

#### **IV. melléklet**

#### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) inhibitorokat 2-es típusú cukorbetegéknél alkalmazzák diéta és testmozgás mellett önmagukban vagy egyéb diabétesz gyógyszerekkel kombinálva. Az SGLT2 a proximális renális tubulusokban van jelen, és felelős a tubulusokban filtrálódott glükóz reabszorpciójának legnagyobb részéért. Az SGLT2 blokkolása által ezen vegyületek hatására több glükóz távozik a vizelettel, ezáltal a vércukorszint egy inzulintól független mechanizmus révén csökken. Az Európai Unióban jelenleg három SGLT2 inhibitor engedélyezett egykomponensű gyógyszerként, illetve fix dózisú kombinációban metforminnal: kanagliflozin (Invokana és Vokanamet), dapagliflozin (Forxiga és Xigduo) és empagliflozin (Jardiance és Synjardy). A hatóanyagok expozícióját a fenti sorrendben 565 000 beteg-évre, 555 470 beteg-évre, illetve 66 052 beteg-évre becsülik világszerte.

A diabéteszes ketoacidózis (DKA) egy súlyos, gyakran életveszélyes állapot, amely általában akkor alakul ki a cukorbetegéknél, amikor az inzulin szintje túl alacsony. Az inzulin hiányában az anyagcsere a glikogenolízis alkalmazásáról átáll a lipolízisre, mint energiaforrásra, amely ketontesteket termel. A ketontestek alacsony pKa értékűek, és ezért felhalmozódásuk a vérben acidózishoz vezet. Ez részben ellensúlyozható a bikarbonát puffer rendszerrel, azonban ez a rendszer gyorsan kimerül, és más mechanizmusoknak kell működésbe lépniük az acidózis kompenzálására. Ezenfelül az alacsony inzulinszint és a plazma glukagonszint emelkedése a glükóz májból történő kiáramlását eredményezi. A glükóz részben kiválasztódik a vizelettel, ami poliuriához, dehidrációhoz, valamint kompenzatórikus szomjúsághoz és polidipsziához vezet. A DKA leggyakrabban 1-es típusú cukorbetegségben (T1DM) szenvedő betegeknek fordul elő, és általában magas vércukorszint (>250 mg/dl) kíséri. Egy populáció-alapú DKA arányokról beszámoló vizsgálatban a kórházi beutalást igénylő DKA előfordulási gyakoriságát T2DM betegeknek 0,5/1000 beteg-évben jelezték.

Az Európai Gyógyszerügynökség 2015. május 19-én elvégezte az Eudravigilance (EV) adatbázis kutatását a három SGLT2 inhibitor vonatkozásában. A három hatóanyag vonatkozásában 102 súlyos és esetenként életveszélyes, ok-okozati összefüggésre utaló DKA esetet azonosítottak T2DM betegeknek, ami biztonságossági jelzést vet fel. Számos ilyen beszámolóban az állapot megjelenése atípusos volt, csupán mérsékelten emelkedett vércukorszintet figyeltek meg. A DKA atípusos megjelenése 2-es típusú cukorbetegéknél kisleltetheti a diagnózist és a kezelést. A DKA 46 esetéről számoltak be SGLT2 inhibitorokkal kezelt T1DM betegeknek, amely jelenleg nem egy engedélyezett javallat ezen készítmények esetében. Ugyanabban a hónapban az amerikai élelmiszer- és gyógyszerellenőrző hatóság (FDA) biztonsági figyelmeztetést adott ki a DKA vonatkozásában ennél a terápiás osztálynál. Figyelembe véve az esetek súlyosságát és az ezen gyógyszerekkel kapcsolatosan megfigyelt általános mintázatot, az Európai Bizottság 2015. június 10-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke alapján felkérte az Ügynökséget, hogy adjon véleményt arról, hogy a kanagliflozin, dapagliflozin és empagliflozin tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

### A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, a klinikai és nem klinikai vizsgálatokból, a forgalomba hozatal utáni jelentésekből és a publikált szakirodalomból származó, az SGLT2 inhibitorokkal összefüggő diabéteszes ketoacidózis (DKA) kockázatával kapcsolatos összes adat vizsgálata során a PRAC azon a véleményen volt, hogy a T2DM betegeknek kismértékű többlet kockázat nem zárható ki. A DKA típusosan T1DM betegeknek fordul elő magas vércukorszinttel. Ugyanakkor az SGLT2 inhibitorok alkalmazásával kapcsolatosan jelentett esetek előfordultak T2DM és T1DM betegeknek egyaránt. Továbbá számos esetben a vércukorszint csupán mérsékelten emelkedett vagy normális volt. Az EU-ban jelenleg engedélyezett mindhárom SGLT2 inhibitorral kapcsolatosan beszámoltak DKA esetekről, ami osztályhatást feltételez. Bár a forgalomba hozatali engedély

