

**Příloha IV**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2) se používají spolu s dietou a cvičením u pacientů s diabetem 2. typu, a to samostatně nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky. Inhibitor SGLT2 je exprimován v proximálních renálních tubulech a je zodpovědný za resorpci většiny filtrované glukózy z tubulárního lumenu. Blokováním působení SGLT2 tyto látky způsobují, že močí je odstraněno větší množství glukózy, čímž se snižuje hladina glukózy v krvi prostřednictvím mechanismu nezávislého na inzulínu. V Evropské unii jsou v současné době schváleny tři inhibitory SGLT2, a to jako přípravky užívané samostatně nebo ve fixní kombinaci s metforminem: kanagliflozin (přípravky Invokana a Vokanamet), dapagliflozin (přípravky Forxiga a Xigduo) a empagliflozin (přípravky Jardiance a Synjardy). Celosvětově se expozice těmito látkami odhaduje na 565 000 pacientů (kanagliflozin), 555 470 pacientů (dapagliflozin) a 66 052 pacientů (empagliflozin).

Diabetická ketoacidóza je závažné, často život ohrožující onemocnění, které obvykle vzniká u diabetických pacientů, pokud jsou hladiny inzulínu příliš nízké. V nepřítomnosti inzulínu přechází metabolismus z využívání glykogenolýzy jako zdroje energie na lipolýzu, při čemž dochází k tvorbě ketolátek. Ketolátky mají nízkou hodnotu pKa, a proto jejich hromadění v krvi vede k acidóze. To je částečně tlumeno hydrogenuhličitanovým tlumícím systémem, který je však rychle zahlcen, a na kompenzaci acidózy musejí nastoupit jiné mechanismy. Navíc nízké hladiny inzulínu spolu s nárůstem plazmatických hladin glukagonu vedou k uvolnění glukózy v játrech. Glukóza se částečně vylučuje do moči, což vede k polyurii, dehydrataci a kompenzační žízeň a polydipsii. Diabetická ketoacidóza se nejčastěji vyskytuje u pacientů s diabetem mellitem 1. typu a je obvykle provázena vysokými hladinami glukózy v krvi (>250 mg/dl). Ve studii, ve které byly hlášeny míry výskytu diabetické ketoacidózy v populaci, dosahovala incidence diabetické ketoacidózy u pacientů s diabetem mellitem 2. typu vyžadující hospitalizaci 0,5 na 1 000 pacientů.

Dne 19. března 2015 agentura EMA v souvislosti se třemi zmíněnými inhibitory SGLT2 provedla průzkum databáze Eudravigilance. U pacientů s diabetem mellitem 2. typu bylo v souvislosti s užíváním těchto tří léčivých látek identifikováno 102 závažných a někdy život ohrožujících případů diabetické ketoacidózy s podezřením na kauzální souvislost, což vyvolalo obavy ohledně bezpečnosti. V řadě těchto případů byly projevy onemocnění atypické s pouze mírně zvýšenými hladinami glukózy v krvi. Atypické projevy diabetické ketoacidózy u pacientů s diabetem 2. typu mohly vést k prodlevě v diagnóze a léčbě. 46 případů diabetické ketoacidózy bylo rovněž hlášeno u pacientů užívajících SGLT2 inhibitory k léčbě diabetu mellitu 1. typu, což je indikace, která v současné době u těchto léčivých přípravků není schválená. Tentýž měsíc agentura FDA vydala bezpečnostní upozornění týkající se diabetické ketoacidózy v souvislosti s užíváním přípravků z této terapeutické skupiny. S ohledem na závažnost těchto případů a obecný vzorec zaznamenaný u těchto léčivých přípravků požádala Evropská komise dne 10. června 2015 v souladu s článkem 20 nařízení č. 726/2004 o stanovisko agentury ohledně toho, zda má být registrace léčivých přípravků obsahujících kanagliflozin, dapagliflozin a empagliflozin zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC**

Při hodnocení všech údajů z klinických a neklinických studií, hlášení po uvedení přípravku na trh a publikované literatury, které předložili držitelé rozhodnutí o registraci a které se týkaly rizika diabetické ketoacidózy v souvislosti s užíváním inhibitorů SGLT2, dospěl výbor PRAC k názoru, že u pacientů s diabetem mellitem 2. typu nelze vyloučit mírné zvýšení rizika. Diabetická ketoacidóza se obvykle vyskytuje u pacientů s diabetem mellitem 1. typu s vysokými koncentracemi glukózy v krvi. Případy diabetické ketoacidózy v souvislosti s užíváním inhibitorů SGLT2 však byly hlášeny u pacientů s diabetem mellitem 2., jakož i 1. typu. Navíc v mnoha případech byly hladiny glukózy v krvi zvýšené pouze mírně nebo byly normální. Případy diabetické ketoacidózy byly hlášeny v souvislosti se všemi třemi inhibitory SGLT2, které jsou v současné době v EU schváleny, což naznačuje účinek typický pro

