indivíduos tratados com incretina, enquanto ilhotas hiperplásicas com coloração predominante de glucagon foram observadas em sete de oito dos indivíduos tratados com incretina. Tumores neuroendócrinos ou microa-

denomas produtores de glucagon não foram encontrados nos controles não-diabéticos ou nos sujeitos de estudo com DM não tratados com incretina. Os autores indicaram que uma inspeção das seções pancreáticas imunocoradas com insulina ou glucagon, de indivíduos com DM tratados com incretina, pareceu sugerir que diversas células dentro dessas ilhotas eram imunorreativas aos dois hormônios. A porcentagem de células positivas para insulina, em indivíduos tratados com incretina, que também eram imunorreativas ao glucagon aumentou quando comparada àqueles com DM não tratados com incretina ($16,8 \pm 5,0$ contra $3,2 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$). Também houve um aumento nas células imunorreativas duplamente positivas em indivíduos com DM não tratados com incretina quando comparado aos controles não-diabéticos ($3,2 \pm 1,4$ contra $0,4 \pm 0,1\%$, $p < 0,05$). A frequência de núcleos positivos de Ki67 em células endócrinas de ilhotas foi extremamente rara (ao todo menos de 0,01 de células por seção de ilhota), com nenhuma diferença significativa entre os três grupos estudados.

Finalmente, foi observado que o aumento da massa pancreática associada às terapias com incretina foi acompanhada pelo aumento total da proliferação celular do pâncreas ($0,25 \pm 0,03$ contra $0,12 \pm 0,01\%$, DM-I contra DM, $p < 0,0001$) e um aumento na presença de neoplasia intraepitelial pancreática (NIPans) ($11,9 \pm 2,6$ contra $4,9 \pm 1,7$, DM-I contra DM, NIPans/mm² x 103, $p < 0,01$). A inspeção de seções do pâncreas em indivíduos tratados com incretina revelou pequenos focos com aumento de imunocoloração de Ki67 dentro e em volta dos ductos e, às vezes, em áreas de displasia exócrina.

2.3 Dados Clínicos e Pré-Clínicos Sobre a Segurança do Pâncreas

O CHMP considerou as informações clínicas e pré-clínicas anteriormente disponíveis, com foco em pancreatite e/ou câncer pancreático. Com o objetivo de coletar informações sobre eventos pancreáticos, o comitê também considerou as atividades de farmacovigilância atuais e os estudos em andamento. Abaixo apresenta-se um resumo para os agonistas de GLP-1 (exenatida, liraglutida e lixisenatide) e inibidores da DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e linagliptina).

Exenatida

Estudos farmacológicos em animais e in vitro com exenatida mostraram um aumento na massa da célula beta após o tratamento. Não foram observados efeitos adversos no pâncreas de animais saudáveis em nenhum dos estudos toxicológicos incluídos na solicitação inicial de autorização de comercialização. No entanto, estudos posteriores realizados por grupos acadêmicos demonstraram um potencial para outros efeitos no pâncreas. Gier et al, 2012 Diabetes 61:1250 mostrou um aumento das glândulas dos ductos pancreáticos em ratos tratados com exenatida. Eles também mostraram que esse efeito em um camundongo transgênico com expressão de oncogene pode contribuir para displasia e/ou pancreatite. A relevância desses resultados para a segurança clínica é incerta. Em estudos com primatas não humanos, houve uma hiperplasia pancreática leve em macacos tratados por 3 a 9 meses. O efeito foi observado apenas na dosagem máxima, representando uma margem de exposição para exposição clínica de aproximadamente 1000 vezes. Na histopatologia não houve sugestões de mudanças toxicologicamente importantes. Tendo em conta que o aumento da massa da célula beta foi considerado um mecanismo potencialmente importante para os efeitos acessórios dos agonistas receptores de GLP-1, a hiperplasia pancreática em macacos não foi considerada uma preocupação. Além disso, nos estudos de carcinogenicidade em camundongos e ratos, não houve evidência de neoplasia pancreática.

No cenário clínico, os dados de segurança do programa de estudos clínicos não indicaram um maior risco de pancreatite com exenatida duas vezes ao dia (BID), se comparada a outros fármacos. Contudo, no momento da aprovação, casos espontâneos de pancreatite foram relatados em outros mercados em que os produtos já haviam sido introduzidos. As informações do produto, portanto, contêm enunciados em relação à pancreatite como um alerta e um efeito indesejável registrado. Foram relatados dois casos de câncer pancreático nos estudos clínicos. Na base de dados de Estudos Concluídos Integrados usada para solicitação de exenatida uma vez na semana (QW), apareceram três casos de pancreatite aguda (um em um indivíduo recebendo exenatida QW e dois em indivíduos recebendo pioglitazona). Nenhum caso de neoplasia pancreática foi relatado na base de dados.

Os resultados dos três estudos retrospectivos avaliando o risco de pancreatite, assim como os dados de um registro relacionado ao risco de neoplasia pancreática, concluíram que os estudos não demonstraram uma diferença de risco entre o uso atual ou recente da exenatida comparado a outros fármacos orais anti-diabéticos. No entanto, foi também concluído que as evidências precisam ser avaliadas com cuidado, devido à natureza dos dados com grande risco de confusão residual. Porém, devido ao pequeno número de neoplasias pancreáticas, nenhuma conclusão firme pode ser definida.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um teste de avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com linagliptina, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos. Além disso, também estão em andamento estudos observacionais e estudos de monitorização de eventos de prescrição.

Liraglutida

Estudos de toxicidade de doses repetidas foram conduzidos em camundongos CD-1, ratos Sprague-Dawley e macacos *Cynomolgus*. Além disso, foram realizados estudos de longo prazo de carcinogenicidade em camundongos e ratos. Um aumento do peso pancreático foi observado nos grupos de dose média e alta de macacos *Cynomolgus* na 52ª semana de tratamento (o estudo durou 87 semanas). O aumento do peso mostrou estar relacionado com um aumento equilibrado nas massas do ducto exócrino e dos ácinos, no entanto, a proporção de peso ducto/ácino foi constante entre os animais do grupo controle e os do grupo de dose máxima. A morfologia histológica normal do pâncreas foi observada em todos os estudos, e mudanças bioquímicas ou clínicas não foram observadas em nenhum dos estudos não-humanos e não houve indicativo histopatológico de inflamação. Ademais, não foram observadas mudanças macroscópicas nas 87 semanas do estudo de toxicidade de dose repetida em macacos *Cynomolgus*, e, portanto, os resultados na 52ª semana não indicaram uma preocupação de segurança para humanos para pancreatite relacionada ao tratamento. No geral, os dados não-clínicos não indicam que o tratamento de liraglutida é associado com efeitos adversos no pâncreas exócrino e endócrino. Um estudo de autorização pós-marketing em ratos Zucker diabéticos e obesos (ZDF) também mostrou que o tratamento com liraglutida não foi as-

sociado com pancreatite e aumento de massa de célula exócrina ou a proliferação de célula exócrina não foram observados.

Em termos de dados clínicos, os índices reportados de pancreatite aguda e pancreatite nos estudos de fase III/a foram de 1,6/1.000 sujeito/anos de exposição (SYE) para liraglutida e 1,4/1.000 SYE para fármacos orais anti-diabéticos. Uma morte devido a carcinoma pancreático também foi identificada e considerada como não relacionada ao tratamento. Casos de pancreatite e neoplasia são acompanhados em relatórios periódicos de atualização de segurança. Com base nas evidências de estudos clínicos e da fase de pós-marketing, as informações do produto têm sido atualizadas e contêm um alerta mencionando pancreatite como um efeito indesejável registrado.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo da avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com liraglutida, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos. Também estão em andamento estudos observacionais.

Lixisenatide

Estudos de toxicidade de doses repetidas foram conduzidos em camundongos, ratos e cachorros. O efeito potencial da lixisenatide nos pesos relativos e absolutos do pâncreas não foi avaliado. Em estudos de carcinogenicidade de dois anos, realizados em camundongos e ratos, alguns achados microscópicos foram relatados. Quando mudanças histopatológicas foram detectadas no pâncreas (hiperplasia de células da ilhota, adenoma de células da ilhota, hiperplasia de células dos ácinos), elas ocorreram em níveis de exposição máxima comparada à exposição ativa esperada na prática clínica, em um número pequeno de animais e com um baixo grau de gravidade. Relações gênero-efeito ou dose-efeito não foram observadas. Em relação à incidência de carcinoma/adenoma de células da ilhota observada em ratos em uso de lixisenatide, não há diferença estatisticamente significativa entre os ratos tratados com o fármaco, quando comparados aos animais controle. Os resultados microscópicos não foram considerados como indicativos de um alto risco de segurança clínica.

