

**Bilaga IV**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Natrium-glukos kotransportör 2-hämmare (SGLT2) används tillsammans med kost och motion för patienter med typ 2-diabetes, antingen ensamt eller i kombination med andra diabetesläkemedel. SGLT2 uttrycks i proximala njurtubuli och ansvarar för huvuddelen av återresorptionen av filtrerat glukos från tubuluslumen. Genom att blockera verkan av SGLT2 gör dessa ämnen att mer glukos försvinner med urinen, vilket sänker glukoshalten i blodet via en mekanism som är oberoende av insulin. I EU finns det för närvarande tre SGLT2-hämmare som är godkända som enkelkomponent och som fast doskombination med metformin: kanagliflozin (Invokana och Vokanamet), dapagliflozin (Forxiga och Xigduo) samt empagliflozin (Jardiance och Synjardy). Exponeringen för dessa ämnen har globalt sett uppskattats till 565 000 patientår, 555 470 patientår, respektive 66 052 patientår.

Diabetisk ketoacidosis (DKA) är ett allvarligt och ofta livshotande tillstånd, vilket vanligtvis utvecklas hos diabetespatienter när insulinhalterna är för låga. I frånvaro av insulin växlar metabolismen om från att använda glykogenolys till lipolys som energikälla, vilket ger upphov till ketonkroppar. Ketonkroppar har lågt pKa och leder därför till acidosis när de ansamlas i blodet. Detta kan delvis buffras genom bikarbonatbuffringssystemet, men detta system överutnyttjas snabbt, varför andra mekanismer måste verka för att kompensera acidosen. Dessutom leder de låga insulinhalterna tillsammans med en ökning av glukagonhalterna i plasma till att levern frisätter glukos. Glukosen utsöndras delvis via urinen, vilket leder till polyuri, dehydrering och kompensatorisk törst och polydipsi. DKA uppstår oftast hos patienter med typ 1-diabetes mellitus (T1DM) och åtföljs vanligtvis av höga glukoshalter i blodet (>250 mg/dl). I en studie med populationsbaserade DKA-frekvenser rapporterades incidensen av DKA hos T2DM-patienter som krävde inläggning på sjukhus vara 0,5 per 1 000 patientår.

EMA utförde en sökning i Eudravigilance-databasen (EV) den 19 maj 2015 för de tre SGLT2-hämmarna. Etthundratvå allvarliga och ibland livshotande fall av DKA som tydde på ett orsakssamband fastställdes hos T2DM-patienterna för de tre aktiva substanserna, vilket gav upphov till en säkerhetssignal. I flera av dessa rapporter var tecknen på tillståndet atypiska, där endast måttligt förhöjda glukoshalter i blodet observerades. Atypiska tecken på DKA hos patienter med typ 2-diabetes kan försena diagnosen och behandlingen. Fyrtiosex fall av DKA rapporterades även hos patienter som tog SGLT2-hämmare för T1DM, vilket för närvarande inte är en godkänd indikation för dessa produkter. Samma månad utfärdade USA:s livsmedelsverk (FDA) en säkerhetsvarning angående DKA för denna terapeutiska klass. Med tanke på allvaret i dessa fall och det allmänna mönster som ses för alla dessa läkemedel, begärde Europeiska kommissionen den 10 juni 2015, och enligt artikel 20 i förordning nr 726/2004, ett yttrande från EMA om huruvida godkännandet för försäljning av kanagliflozin-, dapagliflozin- och empagliflozin-innehållande läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av PRAC