jogosultjai kissé eltérő előfordulási gyakoriságot becsültek, ezek közül nem mindegyiket az előfordulási gyakoriság kiszámítására vonatkozó nemzetközi standardok szerint számolták ki. Ezenfelül különböző bevásárlási és kizárási kritériumokat alkalmaztak a készítmények klinikai fejlesztési programjai során, ezért a populációkban esetleg nem azonos a DKA kiindulási kockázata, valamint gondosan meg kell vizsgálni minden közvetlen gyakoriság összehasonlítást. A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC úgy ítélte meg, hogy nem utal semmi az egyes készítmények eltérő kockázatára. Ezt a valószínűleg azonos hatásmechanizmus is alátámasztja. Figyelembe véve a fentieket, a PRAC azon a véleményen volt, hogy a diabéteszes ketoacidózisnak minden SGLT2 inhibitor terméktájékoztatójában szerepelnie kell „ritka” gyakorisággal.

Az SGLT2 inhibitorokkal kezelt betegeknél a DKA atípusos megjelenése és a DKA betegeknél jelentkező, egyébként nem specifikus tünetek együttesen késleltethetik a diagnózist, és ezért súlyosabb vagy életveszélyes állapotok kialakulásához vezethetnek. A fenti kockázat minimalizálása érdekében a PRAC úgy vélte, hogy az orvosokat és a betegeket figyelmeztetni kell a terméktájékoztatón keresztül, hogy gondoljanak az atípusos DKA kockázatára, ha nem specifikus tünetek, például hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, túlzott szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fáradtság vagy aluszékonyság jelentkeznek. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy forduljanak orvoshoz a ketoacidózis kivizsgálása céljából, és hagyják abba az SGLT2 inhibitor kezelést, ha DKA gyanúja merül fel vagy azt állapítanak meg.

Továbbá a PRAC úgy vélte, hogy a készítmények Kockázatkezelési Programját ki kell egészíteni a „DKA atípusos megjelenéssel” állapottal, mint fontos azonosított kockázattal. Számos engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálatot terveznek vagy van folyamatban, hogy összehasonlítsák az SGLT2 inhibitorok és más antihyperglykémiai szerek esetén a DKA gyakoriságát. Ezenfelül a forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek tisztázni az SGLT2 inhibitorok által kiváltott DKA háterében megbúvó mechanizmust. A dapagliflozin és empagliflozin tartalmú készítményekkel kapcsolatosan már tervben vagy folyamatban vannak nem klinikai mechanisztikus vizsgálatok; ilyen vizsgálatot kell elvégeznie a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a kanagliflozin tartalmú termékeket illetően is. A fenti vizsgálatok várhatóan lehetővé teszik a DKA kockázatának és mechanizmusának pontosabb meghatározását, és bele kell foglalni azokat a készítmények kockázatkezelési tervébe. Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek feltárni a plazma hormonok összegyűjtésének megvalósíthatóságát az új vagy folyamatban lévő vizsgálatokban azzal a céllal, hogy azonosítsák azokat a hormonzavar mintázatokat, amelyek ketoacidózisban további magyarázattal szolgálhatnak az SGLT2 inhibitorok hatásmechanizmusát illetően.

A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy a DKA kockázata, beleértve az atípusos megjelenést, társul az SGLT2 inhibitorokkal kezelt T1DM betegeknél is. Ez nem egy jóváhagyott javallat az SGLT2 inhibitorokat tartalmazó készítmények esetében. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott adatok arra utalnak, hogy a T1DM betegeknél gyakran előfordul a DKA. A PRAC úgy vélte, hogy ezt az információt be kell illeszteni a beteg-tájékoztatóba, és figyelembe véve, hogy az SGLT2 inhibitorok biztonságosságát és hatásosságát T1DM betegeknél nem igazolták, emlékeztetni kell az egészségügyi szakembereket, hogy ne alkalmazzák azokat ebben az indikációban. A dapagliflozin és az empagliflozin tartalmú készítményekkel kapcsolatosan tervezett és folyamatban lévő gyógyszerhasználati esettanulmányok várhatóan több információt adnak az indikáción túli alkalmazás mértékéről és természetéről. A forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek benyújtani a végleges vizsgálati jelentést az Európai Gyógyszerügynökségnek, amint az elérhetővé válik. Ezenfelül szükség van arra, hogy a kanagliflozin tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedélyének jogosultja elvégezzen egy gyógyszerhasználati esettanulmányt, amely ideális esetben a meglévő adatbázisok révén másodlagos megfigyeléses adatokon alapul. Ennek megfelelően kell frissíteni mindegyik készítmény kockázatkezelési tervét.

