

## **Anhang IV**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT2-Inhibitoren) werden zusammen mit Diät und Sport bei Patienten mit Diabetes Typ 2 entweder alleine oder in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet. SGLT2 wird in den proximalen Nierentubuli exprimiert und ist für den Großteil der Resorption gefilterter Glukose aus dem Tubuluslumen verantwortlich. Durch das Blockieren der Wirkung des SGLT2 führen diese Stoffe dazu, dass mehr Glukose über den Urin ausgeschieden wird, und senken somit über einen insulinunabhängigen Mechanismus die Blutzuckerspiegel. In der EU sind derzeit drei SGLT2-Inhibitoren als Einkomponenten-Arzneimittel und als Kombinationstherapie mit fester Dosis zusammen mit Metformin zugelassen: Canagliflozin (Invokana und Vokanamet), Dapagliflozin (Forxiga und Xigduo) und Empagliflozin (Jardiance und Synjardy). Die Exposition gegenüber diesen Stoffen wird weltweit auf 565 000 Patientenjahre, 555 470 Patientenjahre bzw. 66 052 Patientenjahre geschätzt.

Diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine schwere, oftmals lebensbedrohliche Erkrankung, die sich in der Regel bei Diabetespacienten entwickelt, bei denen die Insulinspiegel zu niedrig sind. Bei Insulinmangel geht der Stoffwechsel zur Energieerzeugung vom Glykogenabbau zur Lipolyse über. Dabei werden Ketonkörper gebildet. Ketonkörper haben einen niedrigen pKa-Wert. Daher führt ihre Anhäufung im Blut zu Azidose. Dies kann teilweise mit dem Kohlensäure-Bicarbonat-Puffersystem gepuffert werden. Dieses System ist jedoch schnell überlastet und so müssen andere Mechanismen an der Kompensierung der Azidose arbeiten. Darüber hinaus führen niedrige Insulinspiegel im Zusammenhang mit einem Anstieg der Glukagonspiegel im Plasma zur Freisetzung von Glukose durch die Leber. Die Glukose wird teilweise über den Urin ausgeschieden, was zu Polyurie, Dehydrierung und kompensatorischem Durst und kompensatorischer Polydipsie führt. DKA tritt am häufigsten bei Pacienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) auf und wird in der Regel von hohen Blutzuckerspiegeln (>250 mg/dl) begleitet. In einer Studie, in der populationsbasierte Raten von DKA berichtet wurden, betrug die Inzidenzrate von DKA bei Pacienten mit DMT2, die einen Krankenhausaufenthalt benötigten, 0,5 pro 1 000 Pacientenjahre.

Die EMA führte am 19. Mai 2015 eine Suche in der Eudravigilance-Datenbank (EV-Datenbank) im Hinblick auf SGLT2-Inhibitoren durch. Für die drei Wirkstoffe wurden 102 schwere und teils lebensbedrohliche Fälle von DKA mit Hinweis auf einen Kausalzusammenhang bei Pacienten mit DMT2 identifiziert, was als ein Sicherheitssignal erachtet wurde. In einer Reihe dieser Berichte äußerte sich die Erkrankung atypisch mit nur mäßig erhöhten Blutzuckerspiegeln. Ein atypischer Verlauf von DKA bei Pacienten mit Diabetes Typ 2 könnte die Diagnose und die Behandlung verzögern. Sechsvierzig Fälle von DKA wurden auch bei Pacienten berichtet, die SGLT2-Inhibitoren zur Behandlung von DMT1 anwendeten. Hierbei handelt es sich um ein derzeit nicht zugelassenes Anwendungsgebiet für diese Arzneimittel. Die FDA erließ im selben Monat eine Sicherheitswarnung für DKA bei dieser therapeutischen Klasse. Unter Berücksichtigung der Schwere dieser Fälle und des allgemeinen Musters bei diesen Arzneimitteln forderte die Europäische Kommission am 10. Juni 2015 gemäß Artikel 20 der Verordnung Nr. 726/2004 ein Gutachten von der Agentur dazu, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von canagliflozin-, dapagliflozin- und empagliflozinhaltigen Arzneimitteln aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Unter Berücksichtigung aller von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten aus klinischen und nicht-klinischen Studien, Berichten nach der Markteinführung und der veröffentlichten Literatur war der PRAC in Bezug auf das Risiko diabetischer Ketoazidose (DKA) im Zusammenhang mit SGLT2-Inhibitoren der Ansicht, dass ein geringes zusätzliches Risiko bei Pacienten mit DMT2 nicht ausgeschlossen werden kann. DKA tritt in der Regel bei Pacienten mit DMT1 mit hohen Blutzuckerspiegeln auf. Allerdings traten die im Zusammenhang mit SGLT2-Inhibitoren