tuto terapeutickou skupinu. Ačkoliv držitelé rozhodnutí o registraci odhadovali mírně odlišnou míru výskytu onemocnění, nebyly všechny tyto údaje vypočítány podle mezinárodních standardů pro stanovení míry výskytu. V programech klinického vývoje přípravků byla navíc použita odlišná kritéria pro zařazení a vyřazení, základní riziko diabetické ketoacidózy nemuselo být tudíž v populacích identické a jakémukoliv přímému porovnání incidence je nutné věnovat zvláštní pozornost. Na základě dostupných údajů výbor PRAC usoudil, že nic nenasvědčuje odlišnému riziku diabetické ketoacidózy u těchto přípravků. Pro tento fakt svědčí rovněž to, že mechanismus účinku je pravděpodobně společný. S ohledem na výše uvedené skutečnosti výbor PRAC dospěl k závěru, že diabetická ketoacidóza by měla být zařazena do informací o přípravku pro všechny inhibitory SGLT2 s frekvencí vzácná.

Atypické projevy případů diabetické ketoacidózy u diabetických pacientů léčených inhibitory SGLT2 v kombinaci s jinak nespecifickými příznaky, které se u pacientů s diabetickou ketoacidózou vyskytují, mohou vést k prodlevě v diagnóze, a tudíž k rozvoji závažnějšího nebo život ohrožujícího onemocnění. Výbor PRAC byl toho názoru, že za účelem minimalizace tohoto rizika by lékaři a pacienti měli být prostřednictvím informací o přípravku upozorněni na riziko atypické diabetické ketoacidózy, pokud se vyskytnou nespecifické příznaky, jako je nauzea, zvracení, nechutenství, bolest břicha, nadměrná žízeň, potíže s dýcháním, zmatenost, neobvyklá únava nebo ospalost. Pacienty je třeba poučit, aby při podezření na diabetickou ketoacidózu nebo v případě její diagnózy vyhledali lékaře za účelem vyšetření ketoacidózy a přerušení léčby inhibitory SGLT2.

Výbor PRAC byl navíc toho názoru, že „diabetická ketoacidóza s atypickými projevy“ by měla být zařazena do plánu řízení rizik pro tyto přípravky jako důležité identifikované riziko. Je plánováno nebo probíhá několik studií bezpečnosti po uvedení přípravku na trh, jejichž cílem je porovnat výskyt diabetické ketoacidózy u inhibitorů SGLT2 a jiných léčivých přípravků proti hyperglikemii. Držitelé rozhodnutí o registraci by navíc měli objasnit mechanismy, které se podílejí na diabetické ketoacidóze indukované inhibitory SGLT2. U přípravků obsahujících dapagliflozin a empagliflozin jsou plánovány nebo již probíhají neklinické mechanistické studie. Je požadováno, aby takovou studii provedl rovněž držitel rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících kanagliflozin. Předpokládá se, že tyto studie umožní lepší charakterizaci rizika diabetické ketoacidózy a jejích mechanismů, přičemž by měly být zařazeny do plánu řízení rizik pro tyto přípravky. Kromě toho by měli držitelé rozhodnutí o registraci v rámci nových nebo probíhajících studií prozkoumat možnost odběru plazmatických hormonů s cílem identifikovat vzorce hormonálních poruch, které by mohly objasnit mechanismy působení inhibitorů SGLT2 u ketoacidózy.

Výbor PRAC dále dospěl k závěru, že riziko diabetické ketoacidózy včetně atypických projevů je rovněž spojováno s léčbou inhibitory SGLT2 u pacientů s diabetem mellitem 1. typu. Nejedná se o schválenou indikaci přípravků obsahujících SGLT2 inhibitory. Z omezených údajů z klinických studií vyplývá, že diabetická ketoacidóza se vyskytuje častěji u pacientů s diabetem mellitem 1. typu. Výbor PRAC usoudil, že tato informace by měla být zařazena do informací o přípravku a s ohledem na skutečnost, že bezpečnost a účinnost inhibitorů SGLT2 nebyla u pacientů s diabetem mellitem 1. typu stanovena, je třeba zdravotnickým pracovníkům připomenout, že tyto přípravky se v této indikaci nemají používat. Očekává se, že plánované a probíhající studie používání léčivých přípravků obsahujících dapagliflozin a empagliflozin povedou k získání více informací o rozsahu a charakteru používání těchto přípravků mimo schválené indikace. Držitelé rozhodnutí o registraci by měli agentuře EMA předložit závěrečnou zprávu o studii, jakmile bude k dispozici. Navíc držitel rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících kanagliflozin by měl rovněž provést studii používání těchto léčivých přípravků, pokud možno založenou na sekundárních údajích z pozorování. Plán řízení rizik pro všechny tyto přípravky by měl být odpovídajícím způsobem aktualizován.