A klinikai vizsgálatokban megfigyelt, a tünetek jelentkezéséig eltelt relatíve hosszú idő közzeható tényezőkre utal, amelyek kiváltják a DKA kialakulását. Továbbá az esetekben jelentett kockázati tényezők megegyeznek a szakirodalomban korábban jelentettekkel, valamint a betegcsoporttal együtt járó kockázati tényezőkkel (például alacsony béta-sejt működési tartalék, korlátozott ételbevitel vagy súlyos dehidráció, hirtelen inzulin dózis csökkentés és fokozott inzulinigény akut betegség, műtét vagy alkohol abúzus miatt). A PRAC úgy vélte, hogy ezeket bele kell foglalni a terméktájékoztatóba, és fel kell hívni az orvosok figyelmét arra, hogy vizsgálják meg beteg kórelőzményét, mielőtt elkezdik az SGLT2 inhibitor kezelést. Ezenfelül meg kell szakítani a kezelést azoknál a betegeknél, akik kórházba kerülnek komoly műtét vagy akut, súlyos betegség miatt. Továbbá nem javasolt az SGLT2 inhibitor kezelés újratekzdése azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés közben korábban DKA alakult ki, kivéve, ha azonosítanak egy másik, egyértelmű kiváltó tényezőt, és kiküszöbölik azt. A klinikai vizsgálatokban jelentett esetek elemzése alapján nem lehetett fokozott kockázatú betegalcsoportot azonosítani. Nem lehetett végleges következtetést levonni a dózissal való összefüggésre, illetve az egyidejűleg szedett gyógyszerek védő vagy súlyosbító hatására vonatkozóan. Összességében a jelentett esetek dokumentációja szegényes volt, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjai kötelesek célzott utánkvető kérdőíveket bevezetni az esetekre vonatkozó, következetes információk dokumentálása céljából.

A PRAC úgy vélte, hogy a készítmények hatásosságát megfelelően igazolták a jelenleg engedélyezett javallatokban monoterápiaként és kombinációban, diéta és testmozgás kiegészítéseként a glikémiás kontroll javítására felnőtt T2DM betegeknél.

Összefoglalva a PRAC úgy ítélte meg, hogy az SGLT2 inhibitorokat tartalmazó készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad, feltéve, hogy a terméktájékoztató és a kockázatkezelési terv javasolt módosításai megvalósulnak.

### **A PRAC ajánlás indoklása**

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta az SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 726/2004/EK irányelv 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, az SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerekkel összefüggő DKA kockázatával kapcsolatos, valamint az SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerek hatásosságát alátámasztó adatok összességét.
- A PRAC úgy vélte, hogy a készítmények hatásosságát megfelelően igazolták a jelenleg engedélyezett javallatokban monoterápiaként és kombinációban, diéta és testmozgás kiegészítéseként a glikémiás kontroll javítására felnőtt T2DM betegeknél.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a T2DM betegeknél nem zárható ki az SGLT2 inhibitor kezeléssel összefüggő DKA kismértékű többlet kockázata. Fontos, hogy az SGLT2 inhibitorokkal összefüggésben atípusos megjelenésű DKA jelentkezhet.
- Ezért a PRAC azon a véleményen volt, hogy minimalizálni kell a DKA kockázatát azáltal, hogy belefoglalják azt a terméktájékoztatóba egy figyelmeztetéssel, amely hangsúlyozza az egészségügyi szakemberek és a betegek részére, hogy nem specifikus tünetek jelentkezése esetén gondolni kell a DKA lehetséges atípusos megjelenésére, továbbá a kockázati tényezőkkel és a kezelés felfüggesztésével kapcsolatos ajánlásokkal.
- A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy a DKA kockázata, beleértve az atípusos megjelenést, társul az SGLT2 inhibitorok alkalmazásával T1DM betegeknél is. Ez nem egy jóváhagyott javallat az SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerek esetén, ennek ellenére a PRAC

úgy vélte, hogy figyelmeztetni kell az egészségügyi szakembereket erről a kockázatról, és emlékeztetni kell őket, hogy a T1DM betegek nem kezelhetők SGLT2 inhibitorokkal.

A fentiek tekintetében a PRAC úgy vélte, hogy a Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance és Synjardy előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett.

Ennek következtében a PRAC javasolta az SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek módosítását.

#### **CHMP vélemény**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.