

Aneks IV
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) są stosowane łącznie z dietą i aktywnością fizyczną u pacjentów z cukrzycą typu 2, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. SGLT2 ulega ekspresji w proksymalnych kanalikach nerkowych i odpowiada za większość wchłaniania zwrotnego przefiltrowanej glukozy ze światła kanalików. Poprzez blokowanie działania SGLT2 substancje te powodują zwiększone wydalanie glukozy z moczem, tym samym obniżając stężenie glukozy we krwi w mechanizmie niezależnym od insuliny. W UE są obecnie dopuszczone do obrotu trzy inhibitory SGLT2 w postaci leków jednoskładnikowych i produktów złożonych z metforminą: kanagliflozyna (Invokana i Vokanamet), dapagliflozyna (Forxiga i Xigduo) i empagliflozyna (Jardiance i Synjardy). Szacuje się, że ekspozycja na te substancje wynosi odpowiednio 565 000 osobolat, 555 470 osobolat i 66 052 osobolat na całym świecie.

Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA) jest ciężkim, często zagrażającym życiu stanem, który zazwyczaj rozwija się u chorych na cukrzycę, gdy stężenie insuliny jest bardzo niskie. W warunkach braku insuliny metabolizm przestawia się z wykorzystywania glikogenolizy jako źródła energii na lipolizę, co powoduje powstawanie ciał ketonowych. Ciała ketonowe cechują się niską pKa, w związku z czym ich nagromadzenie we krwi prowadzi do kwasicy. Kwasica może zostać częściowo zbuforowana przez dwuwęglanowy układ buforujący, jednak układ ten ulega szybko przeciążeniu i muszą się włączyć inne mechanizmy kompensacyjne. Ponadto zwiększone stężenia insuliny obok zwiększenia stężeń glukagonu w osoczu powodują uwolnienie glukozy przez wątrobę. Glukoza ulega częściowemu wydalaniu z moczem, co prowadzi do wielomoczności, odwodnienia oraz kompensacyjnego zwiększenia pragnienia i polidypsji. DKA występuje najczęściej u pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM) i na ogół towarzyszą jej zwiększone stężenia glukozy we krwi (>250 mg/dl). W badaniu, w którym opisywano wskaźniki populacyjne występowania DKA, współczynnik zapadalności na DKA wymagającą przyjęcia do szpitala u pacjentów z T2DM wynosił 0,5 na 1000 osobolat.

W dniu 19 maja 2015 r. EMA wykonała przeszukanie bazy danych Eudravigilance (EV) pod kątem trzech inhibitorów SGLT2. U pacjentów z T2DM zidentyfikowano 102 ciężkie i niekiedy zagrażające życiu przypadki DKA z sugerowanym związkiem przyczynowym z trzema substancjami czynnymi, co stanowi sygnał dotyczący bezpieczeństwa. W szeregu z tych zgłoszeń obraz omawianego stanu był nietypowy, ponieważ obserwowano jedynie umiarkowane zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Nietypowy obraz DKA u pacjentów z cukrzycą typu 2 może opóźnić postawienie rozpoznania i leczenie. Zgłoszono również 46 przypadków DKA u pacjentów otrzymujących inhibitory SGLT2 z powodu T1DM, która nie stanowi obecnie zatwierdzonego wskazania do stosowania tych produktów. W tym samym miesiącu FDA wydała ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków z tej grupy terapeutycznej, ostrzegające przed DKA. Z uwagi na ciężkość tych przypadków oraz ogólną prawidłowość obserwowaną w przypadku wszystkich tych produktów leczniczych, w dniu 10 czerwca 2015 r., na podstawie art. 20 rozporządzenia nr 726/2004, Komisja Europejska zwróciła się do Agencji z wnioskiem o opinię, czy należy utrzymać, zmienić, zawiesić lub uchylić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających kanagliflozynę, dapagliflozynę i empagliflozynę.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Biorąc pod uwagę wszystkie dane przedłożone przez podmioty odpowiedzialne, pochodzące z badań klinicznych i nieklinicznych, zgłoszeń postmarketingowych i opublikowanego piśmiennictwa, dotyczące ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA) w związku ze stosowaniem inhibitorów SGLT2, PRAC uznał, że nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka u pacjentów z T2DM. DKA występuje na ogół u pacjentów z T1DM z wysokimi stężeniami glukozy we krwi. Przypadki opisane po stosowaniu inhibitorów SGLT2 występowały jednak zarówno u pacjentów z T2DM, jak i u pacjentów z T1DM. Ponadto w wielu przypadkach wartości stężenia glukozy we krwi były tylko umiarkowanie zwiększone lub prawidłowe. Przypadki DKA zgłaszano w przypadku wszystkich trzech SGLT2 dopuszczonych

