

## **Bilag IV**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Natriumglukose-co-transportør 2 (SGLT2)-hæmmere anvendes sammen med diæt og motion hos type 2-diabetikere, enten alene eller i kombination med andre diabetesmidler. SGLT2 udtrykkes i de proksimale nyretubuli og er ansvarlig for hovedparten af reabsorptionen af filtreret glukose fra det tubulære lumen. Ved at blokere virkningen af SGLT2 bevirker disse stoffer, at der udskilles mere glukose gennem urinen, og derved reduceres glukoseindholdet i blodet gennem en insulin-uafhængig mekanisme. I EU findes der i øjeblikket tre SGLT2-hæmmere, der er godkendt som monoterapi og som fastdosiskombination med metformin: canagliflozin (Invokana og Vokanamet), dapagliflozin (Forxiga og Xigduo) og empagliflozin (Jardiance og Synjardy). Eksponeringen for disse stoffer skønnes til henholdsvis 565 000 patientår, 555 470 patientår og 66 052 patientår verden over.

Diabetisk ketoacidose er en alvorlig og ofte livstruende lidelse, der typisk udvikles hos diabetikere, når insulinniveauet er for lavt. I manglen på insulin bruges der i stedet for glykogenolyse lipolyse som energikilde ved metaboliseringen, hvilket gør, at der opstår ketonstoffer. Ketonstoffer har en lav pKa, og derfor fører akkumuleringen af dem i blodet til acidose. Dette kan delvist afhjælpes med bikarbonat-buffersystemet, men dette system bliver hurtigt overbelastet, og andre mekanismer må træde til for at kompensere for acidosen. Derudover fører de lave insulinniveauer sammen med en stigning i plasma-glukagonniveauerne til frigivelse af glukose fra leveren. Glukosen udskilles delvist via urinen, hvilket fører til polyuri, dehydrering og kompensatorisk tørst og polydipsi. Diabetisk ketoacidose ses oftest hos type 1-diabetes mellitus og ledsages typisk af høje niveauer af glukose i blodet (> 250 mg/dl). I en undersøgelse, hvor der blev foretaget populationsbaseret registrering af frekvensen af diabetisk ketoacidose, var incidensen af indlæggelseskrævende diabetisk ketoacidose hos type 2-diabetikere 0,5 tilfælde pr. 1 000 patientår.

EMA gennemførte d. 19. maj 2015 en søgning i Eudravigilance-databasen på de tre SGLT2-hæmmere. Hos type 2-diabetikere blev der for de tre aktive stoffer fundet 102 alvorlige tilfælde af diabetisk ketoacidose, hvoraf nogle var livstruende, hvilket kan tyde på en årsagssammenhæng, og det rejser en sikkerhedsmæssig bekymring. I en række af disse tilfælde var præsentationen af lidelsen atypisk med kun moderat forhøjede blodsukkerniveauer. Den atypiske præsentation af diabetisk ketoacidose hos type 2-diabetikere kan forsinke diagnosticeringen og behandlingen. Der er også rapporteret om 46 tilfælde af diabetisk ketoacidose ved SGLT2-hæmmer-behandling af type 1-diabetikere, hvilket aktuelt ikke er en godkendt indikation for disse lægemidler. FDA udstedte samme måned en sikkerhedsmæssig advarsel vedrørende diabetisk ketoacidose for denne terapeutiske klasse. I betragtning af sværhedsgraden af disse tilfælde og det generelle mønster, der er observeret for alle disse lægemidler, anmodede Europa-Kommissionen d. 10. juni 2015 i medfør af artikel 20 i forordning nr. 726/2004 agenturet om en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for lægemidler indeholdende canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin bør fastholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

### Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Efter at have gennemgået alle de data, som indehaverne af markedsføringstilladelserne har indsendt, herunder data fra kliniske og prækliniske studier, indberetninger efter markedsføringen og publiceret litteratur, hvad angår risikoen for diabetisk ketoacidose ved behandling med SGLT2-hæmmere, er PRAC af den opfattelse, at det ikke kan udelukkes, at der er en lille forhøjet risiko hos type 2-diabetikere. Diabetisk ketoacidose opstår typisk hos type 1-diabetikere med høje blodsukkerkoncentrationer. Der er imidlertid rapporteret om diabetisk ketoacidose ved SGLT2-hæmmer-behandling af såvel type 2-diabetikere som type 1-diabetikere. I en række tilfælde var blodsukkerværdierne desuden kun moderat øget eller normale. Der er rapporteret om diabetisk ketoacidose for alle tre SGLT2-stoffer, der er godkendt i EU, hvilket tyder på en klassevirkning. Skønnene for incidens var lidt forskellige mellem indehaverne af markedsføringstilladelserne, men de

