

**Prilog IV.**

**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Inhibitori kotransportera natrij glukoza 2 (SGLT2) upotrebljavaju se zajedno s dijetom i tjelovježbom kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2, ili pak sami ili u kombinaciji s drugim lijekovima protiv dijabetesa. SGLT2 je eksprimiran u proksimalnim bubrežnim tubulima i odgovoran je za većinu reapsorpcije filtrirane glukoze iz tubularnog lumena. Inhibirajući djelovanje SGLT2, te tvari uzrokuju uklanjanje veće količine glukoze putem urina te tako, s pomoću mehanizma neovisnog o inzulinu, snižavaju razinu glukoze u krvi. Trenutačno su u EU-u odobrena tri SGLT2 inhibitora, kao tvar s jednim sastojkom i kao fiksna kombinacija doza s metforminom: kanagliflozin (Inovkana i Vokanamet), dapagliflozin (Forxiga i Xigduo) i empagliflozin (Jardiance i Synjardy). Procjenjuje se da te tvari godišnje upotrebljava redom 565 000, 555 470 i 66 052 pacijenata diljem svijeta.

Dijabetička ketoacidoza (DKA) ozbiljno je i često po život opasno stanje, koje se obično razvija kod pacijenata koji boluju od dijabetesa kada su razine inzulina preniske. U nedostatku inzulina metabolizam kao izvor energije umjesto glikogenolize upotrebljava lipolizu, kojom se proizvode ketonska tijela. Ketonska tijela imaju nizak pKa, stoga njihovo nakupljanje u krvi dovodi do acidoze. To se može djelomično ublažiti bikarbonatnim puferskim sustavom, no taj sustav brzo postaje preopterećen pa drugi mehanizmi moraju djelovati ne bi li nadoknadili acidozu. Usto, niske razine inzulina zajedno s porastom razine glukagona u plazmi dovode do oslobađanja glukoze jetre. Ta se glukoza djelomično izlučuje urinom, što dovodi do poliurije, dehidracije te posljedično žeđi i polidipsije. Do DKA-e najčešće dolazi kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 1 i obično je popraćena visokom razinom glukoze u krvi (>250 mg/dL). U istraživanju o stopi DKA-e na temelju populacije, stopa pojave DKA-e kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2, kojima je bio potreban prijem u bolnicu, iznosila je 0,5 na 1000 pacijenata godišnje.

EMA je 19. svibnja 2015. pretražila bazu podataka Eudravigilance (EV) za ta tri SGLT2 inhibitora. Kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2 utvrđena su sto i dva ozbiljna, ponekad po život opasna slučaja DKA-e, što upućuje na uzročnu povezanost s tim trima aktivnim tvarima, zbog čega je aktiviran sigurnosni signal. U nekoliko su tih izvještaja simptomi bili atipični te je zabilježena samo umjereno povećana razina glukoze u krvi. Atipična manifestacija simptoma DKA-e kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2 mogla bi odgoditi dijagnosticiranje i liječenje. Zabilježeno je i četrdeset i šest slučajeva DKA-e kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 1 i liječe se SGLT2 inhibitorima, što trenutačno nije odobrena indikacija za te lijekove. FDA je u istom mjesecu izdala sigurnosno upozorenje u vezi s DKA-om za taj terapijski razred. Uzimajući u obzir ozbiljnost tih slučajeva i opći obrazac vidljiv kod tih lijekova, Europska komisija je 10. lipnja 2015. u skladu s člankom 20. Uredbe br. 726/2004 zatražila mišljenje o tome bi li odobrenje za stavljanje u promet lijekova koji sadrže kanagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin trebalo zadržati, promijeniti, obustaviti ili povući.

### Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Uzimajući u obzir sve informacije koje je dostavio nositelj odobrenja iz kliničkih i nekliničkih istraživanja, izvješća nakon stavljanja lijeka u promet i objavljene literature u vezi s rizikom od dijabetičke ketoacidoze (DKA) povezane s SGLT2 inhibitorima, PRAC je bio mišljenja da se mali prekomjerni rizik ne može isključiti kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2. Do DKA-e obično dolazi kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 1 s visokim koncentracijama glukoze u krvi. Međutim, zabilježeni slučajevi s SGLT2 inhibitorima javljaju se i kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2 i kod onih koji boluju od dijabetesa tipa 1. Nadalje, u nekoliko su slučajeva vrijednosti glukoze u krvi bile umjereno povećane ili normalne. Slučajevi DKA-e zabilježeni su u svim trima SGLT2 inhibitorima koji su trenutačno odobreni u EU-u, što upućuje na učinak razreda. Iako su nositelji odobrenja ocijenili da postoje malo drugačije stope pojave, one nisu sve izračunate u skladu s međunarodnim standardima za izračun stope pojave. Nadalje, u programima kliničkog razvoja lijekova korišteni su različiti kriteriji za uključivanje i isključivanje, stoga populacije možda nemaju isti osnovni

