

## **Bijlage IV**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Natrium/glucose-cotransporter-2-remmers (SGLT2-remmers) worden gebruikt in combinatie met een dieet en lichaamsbeweging bij patiënten met diabetes type 2, ofwel alleen ofwel in combinatie met andere diabetesmiddelen. SGLT2 komt tot uitdrukking in de proximale tubulus van de nier en is verantwoordelijk voor de meeste reabsorptie van gefilterd glucose uit het tubulaire lumen. Door de werking van SGLT2 te blokkeren, zorgen deze stoffen ervoor dat er meer glucose via de urine wordt afgevoerd, waardoor de glucosespiegel in het bloed wordt verlaagd via een insuline-onafhankelijk mechanisme. In de EU zijn op dit moment drie SGLT2-remmers toegelaten als monocomponent en als vaste-dosiscombinatie met metformine: canagliflozine (Invokana en Vokanamet), dapagliflozine (Forxiga en Xigduo) en empagliflozine (Jardiance en Synjardy). De blootstelling aan deze stoffen is wereldwijd naar schatting respectievelijk 565 000 patiëntjaren, 555 470 patiëntjaren en 66 052 patiëntjaren.

Diabetische ketoacidose (DKA) is een ernstige, vaak levensbedreigende aandoening, die meestal ontstaat bij diabetespatiënten wanneer hun insulinespiegel te laag is. In afwezigheid van insuline schakelt het metabolisme over van glycogenolyse op lipolyse als energiebron, waardoor ketonlichamen worden aangemaakt. Ketonlichamen hebben een lage pKa-waarde, en accumulatie ervan in het bloed leidt dan ook tot acidose. Dit kan deels worden gebufferd via de bicarbonaatbuffer, maar dit systeem raakt snel overbelast en dan moeten er andere mechanismen in werking worden gebracht om de acidose te compenseren. Bovendien leidt de lage insulinewaarde in combinatie met een stijging van de glucagonspiegel in het plasma tot uitscheiding van glucose door de lever. De glucose wordt deels afgevoerd via de urine, wat leidt tot polyurie, uitdroging en compensatoire dorst en polydipsie. DKA komt het meest voor bij patiënten met diabetes mellitus type 1 (T1DM) en gaat doorgaans gepaard met hoge glucosespiegels in het bloed (>250 mg/dl). Uit de gerapporteerde DKA-percentages in een bevolkingsonderzoek bleek dat bij patiënten met diabetes mellitus type 2 de gemelde incidentie van DKA met noodzakelijke ziekenhuisopname 0,5 per 1000 patiëntjaren was.

Op 19 mei 2015 werden de drie SGLT2-remmers door EMA opgezocht in de Eudravigilance (EV)-databank. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 werden 102 ernstige en soms levensbedreigende gevallen van DKA gevonden die duiden op een oorzakelijk verband voor de drie werkzame stoffen, wat dus een veiligheidssignaal opleverde. In enkele van deze meldingen was de verschijningsvorm van de aandoening atypisch: er werden slechts matig verhoogde bloedglucosespiegels waargenomen. Een atypische verschijningsvorm van DKA bij patiënten met diabetes type 2 zou kunnen leiden tot vertraging in de diagnosestelling en behandeling. Er werden ook 46 gevallen van DKA gemeld onder patiënten op SGLT2-remmers voor diabetes mellitus type 1, wat op dit moment geen goedgekeurde indicatie is voor deze producten. In dezelfde maand werd door de FDA een veiligheidswaarschuwing met betrekking tot DKA voor deze therapeutische klasse afgegeven. Rekening houdend met de ernst van deze gevallen en het algemene patroon dat wordt waargenomen bij al deze geneesmiddelen, heeft de Europese Commissie op 10 juni 2015 krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 het Agentschap om advies gevraagd omtrent de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine bevatten, moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

### **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC**

Tijdens deze beoordeling zijn alle gegevens van klinische en niet-klinische onderzoeken, meldingen na het in de handel brengen en gepubliceerde literatuur in verband met het risico op diabetische ketoacidose (DKA) als gevolg van SGLT2-remmers die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen zijn ingediend, in overweging genomen. Het PRAC was van oordeel dat een klein overschrijdingsrisico bij patiënten met diabetes mellitus type 2 niet kan worden uitgesloten. DKA komt meestal voor bij patiënten met diabetes mellitus type 1 met hoge glucosewaarden in het bloed. Er