berichteten Fälle sowohl bei Patienten mit DMT2 als auch DMT1 auf. Außerdem waren bei einer Reihe von Fällen die Blutzuckerwerte nur mäßig erhöht oder normal. Fälle von DKA wurden bei allen drei in der EU derzeit zugelassenen SGLT2-Inhibitoren berichtet, was auf einen Klasseneffekt hinweist. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schätzten zwar leicht unterschiedliche Inzidenzraten, allerdings wurden diese nicht alle gemäß den internationalen Standards für die Schätzung von Inzidenzraten berechnet. Zudem wurden in den klinischen Entwicklungsprogrammen der Arzneimittel unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien verwendet, so dass die Populationen möglicherweise nicht das gleiche Baseline-Risiko für DKA aufwiesen. Jeglicher direkter Vergleich der Inzidenzen sollte sorgfältig überprüft werden. Auf Grundlage der verfügbaren Daten war der PRAC der Auffassung, dass kein Hinweis auf einen Unterschied beim Risiko zwischen den Arzneimitteln vorliegt. Diese Auffassung wurde von dem wahrscheinlichen Wirkmechanismus weiter unterstützt. Angesichts der oben genannten Punkte war der PRAC der Ansicht, dass DKA unter Angabe der Häufigkeit „selten“ in die Produktinformationen aller SGLT2-Inhibitoren aufgenommen werden sollten.

Der atypische Verlauf von DKA-Fällen bei mit SGLT2-Inhibitoren behandelten Diabetespatienten in Kombination mit den ansonsten nicht-spezifischen Symptomen, die Patienten mit DKA aufweisen, kann die Diagnose verzögern und somit zur Entwicklung schwererer oder lebensbedrohlicher Erkrankungen führen. Um dieses Risiko zu minimieren, war der PRAC der Auffassung, dass Ärzte und Patienten in den Produktinformationen gewarnt werden sollten, um das Risiko einer atypischen DKA bei Auftreten nicht-spezifischer Symptome, wie etwa Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Abdominalschmerzen, übermäßiger Durst, Atembeschwerden, Verwirrtheit, ungewöhnliche Ermüdung oder Schläfrigkeit, zu berücksichtigen. Die Patienten sollten angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen, um im Hinblick auf eine Ketoazidose untersucht zu werden und die Behandlung mit dem SGLT2-Inhibitor zu beenden, wenn Verdacht auf DKA besteht oder DKA diagnostiziert wird.

Darüber hinaus war der PRAC der Ansicht, dass „DKA mit atypischem Verlauf“ als ein wichtiges identifiziertes Risiko in den Risikomanagementplan (RMP) dieser Arzneimittel aufgenommen werden sollte. Es sind mehrere Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung geplant oder im Gange, um die Inzidenz von DKA zwischen SGLT2-Inhibitoren und anderen antihyperglykämischen Therapien zu vergleichen. Darüber hinaus sind die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, den Mechanismus hinter von SGLT2-Inhibitoren induzierter DKA zu klären. Nicht-klinische Studien zum Mechanismus sind für dapagliflozin- und empagliflozinhaltige Arzneimittel bereits geplant oder im Gange; die Durchführung einer solchen Studie wird auch vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von canagliflozinhaltigen Arzneimitteln gefordert. Man erwartet, dass diese Studien eine bessere Charakterisierung des Risikos für DKA und ihres Mechanismus ermöglichen, und sie sollten in den RMP dieser Arzneimittel aufgenommen werden. Außerdem sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen untersuchen, ob eine Sammlung von Plasmahormonen in neuen oder laufenden Studien mit dem Ziel, die Muster von Hormonstörungen zu identifizieren, die den Wirkmechanismus von SGLT2-Inhibitoren bei Ketoazidose näher erklären könnten, durchführbar ist.

Der PRAC kam zudem zu dem Schluss, dass ein Risiko für DKA, einschließlich mit atypischem Verlauf, im Zusammenhang mit der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren auch bei Patienten mit DMT1 assoziiert ist. Dies ist kein zugelassenes Anwendungsgebiet von Arzneimitteln mit SGLT2-Inhibitoren. Begrenzte Daten aus klinischen Prüfungen weisen darauf hin, dass DKA häufig bei Patienten mit DMT1 auftritt. Der PRAC war der Auffassung, dass diese Informationen in die Produktinformationen aufgenommen werden sollten, und angesichts dessen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit DMT1 nicht nachgewiesen sind, sollten Angehörige der Gesundheitsberufe daran erinnert werden, dass sie in diesem Anwendungsgebiet nicht angewendet werden sollten. Man erwartet, dass geplante und laufende Studien zur Arzneimittelanwendung für dapagliflozin- und empagliflozinhaltige Arzneimittel mehr Informationen zum Ausmaß und dem Wesen der zulassungsüberschreitenden Anwendung liefern werden. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind aufgefordert,

den Studienabschlussbericht bei der EMA einzureichen, sobald dieser verfügbar ist. Darüber hinaus wird vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von canagliflozinhaltigen Arzneimitteln die Durchführung einer Studie zur Arzneimittelanwendung, idealerweise auf Grundlage sekundärer Daten aus Beobachtungen aus bestehenden Datenbanken, gefordert. Der RMP all dieser Arzneimittel sollte entsprechend aktualisiert werden.