Efter att ha beaktat alla data som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning från kliniska och icke-kliniska studier, rapporter efter godkännandet för försäljning och den publicerade litteraturen vad gäller risken för diabetisk ketoacidosis (DKA) i samband med SGLT2-hämmare, fann PRAC att det inte går att utesluta en liten överrisk hos patienter med T2DM. DKA förekommer i allmänhet hos T1DM-patienter med höga glukoskoncentrationer i blodet. Rapporterade fall med SGLT2-hämmare inträffade dock både hos patienter med T2DM liksom med T1DM. I flera fall var dessutom blodglukosvärdena endast måttligt förhöjda eller normala. Fall av DKA rapporterades med alla tre SGLT2 som för närvarande är godkända i EU, vilket tyder på en klasseffekt. Även om innehavarna av godkännande för försäljning uppskattade något olika incidenser var inte alla beräknade enligt de internationella normerna för incidensberäkning. Vidare användes olika inklusions- och exklusionskriterier i de kliniska utvecklingsprogrammen för produkterna, varför populationerna kanske inte delar samma risk vid baseline för DKA och man bör vara försiktig med all direkt jämförelse av

incidensen. Efter att ha granskat de tillgängliga uppgifterna ansåg PRAC att det inte fanns någon indikation på olika risker mellan produkterna. Detta stöds även av den troliga gemensamma verkningsmekanismen. Mot denna bakgrund ansåg PRAC att DKA bör inkluderas i produktinformationen till alla SGLT2-hämmare med frekvensen sällsynta.

De atypiska tecken som fall av DKA uppvisar hos SGLT2-behandlade diabetespatienter, i kombination med de i övrigt icke-specifika symtomen hos patienter med DKA, kan försena diagnosen och därför leda till utvecklingen av allvarigare eller livshotande tillstånd. För att minimera denna risk ansåg PRAC att läkare och patienter bör få en varning i produktinformationen om att beakta risken för atypisk DKA vid icke-specifika symtom såsom illamående, kräkning, anorexi, buksmärta, alltför intensiv törst, andningssvårigheter, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnhet. Patienterna bör få rådet att kontakta läkare för att testas med avseende på ketoacidosis och att avbryta behandlingen med SGLT2-hämmare om DKA misstänks eller diagnostiseras.

Dessutom ansåg PRAC att "DKA med atypiska tecken" bör läggas till som en viktig identifierad risk i riskhanteringsplanen till dessa produkter. Flera säkerhetsstudier efter godkännandet för försäljning planeras eller pågår för jämförelse av incidensen av DKA vid SGLT2-hämmare och andra medel mot hyperglykemi. Vidare är innehavarna av godkännande för försäljning skyldiga att klargöra mekanismen bakom SGLT2-hämmare-inducerad DKA. Icke-kliniska mekanistiska studier för dapagliflozin- och empagliflozin-innehållande produkter planeras eller pågår redan. En sådan studie är innehavaren av godkännande för försäljning av kanagliflozin-innehållande produkter även skyldig att genomföra. Dessa studier förväntas bättre karakterisera risken för DKA och dess mekanism bör läggas in i riskhanteringsplanen till dessa produkter. Innehavarna av godkännande för försäljning bör dessutom utforska möjligheten att samla in plasmahormon i nya eller pågående provningar för att identifiera hormonrubbningsmönster som kan bättre förklara SGLT2-hämmarnas verkningsmekanism vid ketoacidosis.

PRAC ansåg vidare att en risk för DKA, inräknat med atypiska tecken, även är förknippad med behandling med SGLT2-hämmare hos patienter med T1DM. Detta är inte en godkänd indikation för produkter som innehåller SGLT2-hämmare. Enligt begränsade data från kliniska provningar uppstår DKA med vanlig frekvens hos T1DM-patienter. PRAC ansåg att denna information bör läggas in i produktinformationen och att vårdpersonalen, till följd av att SGLT2-hämmarnas säkerhet och effekt inte har fastställts för patienter med T1DM, bör påminnas om att dessa inte bör användas vid denna indikation. Planerade och pågående studier av läkemedelsanvändning för dapagliflozin- och empagliflozin-innehållande produkter förväntas ge mer information om omfattningen och typen av off-label-användning. Innehavarna av godkännande för försäljning är skyldiga att lämna in de slutliga studierapporterna till EMA när de blir tillgängliga. Dessutom är innehavaren av godkännande för försäljning av kanagliflozin-innehållande produkter skyldig att genomföra en studie av läkemedelsanvändning, helst utifrån sekundära observationsdata via befintliga databaser. Riskhanteringsplanen till alla dessa produkter ska uppdateras med hänsyn till detta.