werden echter gevallen met SGLT2-remmers gemeld bij patiënten met diabetes mellitus type 2 én patiënten met diabetes mellitus type 1. Bovendien was de bloedglucosewaarde in een aantal gevallen slechts matig verhoogd of normaal. Er werden gevallen van DKA gemeld voor alle drie de SGLT2-remmers die op dit moment zijn toegelaten in de EU, wat duidt op een klasse-effect. Hoewel de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen uitkwamen op enigszins uiteenlopende incidentiepercentages, waren deze niet allemaal berekend volgens de internationale normen voor het bepalen van incidentiepercentages. Daarnaast werd gebruik gemaakt van verschillende inclusie- en exclusiecriteria in de klinische ontwikkelingsprogramma's van de producten en daarom was het risico op DKA in de uitgangssituatie misschien niet gelijk bij de verschillende populaties. Voorzichtigheid dient dus te worden betracht bij eventuele directe vergelijkingen tussen incidentiecijfers. Op grond van de beschikbare gegevens was het PRAC van mening dat er geen aanwijzingen waren voor risicoverschillen tussen de producten. Dit wordt nog ondersteund door het feit dat het werkingsmechanisme waarschijnlijk bij alle producten gelijk is. Bovenstaande in overweging nemende was het PRAC van mening dat DKA zou moeten worden opgenomen onder de frequentie 'zelden' in de productinformatie van alle SGLT2-remmers.

De atypische verschijningsvorm in de DKA-gevallen bij diabetespatiënten die met SGLT2 werden behandeld, gecombineerd met de anderszins niet-specifieke symptomen bij patiënten met DKA, kan de diagnosestelling vertragen en daardoor leiden tot de ontwikkeling van ernstigere of levensbedreigende aandoeningen. Teneinde dit risico te minimaliseren was het PRAC van oordeel dat artsen en patiënten moeten worden gewaarschuwd via de productinformatie om rekening te kunnen houden met het risico op atypische DKA als zich niet-specifieke symptomen voordoen, zoals misselijkheid, overgeven, anorexie, buikpijn, overmatige dorst, moeite met ademen, verwardheid, ongewone vermoeidheid of slaperigheid. Patiënten moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met een arts om op ketoacidose te worden getest en behandeling met de SGLT2-remmer te stoppen als DKA wordt vermoed of vastgesteld.

Bovendien vond het PRAC dat "DKA met atypische verschijningsvorm" als een belangrijk geïdentificeerd risico moet worden opgenomen in het risicobeheerplan van die producten. Er zijn diverse onderzoeken na vergunningverlening gepland of al in uitvoering om de incidentie te vergelijken van DKA tussen SGLT2-remmers en andere middelen tegen hyperglykemie. Daarnaast zijn de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen verplicht om opheldering te geven over het mechanisme achter door SGLT2-remmers geïnduceerde DKA. Er zijn al niet-klinische mechanistische onderzoeken gepland of in uitvoering voor producten die dapagliflozine of empagliflozine bevatten; dergelijk onderzoek is ook verplicht voor de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van producten die canagliflozine bevatten. Deze onderzoeken zullen naar verwachting een betere kenschetsing van het risico op DKA en het bijbehorende mechanisme mogelijk maken, en dienen te worden opgenomen in het risicobeheerplan van deze producten. Bovendien moeten de houders van de handelsvergunning bestuderen of het haalbaar is om hormonen uit plasma te verzamelen in nieuwe of lopende onderzoeken, met als doel patronen te identificeren in de ontregeling van de hormoonhuishouding die het werkingsmechanisme van SGLT2-remmers bij ketoacidose verder zouden kunnen verklaren.

Het PRAC concludeerde verder dat een risico op DKA, inclusief met atypische verschijningsvorm, ook is verbonden aan behandeling met SGLT2-remmers bij patiënten met diabetes mellitus type 1. Dit is geen goedgekeurde indicatie voor producten die SGLT2-remmers bevatten. Uit beperkte gegevens van klinische onderzoeken blijkt dat DKA vaak voorkomt bij patiënten met diabetes mellitus type 1. Het PRAC was van oordeel dat deze informatie moet worden opgenomen in de productinformatie. Artsen moeten daarnaast worden herinnerd aan het feit dat SGLT2-remmers niet mogen worden gebruikt voor deze indicatie aangezien de veiligheid en werkzaamheid van SGLT2-remmers bij patiënten met diabetes mellitus type 1 niet zijn vastgesteld. Er wordt verwacht dat geplande en lopende onderzoeken

naar geneesmiddeltoepassing voor producten die dapagliflozine of empagliflozine bevatten meer informatie genereren over de omvang en aard van het 'off-label'-gebruik. De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen zijn verplicht de uiteindelijke onderzoeksrapporten in te dienen bij EMA zodra deze gereed zijn. Bovendien moet er een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing worden uitgevoerd door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van producten die canagliflozine bevatten, bij voorkeur op grond van secundaire observationele gegevens via bestaande databanken. Het risicobeheerplan van al deze producten moet dienovereenkomstig worden aangepast.