var heller ikke alle beregnet i henhold til den internationale standard for beregning af incidens. Desuden blev der anvendt forskellige inklusions- og eksklusionskriterier i de kliniske udviklingsprogrammer for produkterne, og derfor deler populationerne ikke nødvendigvis den samme baseline-risiko for diabetisk ketoacidose; der skal følgelig udvises forsigtighed ved direkte sammenligning af incidensen. På grundlag af de tilgængelige data er PRAC af den opfattelse, at der ikke er noget, der tyder på, at der skulle være forskellig risiko produkterne imellem. Dette synspunkt understøttes desuden af den sandsynlige fælles virkningsmekanisme. I lyset af ovenstående mener PRAC, at diabetisk ketoacidose skal inkluderes i produktinformationen for alle SGLT2-hæmmere med hyppigheden "sjældent".

Den atypiske præsentation af diabetisk ketoacidose hos SGLT2-behandlede diabetikere i kombination med de i øvrigt uspecifikke symptomer, som rammer patienter med diabetisk ketoacidose, kan forsinke diagnosticeringen og derfor medføre udvikling af alvorlige eller livstruende tilstande. For at minimere denne risiko finder PRAC, at læger og patienter skal advares gennem produktinformationen om at tage højde for risikoen for diabetisk ketoacidose med atypisk præsentation, når der konstateres ikke-specifikke symptomer såsom kvalme, opkastning, anoreksi, mavesmerter, voldsom tørst, vejrtrækningsbesvær, forvirring, usædvanlig træthed eller søvnighed. Patienterne skal rådes til at kontakte lægen for at blive testet for ketoacidose, og behandlingen med SGLT2-hæmmere skal seponeres, hvis man har mistanke om eller diagnosticerer diabetisk ketoacidose.

Desuden finder PRAC, at "diabetisk ketoacidose med atypisk præsentation" skal tilføjes som en væsentlig identificeret risiko i risikostyringsplanen for disse lægemidler. Adskillige sikkerhedsmæssige studier efter markedsføringen er enten planlagt eller i gang med henblik på at sammenligne incidensen af diabetisk ketoacidose ved behandling med SGLT2-hæmmere og andre antihyperglykæmiske midler. Derudover er indehaverne af markedsføringstilladelserne blevet pålagt at klarlægge mekanismen bag SGLT2-hæmmer-induceret diabetisk ketoacidose. Prækliniske mekanistiske undersøgelser er allerede planlagt eller i gang for lægemidler, der indeholder dapagliflozin og empagliflozin; indehaveren af markedsføringstilladelsen for lægemidler, der indeholder canagliflozin, er også blevet pålagt at gennemføre en sådan undersøgelse. Disse undersøgelser forventes at muliggøre en bedre karakterisering af risikoen for diabetisk ketoacidose og mekanismen bag tilstanden, og de skal medtages i risikostyringsplanen for disse lægemidler. Derudover skal indehaverne af markedsføringstilladelserne undersøge muligheden for at indsamle plasmahormoner i nye eller igangværende forsøg med det formål at identificere mønstre i hormonforstyrrelser, der kan kaste yderligere lys over virkningsmekanismen for SGLT2-hæmmere ved ketoacidose.

PRAC konkluderer endvidere, at der også er risiko for diabetisk ketoacidose, herunder med atypisk præsentation, ved SGLT2-hæmmer-behandling af type 1-diabetikere. Dette er ikke en godkendt indikation for lægemidler med SGLT2-hæmmere. Begrænsede data fra kliniske forsøg tyder på, at diabetisk ketoacidose er en almindelig bivirkning hos type 1-diabetikere. PRAC er af den opfattelse, at disse oplysninger bør fremgå af produktinformationen, og at sundhedspersoner skal mindes om, at SGLT2-hæmmere ikke må anvendes til type 1-diabetikere, da disse stoffers sikkerhed og virkning ikke er klarlagt hos denne population. Planlagte og igangværende undersøgelser af brugen af lægemidler, der indeholder dapagliflozin og empagliflozin, forventes at skabe mere viden om omfanget og karakteren af ikkeforeskrevet anvendelse. Indehaverne af markedsføringstilladelserne skal fremsende de endelige undersøgelsesrapporter til EMA, så snart de er færdige. Desuden er indehaveren af markedsføringstilladelserne blevet pålagt at gennemføre en undersøgelse af anvendelse af lægemidler, der indeholder canagliflozin, ideelt set baseret på sekundære observationsdata via eksisterende databaser. Risikostyringsplanen for alle disse produkter skal opdateres i overensstemmelse hermed.

