

**Príloha IV**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) sa používajú spolu s diétou a cvičením u pacientov s cukrovkou 2. typu buď v monoterapii alebo v kombinácii s inými liekmi na cukrovku. Proteín SGLT2 je exprimovaný v proximálnych renálnych tubuloch a je zodpovedný za väčšinu opätovnej absorpcie filtrovanej glukózy z tubulárneho lúmenu. Zablokovaním účinku proteínu SGLT2 tieto látky spôsobia, že prostredníctvom moču sa odstráni väčšie množstvo glukózy, čím sa zníži hladina glukózy v krvi cez mechanizmus, ktorý nie je závislý od inzulínu. V EÚ sú v súčasnosti povolené tri inhibítory proteínu SGLT2 ako jedna zložka a ako kombinácia s metformínom vo fixnej dávke: kanagliflozín (lieky Invokana a Vokanamet), dapagliflozín (lieky Forxiga a Xigduo) a empagliflozín (lieky Jardiance a Synjardy). Vystavenie týmto látkam sa na celom svete odhaduje na 565 000 pacientov a rokov, 555 470 pacientov a rokov, respektíve 66 052 pacientov a rokov.

Diabetická ketoacidóza (DKA) je závažné, často život ohrozujúce ochorenie, ktoré zvyčajne vzniká u pacientov s cukrovkou, keď majú príliš nízku hladinu inzulínu. V neprítomnosti inzulínu metabolizmus prechádza z využívania glykogenolýzy ako zdroja energie na lipolýzu, pričom vznikajú ketónové telieska. Ketónové telieska majú nízku pKa, a preto ich hromadenie v krvi vedie k acidóze. To môže byť čiastočne tlmené bikarbonátovým tlmiacim systémom, ale tento systém je rýchlo prekonaný a musia nastúpiť iné mechanizmy na vykompenzovanie acidózy. Nízka hladina inzulínu spolu so zvýšením plazmatickej hladiny glukagónu okrem toho vedie k uvoľňovaniu glukózy v pečeni. Glukóza sa čiastočne vylučuje močom, čo vedie k polyúrii, dehydratácii a kompenzačnému smädu a k polydipsii. DKA sa najčastejšie vyskytuje u pacientov s cukrovkou 1. typu (T1DM) a zvyčajne je sprevádzaná vysokou hladinou glukózy v krvi (> 250 mg/dl). V štúdií, v ktorej boli hlásené miery DKA v závislosti od populácie, incidencia DKA u pacientov s T2DM vyžadujúca hospitalizáciu bola 0,5 na 1 000 pacientorokov.

Agentúra EMA uskutočnila 19. mája 2015 prieskum databázy Eudravigilance (EV) v súvislosti s týmito tromi inhibítormi proteínu SGLT2. U pacientov s T2DM sa pri použití týchto troch účinných látok zistilo stodva závažných a niekedy život ohrozujúcich prípadov DKA naznačujúcich príčinnú súvislosť, čo predstavuje bezpečnostný signál. V niektorých z týchto prípadov boli prejavy stavu atypické a pozorovala sa len mierne zvýšená hladina glukózy v krvi. Atypické prejavy DKA u pacientov s cukrovkou 2. typu by mohli oddialiť stanovenie diagnózy a liečbu. Bolo tiež hlásených štyridsaťšesť prípadov DKA u pacientov liečených inhibítormi proteínu SGLT2 na T1DM, čo v súčasnosti nie je schválená indikácia pre tieto lieky. Úrad FDA vydal v tom istom mesiaci pre túto terapeutickú triedu bezpečnostné upozornenie týkajúce sa DKA. Vzhľadom na závažnosť týchto prípadov a celkový vzorec pozorovaný pri používaní týchto liekov Európska komisia 10. júna 2015 požiadala podľa článku 20 nariadenia č. 726/2004 o stanovisko agentúry, či povolenie na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kanagliflozín, dapagliflozín a empagliflozín má byť zachované, zmenené, pozastavené alebo zrušené.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Vzhľadom na všetky údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh z klinických a neklinických štúdií, správy po uvedení liekov na trh a uverejnenú literatúru v súvislosti s rizikom diabetickej ketoacidózy (DKA) v spojení s inhibítormi proteínu SGLT2 výbor PRAC dospel k názoru, že u pacientov s T2DM sa nemôže vylúčiť mierne zvýšené riziko. DKA sa zvyčajne vyskytuje u pacientov s T1DM, ktorí majú vysokú koncentráciu glukózy v krvi. Hlásené prípady súvisiace s inhibítormi proteínu SGLT2 sa však vyskytli u pacientov s T2DM aj s T1DM. V niektorých prípadoch boli hodnoty glukózy v krvi len mierne zvýšené alebo boli normálne. Prípady DKA boli hlásené pri použití všetkých troch inhibítorov proteínu SGLT2, ktoré sú v súčasnosti v EÚ povolené, čo naznačuje účinok typický pre túto triedu. Aj keď držiteľia povolenia na uvedenie na trh odhadli mierne odlišné incidencie, všetky tieto incidencie neboli vypočítané podľa medzinárodných noriem pre výpočet incidencie. V klinických vývojových programoch liekov boli okrem toho použité rôzne zaraďovacie a vylučovacie kritériá, a