Z relativně dlouhé doby do nástupu diabetické ketoacidózy zaznamenané v klinických studiích vyplývá existence faktorů, které k jejímu rozvoji přispívají. Kromě toho rizikové faktory hlášené u těchto

případů odpovídají rizikovým faktorům, které již byly uvedeny v literatuře, a rizikovým faktorům, které jsou vlastní této populaci pacientů (jako jsou pacienti s nízkou funkční rezervou beta-buněk, omezeným příjmem potravy nebo závažnou dehydratací, náhlým snížením dávky inzulínu a zvýšenými požadavky na inzulín v důsledku akutního onemocnění, chirurgického zákroku nebo nadměrného užívání alkoholu). Výbor PRAC měl za to, že tyto informace by měly být zahrnuty do informací o přípravku a lékaři by měli být upozorněni, že by před zahájením léčby inhibitory SGLT2 měli zvážit anamnézu pacienta. Léčba by navíc měla být přerušena u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu závažného chirurgického zákroku nebo akutního závažného onemocnění. Dále se nedoporučuje opětovné zahájení léčby inhibitory SGLT2 u pacientů, u kterých se v minulosti během léčby vyskytla diabetická ketoacidóza, pokud není identifikován a vyřešen jiný jasný predispoziční faktor. Na základě analýzy případů hlášených v rámci klinických studií nebyla identifikována žádná podskupina pacientů se zvýšeným rizikem. Ohledně souvislosti s dávkováním nebo ochranným či zhoršujícím účinkem současně užívaných léčivých přípravků nebylo možné dospět k jednoznačnému závěru. Celkově byly hlášené případy špatně zdokumentovány. Od držitelů rozhodnutí o registraci se požaduje, aby zavedli dotazníky zaměřené na sledování, jež umožní zaznamenávat konzistentní informace o případech.

Výbor PRAC usoudil, že účinnost těchto přípravků byla náležitě prokázána u jejich indikací, které jsou v současné době schválené (u monoterapie a v kombinaci s dietou a cvičením), za účelem zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu.

Na závěr výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik pro přípravky, které obsahují inhibitory SGLT2, zůstává příznivý za předpokladu provedení navržených změn v informacích o přípravku a plánu řízení rizik.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů pro léčivé přípravky obsahující inhibitory SGLT2,
- výbor PRAC vyhodnotil celkové údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci v souvislosti s rizikem diabetické ketoacidózy, které je asociováno s přípravky obsahujícími inhibitory SGLT2, a na podporu účinnosti těchto přípravků,
- výbor PRAC usoudil, že účinnost těchto přípravků byla náležitě prokázána u jejich indikací, které jsou v současné době schválené (u monoterapie a v kombinaci s dietou a cvičením), za účelem zlepšení kontroly glykemie u dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu,
- výbor PRAC dospěl k závěru, že mírné zvýšení rizika diabetické ketoacidózy v souvislosti s léčbou inhibitory SGLT2 u pacientů s diabetem mellitem 2. typu nelze vyloučit. Je navíc důležité, že v souvislosti s inhibitory SGLT2 se může vyskytnout diabetická ketoacidóza s atypickými projevy,
- výbor PRAC proto dospěl k závěru, že riziko diabetické ketoacidózy je nutné minimalizovat zařazením informace o tomto riziku do informací o přípravku s upozorněním, které zdravotnickým pracovníkům a pacientům připomene možné atypické projevy diabetické ketoacidózy, jež je nutno zohlednit v případě nespecifických příznaků, společně s rizikovými faktory a doporučeními týkajícími se přerušování léčby,
- výbor PRAC dále dospěl k závěru, že riziko diabetické ketoacidózy včetně atypických projevů, je rovněž asociováno s používáním inhibitorů SGLT2 u pacientů s diabetem mellitem 1. typu. Nejedná se o schválenou indikaci léčivých přípravků obsahujících inhibitory SGLT2, výbor PRAC však zastával názor, že zdravotní pracovníci by měli být na toto riziko upozorněni a mělo by

jím být připomenuto, že pacienti s diabetem mellitem 1. typu by inhibitory SGLT2 neměli být léčeni,

výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik pro přípravky Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance a Synjardy zůstává příznivý za předpokladu provedení odsouhlasených změn v informacích o přípravku.

Výbor PRAC proto doporučil pro přípravky, které obsahují inhibitory SGLT2, změnu podmínek rozhodnutí o registraci.

#### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.