Den relativt lange tid før effekt af virkninger, der er observeret i de kliniske forsøg, tyder på, at en række medvirkende faktorer udløser udviklingen af diabetisk ketoacidose. De risikofaktorer, der er indberettet, er desuden konsistente med dem, der er rapporteret i litteraturen, og de risikofaktorer,

som kendetegner patientpopulationen (f.eks. patienter med en lav betacellefunktion, begrænset fødeindtag eller svær dehydrering, pludselig nedsættelse af insulindosen og øget insulinbehov på grund af akut sygdom, kirurgi eller alkoholmisbrug). PRAC mener, at disse faktorer bør inkluderes i produktinformationen, således at lægerne bliver rådet til at tage højde for patientens journal før iværksættelse af behandling med SGLT2-hæmmere. Desuden bør behandling afbrydes hos patienter, der er indlagt med henblik på en større kirurgisk procedure eller som følge af en akut alvorlig sygdom. Genopstart af SGLT2-hæmmer-behandling hos patienter, der har fået diabetisk ketoacidose under behandlingen, anbefales ikke, medmindre en anden medvirkende faktor tydeligt identificeres og fortager sig. I analysen af de tilfælde, der er rapporteret i kliniske undersøgelser, er der ikke identificeret nogen undergruppe af populationen med forhøjet risiko. Det har ikke været muligt at komme med en endelig konklusion vedrørende dosissammenhæng eller en eventuel beskyttende eller forværende virkning af samtidigt anvendte lægemidler. Overordnet set var de rapporterede tilfælde sparsomt dokumenteret, og indehaverne af markedsføringstilladelseerne er blevet pålagt at gennemføre en målrettet opfølgning ved hjælp af spørgeskemaer med henblik på at dokumentere konsistent information om tilfældene.

Det er PRAC's opfattelse, at virkningen af produkterne er tilstrækkeligt dokumenteret i deres aktuelt godkendte indikationer som monoterapi og som kombinationsbehandling i tillæg til diæt og motion for at forbedre den glykæmiske kontrol hos type 2-diabetikere.

Sluttelig er det PRAC's opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler, der indeholder SGLT2-hæmmere fortsat er positivt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen og i risikostyringsplanen.

### **Begrundelser for PRAC's anbefaling**

PRAC fremsætter sin anbefaling på baggrund af følgende:

- PRAC har taget højde for proceduren i artikel 20 i forordning (EF) 726/2004, for så vidt angår lægemiddelovervågningsdata for lægemidler, der indeholder SGLT2-hæmmere.
- PRAC har gennemgået samtlige data fra indehaverne af markedsføringstilladelseerne vedrørende risikoen for diabetisk ketoacidose ved behandling med lægemidler, der indeholder SGLT2-hæmmere og vedrørende virkningen af disse.
- Det er PRAC's opfattelse, at virkningen af disse produkter er tilstrækkeligt dokumenteret i deres aktuelt godkendte indikationer som monoterapi og som kombinationsbehandling i tillæg til diæt og motion for at forbedre den glykæmiske kontrol hos type 2-diabetikere.
- PRAC's konklusion er, at det ikke kan udelukkes, at type 2-diabetikere i behandling med SGLT2-hæmmere har en lille forhøjet risiko for diabetisk ketoacidose. Det er vigtigt at understrege, at diabetisk ketoacidose med atypisk præsentation kan forekomme i forbindelse med SGLT2-hæmmere.
- PRAC er derfor af den opfattelse, at risikoen for diabetisk ketoacidose bør minimeres ved i produktinformationen at advare læger og patienter om at være opmærksomme på den mulige atypiske præsentation af diabetisk ketoacidose ved ikke-specifikke symptomer; samtidig skal risikofaktorerne og anbefalinger vedrørende seponering medtages.
- PRAC konkluderer også, at der er en risiko for diabetisk ketoacidose, herunder med atypisk præsentation, forbundet med brugen af SGLT2-hæmmere hos type 1-diabetikere. Type 1-diabetes er ikke en godkendt indikation for lægemidler, der indeholder SGLT2-hæmmere, men ikke desto mindre finder PRAC, at sundhedspersoner skal advares om denne risiko, og at de skal mindes om, at type 1-diabetikere ikke bør behandles med SGLT2-hæmmere.

I lyset af ovenstående finder PRAC, at benefit/risk-forholdet for Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance og Synjardy fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen.

PRAC anbefaler derfor en ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder SGLT2-hæmmere.

#### **CHMP's udtalelse**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelse.