

**Παράρτημα IV**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

Οι αναστολείς συµµεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) χρησιµοποιούνται σε συνδυασµό µε δίαιτα και άσκηση σε ασθενείς µε διαβήτη τύπου 2, είτε ως µονοθεραπεία είτε σε συνδυασµό µε άλλα αντιδιαβητικά φάρµακα. Ο SGLT2 εκφράζεται στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια και είναι υπεύθυνος για το µεγαλύτερο µέρος της επαναρρόφησης διηθηµένης γλυκόζης από τον σωληναριακό αυλό. Αναστέλλοντας τη δράση του SGLT2, οι ουσίες αυτές αυξάνουν την αποβολή της γλυκόζης µέσω των ούρων, µειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τα επίπεδα γλυκόζης στο αίµα µέσω ενός µηχανισµού ανεξάρτητου από την ινσουλίνη. Στην ΕΕ, τρεις αναστολείς SGLT2 είναι επί του παρόντος εγκεκριµένοι ως µονοθεραπεία και ως συνδυασµός σταθερής δόσης µε µετφορµίνη: η καναγλιφλοζίνη (Inkagana και Vokanamet), η δαπαγλιφλοζίνη (Forxiga και Xigduo) και η εµπαγλιφλοζίνη (Jardiance και Synjardy). Η έκθεση στις ουσίες αυτές υπολογίζεται σε 565.000, 555.470 και 66.052 ανθρωποέτη ασθενών αντίστοιχα, σε ολόκληρο τον κόσµο.

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) είναι µια σοβαρή, συχνά απειλητική για τη ζωή, κατάσταση η οποία συνήθως εμφανίζεται σε διαβητικούς ασθενείς όταν τα επίπεδα ινσουλίνης είναι πολύ χαµηλά. Απουσία ινσουλίνης, ο µεταβολισµός χρησιµοποιεί ως πηγή ενέργειας τη λιπόλυση αντί της γλυκονογένεσης, διαδικασία που οδηγεί στην παραγωγή κετονοσωµάτων. Τα κετονοσώµατα έχουν χαµηλή pKa, εποµένως η συσσώρευσή τους στο αίµα οδηγεί σε οξέωση. Αυτό µπορεί να ρυθµιστεί µερικώς µε το ρυθµιστικό σύστηµα διπτανθρακικών, αλλά το σύστηµα αυτό καταβάλλεται γρήγορα και για να αντισταθµιστεί η οξέωση πρέπει να δράσουν άλλοι µηχανισµοί. Επιπλέον, τα χαµηλά επίπεδα ινσουλίνης σε συνδυασµό µε µια αύξηση των επιπέδων γλυκαγόνης στο πλάσµα οδηγούν σε απελευθέρωση γλυκόζης από το ήπαρ. Η γλυκόζη απεκκρίνεται µερικώς µέσω των ούρων, µε αποτέλεσµα πολυουρία, αφυδάτωση και αντισταθµιστική δίψα και πολυδιψία. Η ΔΚΟ παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς µε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και συνήθως συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίµα (>250 mg/dl). Σε µια µελέτη που ανέφερε πληθυσµιακά ποσοστά της ΔΚΟ, η επίπτωση ΔΚΟ σε ασθενείς µε ΣΔ2, οι οποίοι έχρηζαν νοσηλείας, αναφέρθηκε ως 0,5 ανά 1000 ανθρωποέτη ασθενών.