obecnie do obrotu w UE, co wskazuje na efekt klasy. Chociaż podmioty odpowiedzialne szacowały nieco inne współczynniki zapadalności, nie wszystkie były obliczane zgodnie z międzynarodowymi standardami obliczania takiego współczynnika. Dalsze, inne kryteria włączenia i wykluczenia były stosowane w programach badań klinicznych produktów, w związku z czym populacje mogą nie wykazywać takiego samego wyjściowego ryzyka DKA i wszelkie bezpośrednie porównania zapadalności wymagają starannego rozważenia. Na podstawie dostępnych danych PRAC uznał, że nic nie wskazuje na to, aby ryzyko różniło się pomiędzy produktami. Przemawia za tym również prawdopodobny wspólny mechanizm działania. Z uwagi na powyższe PRAC uznał, że DKA należy uwzględnić w drukach informacyjnych dotyczących wszystkich inhibitorów SGLT2, z częstością „rzadko”.

Nietypowy obraz przypadków DKA u chorych na cukrzycę leczonych inhibitorami SGLT2, w połączeniu nieswoistymi poza tym objawami wykazywanymi przez pacjentów z DKA może opóźnić rozpoznanie, a przez to prowadzić do rozwoju cięższych lub zagrażających życiu stanów. PRAC uznał, że w celu ograniczenia tego ryzyka lekarzy i pacjentów należy ostrzec za pośrednictwem druków informacyjnych, aby wzięli pod uwagę ryzyko nietypowej DKA w razie pojawienia się takich nieswoistych objawów, jak nudności, wymioty, jadłowstręt, bóle brzucha, nadmierne pragnienie, trudności z oddychaniem, splątanie, nietypowe zmęczenie lub senność. Pacjentom należy zalecić, aby skontaktowali się z lekarzem w celu wykonania badań w kierunku kwasicy ketonowej i przerwania leczenia inhibitorem SGLT2 w razie podejrzenia lub rozpoznania DKA.

Ponadto PRAC uznał, że należy dodać „DKA o nietypowym obrazie” jako istotne zidentyfikowane ryzyko do planu zarządzania ryzykiem (RMP) dotyczącego tych produktów. Istnieje kilka planowanych lub będących w toku postmarketingowych badań bezpieczeństwa mających na celu porównanie częstości występowania DKA podczas stosowania inhibitorów SGLT2 i innych leków hipoglikemizujących. Ponadto podmioty odpowiedzialne są zobowiązane do wyjaśnienia mechanizmu odpowiedzialnego za DKA wywoływaną przez inhibitory SGLT2. Są już planowane lub są w toku niekliniczne badania mechanistyczne dotyczące produktów zawierających dapagliflozynę i empagliflozynę; wymagane jest również podjęcie takiego badania przez podmiot odpowiedzialny za produkty zawierające kanagliflozynę. Należy się spodziewać, że te badania umożliwią lepsze scharakteryzowanie ryzyka DKA i jego mechanizmu i powinny zostać uwzględnione w RMP dotyczącym tych produktów. Ponadto podmioty odpowiedzialne powinny sprawdzić wykonalność oznaczania hormonów w osoczu w trakcie nowych lub będących w toku badań, w celu zidentyfikowania prawidłowości zaburzeń hormonalnych, które mogą dodatkowo wyjaśnić mechanizm działania inhibitorów SGLT2, jeśli chodzi o wywoływanie kwasicy ketonowej.

PRAC doszedł również do wniosku, że ryzyko DKA, m.in. o nietypowym obrazie, wiąże się również z leczeniem inhibitorami SGLT2 u pacjentów z T1DM. Nie jest to zatwierdzone wskazanie do stosowania produktów zawierających inhibitory SGLT2. Ograniczone dane z badań klinicznych wskazują na to, że DKA występuje z dużą częstością u pacjentów z T1DM. PRAC uznał, że informację tę należy włączyć do druków informacyjnych oraz, biorąc pod uwagę, że nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania inhibitorów SGLT2 u pacjentów z T1DM, pracownikom służby zdrowia należy przypomnieć, że nie należy ich stosować w tym wskazaniu. Oczekuje się, że planowane i będące w toku badania nad stosowaniem leku (ang. drug utilisation studies, DUS) dotyczące produktów zawierających dapagliflozynę i empagliflozynę dostarczą dodatkowych informacji na temat zakresu i charakteru ich stosowania niezgodnie z drukami informacyjnymi. Podmioty odpowiedzialne są zobowiązane do przedłożenia EMA ostatecznego sprawozdania z badań, gdy tylko będzie dostępne. Ponadto wymagane jest również podjęcie DUS przez podmiot odpowiedzialny za produkty zawierające kanagliflozynę, najlepiej na podstawie wtórnych danych obserwacyjnych pochodzących z istniejących baz danych. Należy odpowiednio zaktualizować RMP dotyczący tych wszystkich produktów.