rizik od DKA-e pa je potrebno pomno razmotriti svako izravno uspoređivanje pojava. Na temelju dostupnih podataka, PRAC je zaključio da ništa ne upućuje na drugačije rizike među lijekovima. To je dodatno potvrđeno vjerojatnim zajedničkim mehanizmom djelovanja. Uzimajući u obzir prethodno navedeno, PRAC je bio mišljenja da bi DKA trebalo uključiti u informacije o lijeku za sve SGLT2 inhibitore uz kategoriju učestalosti rijetko.

Atipični simptomi slučajeva DKA-e kod pacijenata koji boluju od dijabetesa i koji su liječeni SGLT2 inhibitorima, zajedno s drugim nespecifičnim simptomima prisutnima kod pacijenata s DKA-om može odgoditi dijagnosticiranje i dovesti do razvoja ozbiljnih ili po život opasnih stanja. Kako bi se rizik sveo na najmanju moguću razinu, PRAC je zaključio da bi u informacijama o lijeku trebalo upozoriti liječnike i pacijente o mogućim rizicima od atipične DKA-e ako se pojave nespecifični simptomi poput mučnine, povraćanja, anoreksije, boli u abdomenu, prekomjerne žeđi, teškoće u disanju, zbunjenosti, neobjašnjivog umora ili pospanosti. Pacijentima bi trebalo savjetovati da posjete liječnika kako bi ih se testiralo na ketoacidozu i prekinulo liječenje SGLT2 inhibitorima ako se sumnja na ili dijagnosticira DKA.

PRAC je isto zaključio da bi „DKA s atipičnim simptomima“ trebalo dodati kao važan utvrđen rizik u plan upravljanja rizikom za te lijekove. Planirano je ili je u tijeku nekoliko ispitivanja o neškodljivosti nakon izdavanja odobrenja kako bi se usporedila stopa pojave DKA-e kod SGLT2 inhibitora i drugih tvari protiv hiperglikemije. Osim toga, nositelji odobrenja dužni su pojasniti mehanizam iza DKA-e potaknute SGLT2 inhibitorima. Već su planirane ili su u tijeku neklinička mehanicistička istraživanja za lijekove koji sadrže dapagliflozin i empagliflozin; takvo je istraživanje dužan provesti i nositelj odobrenja za lijekove koji sadrže kanagliflozin. Očekuje se da će se tim istraživanjima omogućiti bolja karakterizacija rizika od DKA-e i njezinih mehanizama te bi ona trebala biti uključena u plan upravljanja rizikom za te lijekove. Nadalje, nositelji odobrenja trebali bi istražiti izvedivost uzimanja uzoraka hormona iz plazme u novim ili tekućim ispitivanjima kako bi se utvrdili obrasci hormonskog poremećaja kojima bi se mogao dodatno objasniti mehanizam djelovanja SGLT2 inhibitora u ketoacidozi.

PRAC je nadalje zaključio da je rizik od DKA-e, uključujući s atipičnim simptomima, također povezan s liječenjem SGLT2 inhibitorima pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 1. To nije odobrena indikacija za lijekove koji sadrže SGLT2 inhibitore. Ograničeni podaci kliničkih ispitivanja ukazuju na to da do DKA-e češće dolazi kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 1. PRAC je zaključio da bi te informacije trebalo uključiti u informacije o lijeku te bi, uzimajući u obzir da sigurnost i učinkovitost SGLT2 inhibitora kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 1 nije utvrđena, zdravstvene djelatnike trebalo podsjetiti da se te informacije ne bi smjelo navoditi u toj indikaciji. Očekuje se da će se planiranim i tekućim ispitivanjima uporabe lijeka za lijekove koji sadrže dapagliflozin i empagliflozin dobiti više informacija o opsegu i prirodi uporabe lijeka bez odobrenja. Nositelji odobrenja dužni su EMA-i podnijeti konačno izvješće o istraživanju čim ono bude dostupno. Povrh toga, od nositelja se odobrenja također zahtijeva da provede ispitivanje uporabe lijeka za lijekove koji sadrže kanagliflozin, i to u idealnom slučaju na osnovi sekundarnih podataka na temelju promatranja s pomoću postojećih baza podataka. Plan upravljanja rizikom trebalo bi na odgovarajući način ažurirati za sve te lijekove.

Uočeno relativno veliko vremensko razdoblje za početak kliničkih ispitivanja upućuje na čimbenike koji pridonose poticanju razvoja DKA-e. Nadalje, čimbenici rizika zabilježeni u tim slučajevima u skladu su s onima prije zabilježenima u literaturi i čimbenicima rizika svojstvenima populaciji pacijenata (npr. pacijenti s niskom rezervom funkcije beta-stanica, ograničen unos hrane ili ozbiljna dehidracija, iznenadno smanjenje doze inzulina i povećana potreba za inzulinom zbog akutne bolesti, operacija ili prekomjerna konzumacija alkohola). PRAC je zaključio da bi to trebalo uključiti u informacije o lijeku te savjetovati liječnicima da uzmu u obzir povijest bolesti pacijenta prije nego što počnu liječenje SGLT2 inhibitorima. Isto bi liječenje trebalo prekinuti kod pacijenata koji su hospitalizirani zbog velikog operativnog zahvata ili ozbiljne akutne bolesti. Nadalje, ponovno započinjanje liječenja SGLT2

inhibitorima kod pacijenata kod kojih se prilikom liječenja javila DKA nije preporučeno, osim ako se utvrdi i riješi neki drugi jasan čimbenik precipitacije. Iz analize slučajeva zabilježenih u kliničkim ispitivanjima ne može se utvrditi nijedan podskup populacije s povećanim rizikom. Ne može se izvesti nikakav konačan zaključak u pogledu povezanosti s dozom ili pak zaštitnog učinka ili učinka pogoršanja stanja od istodobne uporabe lijekova. Utvrđeni su slučajevi cjelokupno gledajući bili slabo zabilježeni, stoga se od nositelja odobrenja traži da provedu ciljane upitnike za praćenje, kako bi se zabilježile dosljedne informacije o slučajevima.

PRAC je zaključio da je učinkovitost tih lijekova bila na odgovarajući način pokazana u njihovim trenutačno odobrenim indikacijama pri liječenju jednim lijekom ili kombinacijom lijekova kao dodatak dijete i tjelovježbi radi poboljšanja kontrole glikemije kod odraslih pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2.

Naposljetku, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže SGLT2 inhibitore i dalje povoljan, pod uvjetom da se provedu predložene promjene u informacijama o lijeku i planu upravljanja rizikom.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmatrao postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 iz podataka za farmakovigilanciju za lijekove koji sadrže SGLT2 inhibitore.
- PRAC je pregledao sve podatke koje su podnijeli nositelji odobrenja u vezi s rizikom od DKA-e povezanim s lijekovima koji sadrže SGLT2 inhibitore i kao podršku učinkovitosti lijekova koji sadrže SGLT2 inhibitore.
- PRAC je zaključio da je učinkovitost tih lijekova bila na odgovarajući način pokazana u njihovim trenutačno odobrenim indikacijama pri liječenju jednim lijekom ili kombinacijom lijekova kao dodatak dijete i tjelovježbi radi poboljšanja kontrole glikemije kod odraslih pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2.
- PRAC je zaključio da se mali prekomjerni rizik od DKA-e povezan s liječenjem SGLT2 inhibitorima ne može isključiti kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 2. Važno je naglasiti da DKA s atipičnim simptomima može biti povezana sa SGLT2 inhibitorima.
- PRAC je stoga bio mišljenja da bi rizik od DKA-e trebalo svesti na najmanju moguću razinu njegovim uključivanjem u informacije o lijeku uz upozorenje za zdravstvene djelatnike i pacijente kojim se naglašava da treba uzeti u obzir moguće atipične simptome DKA-e, zajedno s čimbenicima rizika i preporukama u vezi s prekidom liječenja.
- PRAC je nadalje zaključio da je rizik od DKA-e, uključujući s atipičnim simptomima, također povezan s uporabom SGLT2 inhibitora kod pacijenata koji boluju od dijabetesa tipa 1. Iako to nije odobrena indikacija za lijekove koji sadrže SGLT2 inhibitore, PRAC je zaključio da bi zdravstvene djelatnike trebalo upozoriti na taj rizik i podsjetiti da pacijente koji boluju od dijabetesa tipa 1 ne bi trebalo liječiti SGLT2 inhibitorima.

U svjetlu svega prethodno navedenoga PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance i Synjardy i dalje povoljan pod uvjetom da se provedu dogovorene izmjene u informacijama o lijeku.

PRAC je slijedom toga preporučio promjene u uvjetima za dobivanje odobrenja za stavljanje lijekova koji sadrže SGLT2 inhibitore na tržište.

## **Mišljenje CHMP-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP suglasan je s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.