Ο EMA πραγµατοποίησε µια έρευνα στη βάση δεδοµένων Eudravigilance (EV) στις 19 Μαΐου 2015 για τους τρεις αναστολείς SGLT2. Αναγνωρίστηκαν 102 σοβαρά και, σε κάποιες περιπτώσεις, απειλητικά για τη ζωή περιστατικά ΔΚΟ, ενδεικτικά µιας αιτιολογικής σύνδεσης, σε ασθενείς µε ΣΔ2 για τις τρεις δραστικές ουσίες, συνεπώς προκύπτει ένα σήµα ασφάλειας. Σε ορισµένες από αυτές τις αναφορές, η παρουσίαση της κατάστασης ήταν άτυπη µε µέτρια µόνο αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίµα. Η άτυπη παρουσίαση της ΔΚΟ σε ασθενείς µε διαβήτη τύπου 2 θα µπορούσε να καθυστερήσει τη διάγνωση και τη θεραπεία. Σαράντα έξι περιστατικά ΔΚΟ αναφέρθηκαν επίσης σε ασθενείς υπό θεραπεία µε αναστολείς SGLT2 για ΣΔ1, ο οποίος δεν αποτελεί επί του παρόντος εγκεκριµένη ένδειξη για τα προϊόντα αυτά. Μια προειδοποίηση ασφάλειας για τη ΔΚΟ εκδόθηκε από τον FDA για αυτήν τη θεραπευτική κατηγορία κατά τον ίδιο µήνα. Λαµβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα αυτών των περιστατικών και το γενικό πρότυπο που παρατηρείται στα εν λόγω φαρµακευτικά προϊόντα, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αιτήθηκε, στις 10 Ιουνίου 2015 και σύµφωνα µε το άρθρο 20 του κανονισµού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, τη γνώµη του Οργανισµού σχετικά µε τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας των φαρµακευτικών προϊόντων που περιέχουν καναγλιφλοζίνη, δαπαγλιφλοζίνη και εµπαγλιφλοζίνη.

### Γενική περίληψη της επιστηµονικής αξιολόγησης της PRAC

Κατά την εξέταση όλων των δεδοµένων που υπέβαλαν οι ΚΑΚ από κλινικές και µη κλινικές µελέτες, αναφορές µετά την κυκλοφορία στην αγορά και στη δηµοσιευµένη βιβλιογραφία, σχετικά µε τον κίνδυνο διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ) συνδεόµενης µε τους αναστολείς SGLT2, η PRAC έκρινε ότι δεν θα µπορούσε να αποκλειστεί ένας µικρός επιπλέον κίνδυνος σε ασθενείς µε ΣΔ2. Η ΔΚΟ συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς µε ΣΔ1 µε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίµα. Ωστόσο, τα περιστατικά που αναφέρθηκαν µε αναστολείς SGLT2 εμφανίστηκαν σε ασθενείς µε ΣΔ2 καθώς και σε ασθενείς µε

ΣΔ1. Επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, οι τιμές της γλυκόζης στο αίμα ήταν μετρίως μόνο αυξημένες ή φυσιολογικές. Περιπτώσεις ΔΚΟ αναφέρθηκαν και με τους τρεις SGLT2 που είναι εγκεκριμένοι επί του παρόντος στην ΕΕ, γεγονός που υποδηλώνει επίδραση κατηγορίας. Παρόλο που οι ΚΑΚ υπολόγισαν ελαφρώς διαφορετικά ποσοστά επίπτωσης, δεν υπολογίστηκαν όλα σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα προσδιορισμού του δείκτη επίπτωσης. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στα προγράμματα κλινικής ανάπτυξης των προϊόντων, επομένως οι πληθυσμοί μπορεί να μην αντιμετωπίζουν τον ίδιο βασικό κίνδυνο εμφάνισης ΔΚΟ και θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση σε κάθε άμεση σύγκριση της επίπτωσης. Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC έκρινε ότι δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις διαφορετικού κινδύνου μεταξύ των προϊόντων. Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω μέσω του πιθανώς κοινού μηχανισμού δράσης. Κατά την εξέταση των ανωτέρω, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι η ΔΚΟ θα πρέπει να περιλαμβάνεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια στις πληροφορίες προϊόντος όλων των αναστολέων SGLT2 με συχνότητα «σπάνια».

Η άτυπη παρουσίαση των περιπτώσεων ΔΚΟ σε διαβητικούς ασθενείς υπό θεραπεία με SGLT2, σε συνδυασμό με τα, κατά τα άλλα, μη ειδικά συμπτώματα που παρουσιάζονται σε ασθενείς με ΔΚΟ, μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση και επομένως να οδηγήσει στην ανάπτυξη πιο σοβαρών ή απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αυτού, η PRAC θεώρησε ότι οι ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται μέσω των πληροφοριών προϊόντος προκειμένου να λαμβάνουν υπόψη τον κίνδυνο άτυπης ΔΚΟ όταν εμφανίζονται μη ειδικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακός πόνος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Στους ασθενείς πρέπει να δίδεται η συμβουλή να επικοινωνούν με έναν ιατρό προκειμένου να εξεταστούν για κετοξέωση και να διακοπεί η θεραπεία με αναστολέα SGLT2 σε περίπτωση υποψίας ή διάγνωσης ΔΚΟ.