preto populácie nemusia mať rovnaké východiskové riziko DKA, pričom treba starostlivo zvážiť akékoľvek priame porovnanie incidencie. Na základe dostupných údajov výbor PRAC usúdil, že nie sú k dispozícii žiadne náznaky odlišného rizika medzi týmito liekmi. To je tiež podporené pravdepodobne spoločným mechanizmom účinku. Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k názoru, že DKA má byť uvedená v informáciách o lieku pre všetky inhibitory proteínu SGLT2 so zriedkavou frekvenciou.

Atypické prejavy prípadov DKA u pacientov s cukrovkou liečených inhibítorom proteínu SGLT2 spolu s inak nešpecifickými príznakmi, ktoré sa prejavili u pacientov s DKA, môžu oddialiť stanovenie diagnózy, a tak viesť k vzniku závažnejších alebo život ohrozujúcich stavov. Aby sa toto riziko minimalizovalo, výbor PRAC usúdil, že lekári a pacienti by mali byť upozornení prostredníctvom informácií o lieku, aby zvážili riziko atypickej DKA pri výskyte nešpecifických príznakov, ako je nevoľnosť, vracanie, anorexia, abdominálna bolesť, nadmerný smäd, problémy s dýchaním, zmätenosť, nezvyčajná únava alebo ospalosť. Pacientov treba informovať, aby kontaktovali lekára kvôli testovaniu na ketoacidózu a aby ukončili liečbu inhibítorom proteínu SGLT2, ak je podozrenie na DKA alebo ak je DKA diagnostikovaná.

Výbor PRAC tiež usúdil, že „DKA s atypickými prejavmi“ má byť pridaná do plánu riadenia rizík (RMP) týchto liekov ako dôležité identifikované riziko. Je naplánovaných alebo prebieha niekoľko štúdií bezpečnosti po uvedení liekov na trh na porovnanie incidencie DKA pri použití inhibítorov proteínu SGLT2 a iných liekov proti hyperglykémii. Od držiteľov povolenia na uvedenie na trh sa okrem toho vyžaduje, aby vysvetlili mechanizmus indukovania DKA inhibítormi proteínu SGLT2. Už sú naplánované alebo prebiehajú neklinické mechanistické štúdie s liekmi obsahujúcimi dapagliflozín a empagliflozín; je tiež potrebné, aby takúto štúdiu uskutočnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kanagliflozín. Očakáva sa, že tieto štúdie umožnia lepšiu charakterizáciu rizika DKA a jej mechanizmu a majú byť začlenené do RMP týchto liekov. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh by okrem toho mali preskúmať uskutočniteľnosť zberu hormónov z plazmy v nových alebo prebiehajúcich skúšaníach s cieľom identifikovať vzorce hormonálnej poruchy, čo by tiež mohlo vysvetliť mechanizmus pôsobenia inhibítorov proteínu SGLT2 pri ketoacidóze.

Výbor PRAC okrem toho dospel k záveru, že riziko DKA vrátane atypických prejavov súvisí s liečbou inhibítormi proteínu SGLT2 aj u pacientov s T1DM. Toto nie je schválená indikácia pre lieky obsahujúce inhibítory proteínu SGLT2. Obmedzené údaje z klinických skúšaní naznačujú, že DKA sa vyskytuje s častou frekvenciou u pacientov s T1DM. Výbor PRAC usúdil, že táto informácia má byť uvedená v informáciách o lieku a vzhľadom na to, že bezpečnosť a účinnosť inhibítorov proteínu SGLT2 nebola stanovená u pacientov s T1DM, zdravotníckym pracovníkom treba pripomenúť, že tieto lieky sa nemajú používať v tejto indikácii. Očakáva sa, že plánované a prebiehajúce štúdie o používaní lieku (DUS) s liekmi obsahujúcimi dapagliflozín a empagliflozín poskytnú viac informácií o rozsahu a povahe používania týchto liekov mimo schválených indikácií. Od držiteľov povolenia na uvedenie na trh sa vyžaduje, aby agentúre EMA predložili záverečnú správu o štúdiu, keď bude k dispozícii. Tiež sa vyžaduje, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kanagliflozín uskutočnil štúdiu DUS, ktorá je v ideálnom prípade založená na sekundárnych údajoch z pozorovania prostredníctvom existujúcich databáz. RMP pre všetky tieto lieky má byť v súlade s tým aktualizovaný.