No cenário clínico, eventos adversos específicos a pancreatite foram relatados em estudos de fase II/III em nove pacientes no grupo da lixisenatide (0,3%)

comparados a dois pacientes do grupo de placebo (0,1%). Contudo, quando os eventos de pancreatite aguda e pancreatite foram confirmados, por consulta gastroenterológica ou estudos de imagens positivas, o incidente foi considerado similar entre os grupos de tratamento. Foi relatado carcinoma pancreático em três pacientes da lixisenatide (<0,1%) e um paciente (<0,1%) do grupo comparador (braço exenatida).

Com base nas evidências dos estudos clínicos, as informações do produto contêm um alerta com relação à pancreatite.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo da avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com lixisenatide, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos. São planejados um estudo retrospectivo de base de dados e um de registro do paciente para monitorar ocorrências dos eventos de interesse, por exemplo, pancreatite e câncer pancreático.

Sitagliptina

Nenhum efeito adverso no pâncreas foi observado em estudos in vitro, incluindo estudos de dose repetida em camundongos, ratos, cachorros e macacos e estudos de carcinogenicidade em camundongos e ratos. Também foi demonstrado que a sitagliptina não é um composto genotóxico in vitro e in vivo. Em primatas não-humanos, foram avaliados efeitos potenciais no pâncreas em um estudo de toxicidade de dose repetida de três meses. Os dados histopatológicos do pâncreas não mostraram preocupação. Na literatura, foi observada que a sitagliptina causou proliferação ductal e metaplasia em um modelo transgênico de rato diabético (Matveyenko et al 2009 Diabetes 58:1604), no entanto, dados de rato IAPP (transgênico polipeptídeo amilóide da ilhota humana) e ratos ZDF (Zucker diabéticos e obesos) confirmam o efeito benéfico da sitagliptina na função da célula beta, mediado principalmente pela melhor preservação da célula beta; por exemplo, ao reduzir a morte da célula beta (apoptose) em vez de expandir a massa da célula beta por proliferação de célula do ducto pancreático. Nesses estudos, a proliferação das células dos ductos pancreáticos, um fator de risco importante para o desenvolvimento da pancreatite e de câncer pancreático, não aumentou sob o efeito da sitagliptina, conforme comparado à metformina.

Dois casos de pancreatite e dois casos de carcinoma pancreático foram relatados nos estudos clínicos iniciais, apoiando a autorização de comercialização. Os dados foram considerados insuficientes para se extrair conclusões. Um caso de câncer pancreático em outro estudo também foi relatado. Pancreatite e câncer pancreático vêm sendo relatados no cenário pós-marketing. No que se refere ao câncer pancreático, os dados não indicaram uma associação real. Foi realizada uma revisão cumulativa dos casos e a maioria (19 de 29) possuía um tempo até o início do efeito menor do que 6 meses, um período considerado muito curto para indicar uma relação causal com a sitagliptina. Outros casos pós-comercialização não mostraram nenhuma mudança de padrão ou aumento da incidência.

Com base nas evidências de testes clínicos e da fase de pós-marketing, as informações do produto têm sido atualizadas e contêm um alerta mencionando pancreatite como efeito indesejável registrado.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo da avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com sitagliptina, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos.

Saxagliptina

Todos os estudos de carcinogenicidade e de dose repetida foram realizados em animais não diabéticos. Não foi observado qualquer resultado indicativo de lesões pré-neoplásicas ou efeitos proliferativos nos estudos de toxicidade de dose repetida em camundongos, ratos, cachorros ou macacos com níveis de exposição do plasma adequadamente superiores aos níveis de exposição humana em dose terapêutica máxima. A saxagliptina foi não-geotóxica *in vitro* e *in vivo*. A saxagliptina não causou hiperplasia ou neoplasia pancreática em níveis de exposição do plasma adequadamente superiores aos níveis de exposição humana com dose terapêutica máxima.

No cenário clínico, não houve evidência de qualquer relação causal entre tratamento com saxagliptina e neoplasia pancreática em dados dos estudos de fase II/b e III. Foram relatados quatro casos de pancreatite, pelo menos, com possível relação com o tratamento com saxagliptina. A pancreatite também tem sido relatada na fase de pós-marketing. Foram relatados um total de oito casos de câncer pancreático e dois casos de neoplasia do pâncreas. A duração do

tratamento com saxagliptina era conhecida em seis casos, variando de 4-18 meses. O curto tempo para o evento, não esperado em malignidades induzidas por fármacos, e a falta de informações de histórico suficientes tornam a avaliação causal difícil.

Com base em evidências de estudos clínicos e da fase de pós-marketing, as informações do produto têm sido atualizadas e contêm um alerta mencionando pancreatite como efeito indesejável registrado.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo da avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com saxagliptina, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos.

Vildagliptina

A influência de vildagliptina na regulação da célula beta foi examinada em ratos neonatais e em camundongos diabéticos induzidos por streptozotocina (STZ). A vildagliptina nitidamente aumentou a replicação (>8-vezes aumentada) e inibiu apoptose (em 65%) no sétimo dia do tratamento. Isso resultou em um aumento significativo da massa da célula beta no 21º dia (24h após dose final), que estava mantido no 33º dia (12 dias após a dose final). Não há efeitos aparentes do tratamento em células betas associadas ao ducto (um indicador de neogênese) ou em colorações de glucagon em ratos neonatais. A inibição, por parte da vildagliptina, da apoptose foi coerente com os resultados relatados por Hamamoto S et al, 2013 em camundongos KK-Ay obesos e diabéticos, em que os autores concluíram que, no modelo de camundongo usado, a vildagliptina aumenta a massa da célula beta ao suprimir a apoptose da célula e o estresse oxidativo e ao melhorar a proliferação e a diferenciação da célula. Não foi observado efeito na massa da célula alfa. A vildagliptina não demonstrou potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo*. O potencial carcinogênico foi investigado em ratos e camundongos em estudos de carcinogenicidade de 2 anos. A sobrevivência dos ratos não foi afetada pelo tratamento. Foi relatada uma maior incidência de hemangiossarcoma em camundongos machos tratados com ≥ 250 mg/kg/dia e em camundongos fêmeas com 1000 mg/kg/dia (razão de exposição de 15 no nível de efeito adverso não observado [NOAEL] de 100 mg/kg/dia), mas descobriu-se que os resultados não representam um risco significativo para humanos.

No cenário clínico, eventos adversos relacionados com pancreatite foram raramente relatados com incidências similares em todos os grupos de tratamento na fase II/III dos estudos clínicos. Apenas um número muito pequeno de eventos de câncer pancreático foram relatados em grupos de vildagliptina e de comparadores (três cada), traduzindo-se em 0,032 casos por 100 SYE contra 0,046 casos por 100 SYE, respectivamente.

A pancreatite também foi relatada na fase pós-marketing, com a maioria dos casos solucionados após a interrupção do fármaco. Em termos de câncer pancreático, em nove dos 15 casos em que o tempo até o início do efeito foi relatado, o câncer pancreático ocorreu em três meses após o início do tratamento. Esse curto tempo não permite a consideração de uma neoplasia diretamente induzida por fármaco, embora um efeito estimulante da vildagliptina em lesões preexistentes não possa ser excluído.

Com base nas evidências de testes clínicos e da fase de pós-marketing, as informações do produto têm sido atualizadas e contém um alerta mencionando pancreatite como um efeito indesejável registrado.

Em adição à farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo observacional de longo prazo para avaliar vários resultados de segurança em associação com vildagliptina ou combinação de dose fixa de vildagliptina com metformina, incluindo eventos pancreáticos. Está também em andamento um estudo observacional multinacional para avaliar o perfil da vildagliptina no ambiente do mundo real.

Linagliptina

Em estudos não clínicos, a morfologia pancreática foi investigada em camundongos, ratos, cachorros e macacos. Nenhum resultado consistente foi obtido, tanto em relação à pancreatite quanto à proliferação. A linagliptina não mostrou potencial genotóxico e não induziu efeitos carcinogênicos em camundongos no estudo de carcinogênese de 2 anos, exceto por um aumento significativo em linfomas malignos em fêmeas. Isso foi atribuído ao alto histórico de linfomas em camundongos.

Uma vez que a linagliptina não é genotóxica e a hiperplasia linfóide no baço e no timo não aumentou nos camundongos fêmeas, foi concluído que esse resultado não era relevante para humanos.