Επιπλέον, η PRAC έκρινε ότι η «ΔΚΟ με άτυπη παρουσίαση» θα πρέπει να προστεθεί ως ένας σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος στο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) των προϊόντων αυτών. Πολυάριθμες μετεγκριτικές μελέτες ασφάλειας έχουν προγραμματιστεί ή βρίσκονται υπό εξέλιξη για τη σύγκριση της επίπτωσης της ΔΚΟ με αναστολείς SGLT2 και άλλους αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες. Επιπλέον, ζητείται από τους ΚΑΚ να διασαφηνίσουν τον μηχανισμό στον οποίο βασίζεται η επαγωγή ΔΚΟ από αναστολείς SGLT2. Καμία κλινική μηχανιστική μελέτη δεν έχει προγραμματιστεί ή βρίσκεται υπό εξέλιξη για προϊόντα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη. Η εκπόνηση μιας τέτοιας μελέτης απαιτείται επίσης από τον ΚΑΚ προϊόντων που περιέχουν καναγλιφλοζίνη. Οι εν λόγω μελέτες αναμένεται να επιτρέψουν τον καλύτερο χαρακτηρισμό του κινδύνου εμφάνισης ΔΚΟ και του μηχανισμού της, ενώ θα πρέπει να περιλαμβάνονται στα ΣΔΚ των προϊόντων αυτών. Επιπλέον, οι ΚΑΚ θα πρέπει να διερευνήσουν τη σκοπιμότητα της συλλογής ορμονών πλάσματος σε νέες ή τρέχουσες δοκιμές με σκοπό τον εντοπισμό ασθενών με ορμονική διαταραχή η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει περαιτέρω τον μηχανισμό δράσης των αναστολέων SGLT2 στην κετοξέωση.

Η PRAC απεφάνθη επίσης ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΚΟ, συμπεριλαμβανομένης της άτυπης παρουσίας, συνδέεται επίσης με τη θεραπεία με αναστολείς SGLT2 σε ασθενείς με ΣΔ1. Αυτή η ένδειξη δεν είναι εγκεκριμένη για τα προϊόντα που περιέχουν αναστολείς SGLT2. Περιορισμένα δεδομένα κλινικών δοκιμών υποδεικνύουν ότι η ΔΚΟ εμφανίζεται με συχνότητα «συχνή» σε ασθενείς με ΣΔ1. Η PRAC έκρινε ότι οι πληροφορίες αυτές θα πρέπει να περιλαμβάνονται στις πληροφορίες προϊόντος και, δεδομένου ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των αναστολέων SGLT2 δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ΣΔ1, θα πρέπει να υπενθυμίζεται στους επαγγελματίες υγείας ότι οι αναστολείς αυτοί δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στη συγκεκριμένη ένδειξη. Από τις προγραμματισμένες και τις τρέχουσες μελέτες για τη χρήση του φαρμάκου (DUS) για προϊόντα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη αναμένεται να προκύψουν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την έκταση και τη φύση της μη προβλεπόμενης χρήσης. Οι ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλουν την τελική έκθεση της μελέτης στον EMA μόλις οι εν λόγω πληροφορίες καταστούν διαθέσιμες. Επιπλέον, απαιτείται επίσης η εκπόνηση από τον ΚΑΚ προϊόντων που περιέχουν καναγλιφλοζίνη μιας DUS, η οποία

ιδανικά να βασίζεται σε δευτερεύοντα δεδομένα παρατήρησης μέσω των υπάρχουσών βάσεων δεδομένων. Το ΣΔΚ όλων αυτών των προϊόντων θα πρέπει να επικαιροποιηθεί ανάλογα.