Relatívne dlhý čas do nástupu príznakov pozorovaných v klinických skúšaníach naznačuje prispievajúce faktory spúšťajúce vznik DKA. Okrem toho rizikové faktory hlásené v týchto prípadoch sú konzistentné s rizikovými faktormi, ktoré už boli uvedené v literatúre a s prirodzenými rizikovými faktormi pre túto populáciu pacientov (napr. pacienti s nízkou rezervou funkčných beta-buniek, obmedzeným príjmom potravy alebo závažnou dehydratáciou, náhlým znížením dávky inzulínu a zvýšenými požiadavkami na inzulín v dôsledku akútneho ochorenia, operácie alebo nadmerného užívania alkoholu). Výbor PRAC usúdil, že tieto informácie majú byť uvedené v informáciách o lieku a lekárom treba odporučiť, aby pred začatím liečby inhibítormi proteínu SGLT2 posúdili anamnézu pacienta. Okrem toho sa liečba má ukončiť u pacientov, ktorí sú hospitalizovaní z dôvodu rozsiahlych chirurgických zákrokov alebo

akútneho závažného ochorenia. Opätovné začatie liečby inhibítormi proteínu SGLT2 u pacientov s predchádzajúcou DKA počas liečby sa neodporúča, ak nie je identifikovaný a vyriešený iný zjavný urýchľovací faktor. Na základe analýzy prípadov hlásených v klinických štúdiách sa nedá identifikovať žiadna podskupina populácie so zvýšeným rizikom. Pokiaľ ide o vzťah dávky alebo ochranného či zhoršujúceho účinku súbežných liekov, nemôže sa vyvodiť žiadny definitívny záver. Hlásené prípady boli celkovo nedostatočne dokumentované a od držiteľov povolenia na uvedenie na trh sa vyžaduje, aby zaviedli ciele dotazníky na sledovanie, aby boli dokumentované konzistentné informácie o prípadoch.

Výbor PRAC usúdil, že účinnosť týchto liekov bola dostatočne preukázaná v indikáciách, ktoré sú v súčasnosti schválené, v monoterapii aj v kombinácii ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie glykemickej kontroly u dospelých pacientov s T2DM.

V závere výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich inhibítory proteínu SGLT2 ostáva priaznivý za predpokladu, že budú implementované navrhnuté zmeny v informáciách o lieku a plán riadenia rizík.

### **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Keďže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z údajov dohľadu nad liekmi pre lieky obsahujúce inhibítory proteínu SGLT2,
- výbor PRAC preskúmal celkové údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s rizikom DKA pri použití liekov obsahujúcich inhibítory SGLT2 a na podporu účinnosti liekov obsahujúcich inhibítory proteínu SGLT2,
- Výbor PRAC usúdil, že účinnosť týchto liekov bola dostatočne preukázaná v indikáciách, ktoré sú v súčasnosti schválené, v monoterapii aj v kombinácii ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie glykemickej kontroly u dospelých pacientov s T2DM.
- výbor PRAC dospel k záveru, že nízke nadmerné riziko DKA súvisiace s liečbou inhibítormi proteínu SGLT2 u pacientov s T2DM sa nemôže vylúčiť. Je dôležité, že DKA s atypickými prejavmi sa môže vyskytnúť v súvislosti s inhibítormi proteínu SGLT2,
- výbor PRAC preto dospel k názoru, že riziko DKA sa má minimalizovať tak, že sa uvedie v informáciách o lieku spolu s upozornením zdôrazňujúcim zdravotníckym pracovníkom a pacientom možné atypické prejavy DKA, ktoré treba zvážiť pri výskyte nešpecifických príznakov spolu s rizikovými faktormi a odporúčaniami týkajúcimi sa ukončenia liečby,
- výbor PRAC ďalej dospel k záveru, že riziko DKA vrátane atypických prejavov súvisí s používaním inhibítorov proteínu SGLT2 aj u pacientov s T1DM. Toto nie je schválená indikácia pre lieky obsahujúce inhibítory proteínu SGLT2, výbor PRAC však usúdil, že zdravotnícki pracovníci majú byť upozornení na toto riziko a treba im pripomenúť, že pacienti s T1DM nemajú byť liečení inhibítormi proteínu SGLT2.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance a Synjardy ostáva priaznivý a podlieha schváleným zmenám v informáciách o lieku.

Výbor PRAC preto odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce inhibítory proteínu SGLT2.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými vedeckými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.