Os dados clínicos disponíveis de um grande número de pacientes em estudos clínicos controlados por placebo mostraram que a incidência de pancreatite no grupo linagliptina é baixa (0,22 casos por 100 doentes-ano, no grupo da linagliptina, contra 0,07 por 100 doentes-ano no grupo placebo; a diferença não foi estatisticamente significativa). Os casos de pancreatite e neoplasia são acompanhados em relatórios de atualização de segurança periódicos. Nenhuma conclusão sobre carcinoma pancreático pode ser definida atualmente devido ao número baixo de casos relatados. Com base nas evidências de estudos clínicos e da fase de pós-marketing, as informações do produto tem sido mantidas atualizadas e contém um alerta mencionando pancreatite como um efeito indesejável registrado.

Além da farmacovigilância de rotina, as iniciativas de pós-marketing contínuas incluem um estudo da avaliação de desfechos cardiovasculares da terapia com linagliptina, que também irá coletar informações em relação aos eventos pancreáticos.

(1) Butler et al, Expansão Marcada de Pâncreas Exócrino e Endócrino, Com Terapia de Incretina em Seres Humanos, com o Aumento da Displasia do Pâncreas Exócrino e Potencial para a criação de Tumores Neuroendócrinos Produzidos pelo Glaucagon ; Diabetes. 2013 Jul; 62(7):2595-604. Veja tabela na página seguinte.

[continua no próximo número]

Tabela 1 - Características clínicas de doadores de órgãos que tiveram morte cerebral (conforme apresentado na publicação)

Caso	Idade (anos)	Duração da DM (anos)	Sexo	IMC (kg/m ²)	Tratamentos	Causa da morte
DM-I						
6157	74	1	F	39	Januvia	Hemorragia intracraniana/ACV
6185	46	15	M	41	Januvia, metformina	Anóxia
6186	68	5	M	21	Januvia, metformina	Hemorragia Intracraniana/AVC
6189	49	26	F	36	Byetta, metformina, glipizida	AVC
6199	53	20	M	30	Januvia, caneta de insulina	Hemorragia Intracraniana/AVC
6194	47	13	M	24	Humulin NovoLog, Januvia	Hemorragia Intracraniana/AVC
6203	68	5	M	33	Januvia, metformina	AVC
6206	59	10	M	42	Januvia, metformina	AVC
Média (EPM)	58(4)	12(3)		33 (3)		
DM						
6028	33	17	M	30	Insulina	Ferida de arma de fogo nacabeça
6059	18	0,3	F	39	Nenhum	Cardiovascular
6108	57	2	M	30	Metformina	Hemorragia Intracraniana/AVC
6110	20	0,2	F	40	Nenhum	Hemorragia Intracraniana/AVC, CAD
6109	48	—	F	33	Nenhum	Hemorragia Intracraniana/AVC, CAD
6114	42	2	M	31	Metformina, não-compatível	Asfixia
6124	62	3	M	34	Metformina	Hemorragia Intracraniana/AVC
6127	44	10	F	30	Insulina	Hemorragia Intracraniana/AVC
6133	45	20	F	40	Insulina	Cardiovascular
6139	37	1,5	F	45	Nenhum	Convulsões
6142	29	14	F	34	Nenhum	Meningite bacteriana
6149	39	20	F	29	Insulina	Hemorragia Intracraniana/AVC
Média (EPM)	40 (4)	8(3)		35 (2)		
ND						
6009	45		M	31		Anóxia
6015	39		F	32		Anóxia
6012	64		F	31		Cerebrovascular/AVC
6016	42		M	31		Cerebrovascular/AVC
6019	68		F	24		Traumatismo craniano
6020	60		M	30		Cerebrovascular/AVC
6022	75		M	31		Cerebrovascular/AVC
60,34	32		F	25		Traumatismo craniano
6060	24		M	33		Traumatismo craniano
6097	43		F	36		Cerebrovascular/AVC
6099	14		M	30		Traumatismo craniano
6102	45		F	35		Cerebrovascular/AVC
6158	40		M	30		Traumatismo craniano
6165	45		F	25		Cerebrovascular/AVC
Média (SEM)	45 (5)			30 (1)		

CAD, cetoacidose diabética; F, feminino; HC, hemorragia cerebral; M, masculino. ■