Ο σχετικά μεγάλος χρόνος έως την εμφάνιση που παρατηρείται σε κλινικές δοκιμές είναι ενδεικτικός των παραγόντων που συντελούν στην ενεργοποίηση της ανάπτυξης ΔΚΟ. Επιπλέον, οι παράγοντες κινδύνου που αναφέρονται στα περιστατικά συνάδουν με εκείνους που έχουν ήδη αναφερθεί στη βιβλιογραφία και τους παράγοντες κινδύνου που είναι εγγενείς στον πληθυσμό ασθενών (π.χ. ασθενείς με χαμηλό απόθεμα λειτουργίας β-κυττάρων, περιορισμένη λήψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, αιφνίδια μείωση της δόσης ινσουλίνης και αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη λόγω οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργική επέμβαση ή κατάχρηση αλκοόλ). Η PRAC έκρινε ότι αυτοί οι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να συμπεριληφθούν στις πληροφορίες προϊόντος και ότι θα πρέπει να συνιστάται στους ιατρούς να λαμβάνουν υπόψη το ιατρικό του ασθενούς πριν από την έναρξη θεραπείας με αναστολείς SGLT2. Επιπλέον, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξεία σοβαρή ιατρική πάθηση. Επίσης, δεν συνιστάται η επανέναρξη του φαρμάκου με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς με παλαιότερη ΔΚΟ ενώ ακολουθούν θεραπεία, εκτός εάν έχει προσδιορισθεί ή εξαλειφθεί κάποιος άλλος σαφής παράγοντας επίσπευσης. Καμία υποκατηγορία του πληθυσμού με αυξημένο κίνδυνο δεν ήταν δυνατόν να ταυτοποιηθεί από την ανάλυση των περιπτώσεων που αναφέρονται σε κλινικές μελέτες. Δεν ήταν δυνατή η εξαγωγή οριστικού συμπεράσματος όσον αφορά τη σχέση της δόσης ή την προστατευτική ή επιδεινωτική δράση των συγχωρηγούμενων φαρμάκων. Συνολικά, οι αναφερόμενες περιπτώσεις δεν έχουν τεκμηριωθεί πλήρως και ζητήθηκε από τους ΚΑΚ να εφαρμόσουν στοχευμένα ερωτηματολόγια παρακολούθησης, προκειμένου να καταγραφούν συνεπείς πληροφορίες για τις περιπτώσεις.

Η PRAC έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα των προϊόντων αυτών είχε αποδειχθεί επαρκώς στις επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις τους ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικους ασθενείς με ΣΔ2.

Συμπερασματικά, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν αναστολείς SGLT2 παρέμεινε θετική, υπό την προϋπόθεση ότι εφαρμόζονται οι προτεινόμενες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος και το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

### **Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την PRAC**

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αναστολείς SGLT2.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους αδείας κυκλοφορίας σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΚΟ που συνδέεται με προϊόντα που περιέχουν αναστολείς SGLT2 και υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των προϊόντων που περιέχουν αναστολείς SGLT2.
- Η PRAC έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα των προϊόντων αυτών είχε αποδειχθεί επαρκώς στις επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις τους ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα και την άσκηση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικους ασθενείς με ΣΔ2.
- Η PRAC απεφάνθη ότι δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί ένας μικρός πλεονάζων κίνδυνος εμφάνισης ΔΚΟ που συνδέεται με τη θεραπεία με αναστολείς SGLT2 σε ασθενείς με ΣΔ2. Κυρίως, μπορεί να εμφανιστεί ΔΚΟ με άτυπη παρουσίαση, συνδεδεμένη με αναστολείς SGLT2.
- Επομένως, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΚΟ θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί μέσω της συμπερίληψής της στις πληροφορίες προϊόντος με μια

προειδοποιητική επισήμανση για τον επαγγελματία υγείας και τους ασθενείς σχετικά με την εξέταση για πιθανή άτυπη παρουσίαση ΔΚΟ όταν παρατηρούνται μη ειδικά συμπτώματα. Επίσης, πρέπει να αναγράφονται οι παράγοντες κινδύνου και να περιλαμβάνονται συστάσεις σχετικά με τη διακοπή της θεραπείας.

- Η PRAC απεφάνθη επίσης ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΔΚΟ, συμπεριλαμβανομένης της άτυπης παρουσίας, συνδέεται επίσης με τη χρήση αναστολέων SGLT2 σε ασθενείς με ΣΔ1. Δεν πρόκειται για μια εγκεκριμένη ένδειξη για τα προϊόντα που περιέχουν αναστολείς SGLT2. Παρόλα αυτά, η PRAC έκρινε ότι οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ενημερωθούν για τον κίνδυνο αυτόν και να τους υπενθυμιστεί ότι οι ασθενείς με ΣΔ1 δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς SGLT2.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των Forxiga, Xigduo, Invokana, Vokanamet, Jardiance και Synjardy παραμένει θετική υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος.

Η PRAC, κατά συνέπεια, εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν αναστολείς SGLT2.

### **Γνώμη της CHMP**

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.