Den relativt långa tiden till debuten som setts i kliniska provningar tyder på att bidragande faktorer ligger bakom utvecklingen av DKA. Dessutom överensstämmer riskfaktorerna i fallen med de riskfaktorer som tidigare rapporterats i litteraturen och med patientpopulationens inneboende riskfaktorer (t.ex. patienter med låg beta-cellfunktionsreserv, begränsat födointag eller svår dehydrering, plötsligt minskad insulinproduktion och ökade insulinbehov till följd av akut sjukdom, operation eller alkoholmissbruk). PRAC ansåg att dessa bör läggas in i produktinformationen och att läkarna bör beakta patientens sjukdomshistoria innan de inleder behandling med SGLT2-hämmare. Dessutom bör behandlingen avbrytas hos patienter som lagts in på sjukhus för större kirurgiska ingrepp eller akuta allvarliga sjukdomar. Dessutom rekommenderas inte återinsättning av SGLT2-hämmare till patienter med tidigare DKA medan de står på behandling om inte en annan tydlig påskyndande faktor har identifierats och försvunnit. Ingen undergrupp av populationen med ökad risk kunde identifieras från

analysen av fall som rapporterats i kliniska studier. Ingen definitiv slutsats kunde dras vad gäller dosförhållande eller skyddande eller förvärrande effekt av samtidigt administrerade läkemedel. Totalt sett var de rapporterade fallen dåligt dokumenterade och innehavarna av godkännande för försäljning ombeds att genomföra målinriktade uppföljningsformulär för att dokumentera sammanhängande information om fallen.

PRAC fann att effekten av dessa produkter var tillräckligt påvisad vid deras för närvarande godkända indikationer vid monoterapi och i kombination som ett tillägg till kost och motion för att förbättra den glykemiska kontrollen hos vuxna T2DM-patienter.

Sammanfattningsvis fann PRAC att nytta-riskförhållandet för produkter som innehåller SGLT2-hämmare var fortsatt gynnsamt, förutsatt att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen och riskhanteringsplanen.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var följden av säkerhetsdata för läkemedel som innehåller SGLT2-hämmare.
- PRAC har granskat samtliga data som lämnats in av innehavarna av godkännandet för försäljning vad gäller risken för DKA i samband med produkter som innehåller SGLT2-hämmare och till stöd för effekten av produkter som innehåller SGLT2-hämmare.
- PRAC fann att effekten av dessa produkter var tillräckligt påvisad vid deras för närvarande godkända indikationer vid monoterapi och i kombination som ett tillägg till kost och motion för att förbättra den glykemiska kontrollen hos vuxna T2DM-patienter.
- PRAC drog slutsatsen att en liten överrisk för DKA i samband med behandlingen med SGLT2-hämmare hos patienter med T2DM inte kunde uteslutas. Framför allt kan DKA med atypiska tecken uppstå i samband med SGLT2-hämmare.
- PRAC ansåg därför att risken för DKA bör minimeras genom att lägga in den i produktinformationen med en varning som för vårdpersonal och patienter betonar de möjliga atypiska tecknen på DKA som ska beaktas vid icke-specifika symtom, tillsammans med riskfaktorerna och rekommendationerna för behandlingsavbrott.
- PRAC drog vidare slutsatsen att en risk för DKA, däribland med atypiska tecken, också är förknippad med användningen av SGLT2-hämmare hos patienter med T1DM. Trots att detta inte är en godkänd indikation för produkter som innehåller SGLT2-hämmare, fann PRAC att vårdpersonalen bör varnas om denna risk och påminnas om att patienter med T1DM inte bör behandlas med SGLT2-hämmare.

PRAC fann därför att nytta-riskförhållandet för Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance och Synjardy är fortsatt gynnsamt med beaktande av de avtalade ändringarna i produktinformationen.

PRAC har därför rekommenderat ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av produkter som innehåller SGLT2-hämmare.

### **CHMP:s yttrande**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.