Względnie długi czas do początku objawów obserwowany w badaniach klinicznych wskazuje na to, że istnieją dodatkowe czynniki przyczyniające się do rozwoju DKA. Co więcej, czynniki ryzyka opisywane

w tych przypadkach są zgodne z opisywanymi wcześniej w piśmiennictwie i z czynnikami ryzyka typowymi dla populacji pacjentów (np. pacjenci z niewielką rezerwą czynności komórek beta, ograniczone spożycie pokarmów lub ciężkie odwodnienie, nagłe zmniejszenie dawki insuliny i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę w wyniku ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużycia alkoholu). PRAC uznał, że należy je uwzględnić w informacji o produkcie i lekarzom należy zalecić, aby zapoznali się z wywiadem chorobowym pacjenta przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami SGLT2. Ponadto leczenie należy przerwać u pacjentów hospitalizowanych z powodu poważnego zabiegu chirurgicznego lub ostrej, ciężkiej choroby. Co więcej, nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów po przebytej DKA w trakcie leczenia, chyba że zostanie zidentyfikowany i wyeliminowany inny czynnik prowadzący do tego stanu. Na podstawie analizy przypadków opisanych w badaniach klinicznych nie udało się zidentyfikować podgrupy populacji ze zwiększonym ryzykiem. Nie można było wyciągnąć ostatecznego wniosku co do związku z dawką czy efektu ochronnego lub zaostrzającego równocześnie stosowanych leków. Ogółem zgłoszone przypadki były słabo udokumentowane i podmioty odpowiedzialne są proszone o wdrożenie odpowiednio ukierunkowanych kwestionariuszy służących dalszej ocenie, aby udokumentować spójne informacje na temat poszczególnych przypadków.

PRAC uznał, że skuteczność tych produktów w ich aktualnie zarejestrowanych wskazaniach do stosowania w monoterapii i w skojarzeniu jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej, w celu poprawy wyrównania glikemii u dorosłych pacjentów z T2DM, została wystarczająco wykazana.

W rezultacie PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających inhibitory SGLT2 pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia wymaganych zmian w drukach informacyjnych oraz wdrożenia planu zarządzania ryzykiem.

Podstawy zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktów leczniczych zawierających inhibitory SGLT2;
- PRAC rozpatrzył wszystkie dane przedłożone przez podmioty odpowiedzialne, dotyczące ryzyka DKA w związku ze stosowaniem produktów zawierających inhibitory SGLT2 oraz przemawiające za skutecznością produktów zawierających inhibitory SGLT2;
- PRAC uznał, że skuteczność tych produktów w ich aktualnie zarejestrowanych wskazaniach do stosowania w monoterapii i w skojarzeniu jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej, w celu poprawy wyrównania glikemii u dorosłych pacjentów z T2DM, została wystarczająco wykazana.
- PRAC doszedł do wniosku, że nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka DKA w związku ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 u pacjentów z T2DM; Co istotne, w związku ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 może występować DKA o nietypowym obrazie;
- Z tego względu PRAC uznał, że ryzyko DKA należy jak najbardziej ograniczyć poprzez uwzględnienie go w drukach informacyjnych, z ostrzeżeniem skierowanym do pracowników służby zdrowia i pacjentów, podkreślającym możliwy nietypowy obraz DKA, który należy wziąć pod uwagę w razie wystąpienia nieswoistych objawów, łącznie z czynnikami ryzyka, i z zaleceniami dotyczącymi przerwania leczenia;
- PRAC doszedł również do wniosku, że ryzyko DKA, m.in. o nietypowym obrazie, wiąże się również ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 u pacjentów z T1DM; Nie jest to zatwierdzone wskazanie do stosowania produktów zawierających inhibitory SGLT2, jednak PRAC uznał, że

pracownicy służby zdrowia powinni zostać ostrzeżeni przed tym ryzykiem i konieczne jest przypomnienie im, że T1DM nie należy leczyć inhibitorami SGLT2;

W świetle powyższego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance i Synjardy pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia wymaganych zmian w drukach informacyjnych.

W rezultacie PRAC zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających inhibitory SGLT2.

Opinia CHMP

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.