Die in klinischen Prüfungen beobachtete relativ lange Zeit bis zum Einsetzen der Symptome weist auf mitwirkende Faktoren hin, die die Entwicklung von DKA verursachen. Außerdem stimmen die in den Fällen berichteten Risikofaktoren mit jenen überein, von denen zuvor in der Literatur berichtet wurde, und mit jenen, die der Patientenpopulation eigen sind (z. B. Patienten mit niedriger Funktionsreserve der Beta-Zellen, beschränkte Nahrungsaufnahme oder schwere Dehydrierung, plötzliche Senkung der Insulindosis und erhöhte Insulinanforderungen aufgrund von akuter Erkrankung, Operation oder Alkoholmissbrauch). Der PRAC war der Auffassung, dass diese Risikofaktoren in die Produktinformationen aufgenommen und Ärzte angewiesen werden sollten, die Krankengeschichte des Patienten vor Beginn der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren zu beachten. Darüber hinaus sollte die Behandlung bei Patienten unterbrochen werden, die aufgrund größerer chirurgischer Eingriffe oder akuter schwerer Erkrankungen in ein Krankenhaus kommen. Weiterhin wird die Wiederaufnahme der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit vorhergehender DKA während der Behandlung nicht empfohlen, sofern kein anderer eindeutiger auslösender Faktor identifiziert und beseitigt wurde. Es konnte anhand der Analyse von Fällen, von denen in klinischen Studien berichtet wurde, keine Populationsuntergruppe mit erhöhtem Risiko identifiziert werden. Es konnten keine definitiven Schlussfolgerungen bezüglich der Dosis-Wirkungsbeziehung oder der schützenden oder exazerbierenden Wirkung gleichzeitig verabreichter Arzneimittel gezogen werden. Insgesamt waren die berichteten Fälle schlecht dokumentiert und die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind aufgefordert, gezielte Fragebögen zur Nachbeobachtung umzusetzen, um kohärente Informationen zu den Fällen zu erfassen.

Der PRAC war der Ansicht, dass die Wirksamkeit dieser Arzneimittel in den derzeit zugelassenen Anwendungsgebieten in Monotherapie oder in Kombination mit Diät und Sport zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit DMT2 angemessen nachgewiesen wurde.

Schlussfolgernd gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln mit SGLT2-Inhibitoren positiv bleibt, sofern die vorgeschlagenen Änderungen an den Produktinformationen und dem Risikomanagementplan umgesetzt werden.

### **Begründung für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für SGLT2-Inhibitoren.
- Der PRAC überprüfte alle von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten in Bezug auf das Risiko für DKA im Zusammenhang mit SGLT2-Inhibitoren sowie zur Unterstützung des Nachweises der Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die Wirksamkeit dieser Arzneimittel in den derzeit zugelassenen Anwendungsgebieten in Monotherapie oder in Kombination mit Diät und Sport zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit DMT2 angemessen nachgewiesen wurde.
- Der PRAC kam zu dem Schluss, dass ein geringes zusätzliches Risiko für DKA im Zusammenhang mit der Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit DMT2 nicht

ausgeschlossen werden kann. Es ist wichtig, anzumerken, dass DKA im Zusammenhang mit SGLT2-Inhibitoren einen atypischen Verlauf haben kann.

- Der PRAC war daher der Ansicht, dass das Risiko für DKA durch die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformationen minimiert werden sollte. Dieser sollte Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten darüber aufklären, dass der mögliche atypische Verlauf von DKA bei Auftreten nicht-spezifischer Symptome in Erwägung gezogen werden sollte, und die Risikofaktoren und Empfehlungen für das Beenden der Behandlung nennen.
- Der PRAC kam zudem zu dem Schluss, dass ein Risiko für DKA, einschließlich mit atypischem Verlauf, im Zusammenhang mit der Anwendung von SGLT2-Inhibitoren auch bei Patienten mit DMT1 assoziiert ist. Dies ist kein zugelassenes Anwendungsgebiet von SGLT2-Inhibitoren. Trotzdem war der PRAC der Auffassung, dass Angehörige der Gesundheitsberufe vor diesem Risiko gewarnt und daran erinnert werden sollten, dass Patienten mit DMT1 nicht mit SGLT2-Inhibitoren werden sollten.

Angesichts des oben Genannten gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance und Synjardy vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Aus diesem Grund sprach der PRAC eine Empfehlung für eine Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln mit SGLT2-Inhibitoren aus.

#### **Gutachten des CHMP**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC im Großen und Ganzen zu.