De relatief lange tijd tot begin die in klinische onderzoeken is waargenomen, duidt op bijdragende factoren die de ontwikkeling van DKA teweegbrengen. Daar komt bij dat de risicofactoren die in de casussen zijn gemeld, overeenkomen met de risicofactoren die eerder in de literatuur zijn gemeld en de risicofactoren die inherent zijn aan de patiëntenpopulatie (bijvoorbeeld patiënten met sterk verminderde bètacelfunctie, beperkte voedselinname of ernstige uitdroging, plotselinge verlaging van de insulinedosis en verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, operatie of alcoholmisbruik). Het PRAC oordeelde dat deze risicofactoren moeten worden opgenomen in de productinformatie en dat artsen moeten worden geadviseerd om de voorgeschiedenis van de patiënt mee te laten wegen voordat behandeling met SGLT2-remmers wordt gestart. Bovendien moet de behandeling worden gestopt bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen voor een zware operatie of een acute ernstige medische aandoening. Het opnieuw beginnen met SGLT2-remmers bij patiënten met eerdere DKA tijdens hun behandeling wordt verder niet aanbevolen, tenzij een andere duidelijke precipiterende factor is gevonden en weggenomen. Er konden geen subgroepen van de populatie met verhoogd risico worden geïdentificeerd uit de analyse van de gemelde gevallen in klinische onderzoeken. Er kon geen definitieve conclusie worden getrokken met betrekking tot dosis-effectrelatie of beschermende of versterkende effecten van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen. De gemelde gevallen waren over het algemeen slecht gedocumenteerd en de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen wordt verzocht gerichte vragenlijsten voor opvolging op te stellen om consistente informatie over de gevallen te kunnen vastleggen.

Het PRAC was van mening dat de werkzaamheid van deze producten voldoende was aangetoond in hun huidige goedgekeurde indicaties als monotherapie en in combinatie als een aanvulling op dieet en lichaamsbeweging ter verbetering van de glykemische controle bij volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2.

Het PRAC concludeerde dat de baten/risicoverhouding van producten die SGLT2-remmers bevatten gunstig blijft, mits de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie en het risicobeheerplan worden opgenomen.

### **Redenen voor de aanbeveling van het PRAC**

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking, voor geneesmiddelen die SGLT2-remmers bevatten in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC het geheel van de gegevens die zijn ingediend door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen heeft beoordeeld, met het oog op het risico op DKA in verband met producten die SGLT2-remmers bevatten en ter ondersteuning van de werkzaamheid van producten die SGLT2-remmers bevatten;
- het PRAC van mening was dat de werkzaamheid van deze producten voldoende was aangetoond in hun huidige goedgekeurde indicaties als monotherapie en in combinatie als een

aanvulling op dieet en lichaamsbeweging ter verbetering van de glykemische controle bij volwassen patiënten met diabetes mellitus type 2;

- het PRAC concludeerde dat een klein overschrijdingsrisico op DKA als gevolg van behandeling met SGLT2-remmers bij patiënten met diabetes mellitus type 2 niet kan worden uitgesloten. Er dient te worden aangemerkt dat DKA met atypische verschijningsvorm kan optreden in verband met SGLT2-remmers;
- het PRAC daarom van mening was dat het risico op DKA geminimaliseerd dient te worden door opname ervan in de productinformatie met een nadrukkelijke waarschuwing voor professionele zorgverleners en patiënten dat de mogelijk atypische verschijningsvorm van DKA in overweging dient te worden genomen als zich niet-specifieke symptomen voordoen, samen met de risicofactoren, en aanbevelingen met betrekking tot stopzetting van de behandeling;
- het PRAC daarnaast concludeerde dat een risico op DKA, inclusief met atypische verschijningsvorm, ook is verbonden aan behandeling met SGLT2-remmers van patiënten met diabetes mellitus type 1. Dit is geen goedgekeurde indicatie voor producten die SGLT2-remmers bevatten, maar het PRAC vond dat professionele zorgverleners voor dit risico dienen te worden gewaarschuwd en worden herinnerd aan het feit dat patiënten met diabetes mellitus type 1 niet behandeld mogen worden met SGLT2-remmers.

Gezien het bovenstaande concludeerde het PRAC dat de baten/risicoverhouding van Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance en Synjardy gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het PRAC adviseerde dan ook wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen voor producten die SGLT2-remmers bevatten.

#### **Het advies van het CHMP**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.