

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2) se uporabljajo poleg diete in telesne vadbe pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili za sladkorno bolezen. SGLT2 se izraža v proksimalnih ledvičnih tubulih in je odgovoren za večji del ponovne absorpcije filtrirane glukoze iz lumna tubulov. Te snovi z zaviranjem delovanja SGLT2 povzročijo večje izločanje glukoze z urinom, s čimer se znižajo ravni glukoze v krvi s pomočjo mehanizma, ki je neodvisen od insulina. V EU so trenutno odobreni trije zaviralci SGLT2 v monokomponentni obliki in v kombinaciji z metforminom s fiksnim odmerkom: kanagliflozin (zdravili Invokana in Vokanamet), dapagliflozin (zdravili Forxiga in Xigduo) in empagliflozin (zdravili Jardiance in Synjardy). Ocena izpostavljenosti tem zdravilom po svetu je 565 000 bolnik-let, 555 470 bolnik-let in 66 052 bolnik-let.

Diabetična ketoacidoza (DKA) je resno, pogosto življenjsko nevarno stanje, ki se običajno pojavi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, kadar je raven insulina prenizka. V odsotnosti insulina presnova preklopi z glikogenolize na lipolizo kot vir energije, pri čemer nastajajo ketonska telesa. Ketonska telesa imajo nizko vrednost pKa, zato njihovo kopičenje v krvi povzroča acidozo. To acidozo delno uravnava bikarbonatni puferski sistem, vendar se ta hitro zasiti, zato morajo acidozo uravnavati drugi mehanizmi. Poleg tega nizke ravni insulina in dvig ravni glukagona v plazmi povzročajo sproščanje glukoze iz jeter. Glukoza se delno izloča z urinom, kar povzroča poliurijo, dehidracijo, kompenzacijsko žejo in kompenzacijsko polidipsijo. DKA se najpogosteje pojavlja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, po navadi pa jo spremljajo zvišane ravni glukoze v krvi (> 250 mg/dl). V študiji, kjer so poročali o populacijski pojavnosti DKA, je bila pojavnost DKA pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so potrebovali hospitalizacijo, 0,5 na 1 000 bolnik-let.

Agencija EMA je 19. maja 2015 za omenjene tri zaviralce SGLT2 opravila iskanje v podatkovni bazi Eudravigilance (EV). Za te tri zdravilne učinkovine so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 našli 102 resna in občasno življenjsko nevarna primera DKA, ki sta kazala na vzročno povezanost, kar je sprožilo varnostni signal. Pri številnih od teh poročil se je stanje kazalo z atipično sliko, z le zmerno povišanimi ravni glukoze v krvi. Atipična slika DKA pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 lahko prepreči pravočasno diagnosticiranje in zdravljenje. O 46 primerih DKA so poročali tudi pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce SGLT2 zaradi sladkorne bolezni tipa 1, kar trenutno ni odobrena indikacija za ta zdravila. Isti mesec je FDA izdala varnostno opozorilo o DKA za ta terapevtski razred. Z upoštevanjem resnosti teh primerov in splošnega vzorca, ki je razviden pri vseh teh zdravilih, je Evropska komisija 10. junija 2015 v skladu s členom 20 Uredbe št. 726/2004 zahtevala mnenje agencije o tem, ali naj se dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo kanagliflozin, dapagliflozin in empagliflozin, ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali razveljavijo.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Pri proučevanju vseh podatkov, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravili iz kliničnih in predkliničnih študij, poročil iz obdobja trženja in objavljene literature v povezavi s tveganjem za diabetično ketoacidozo (DKA), povezano z zaviralci SGLT2, je odbor PRAC menil, da pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ni mogoče izključiti nekoliko povečanega tveganja. DKA se praviloma pojavi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 z visoko koncentracijo glukoze v krvi. Primeri, o katerih so poročali v povezavi z zaviralci SGLT2, pa so se pojavili tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Poleg tega so bile v številnih primerih vrednosti glukoze v krvi le zmerno zvišane ali normalne. O primerih DKA so poročali pri vseh treh zaviralcih SGLT2, ki so trenutno odobreni v EU, kar kaže na učinek razreda zdravil. Čeprav so bile ocene pojavnosti, ki so jih navedli imetniki dovoljenj za promet z zdravili, nekoliko drugačne, vse niso bile izračunane po mednarodnih standardih za izračun stopnje pojavnosti. Nadalje so v programih kliničnega razvoja zdravil uporabljali različna vključitvena in izključitvena merila, zato populacije nimajo enakega

izhodiščnega tveganja za DKA in je treba skrbno proučiti neposredne primerjave pojavnosti. Na podlagi razpoložljivih podatkov je odbor PRAC menil, da se zdravila med seboj ne razlikujejo po tveganju. To mnenje je podprto tudi z verjetnim skupnim mehanizmom delovanja. Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor PRAC menil, da je treba DKA vključiti v informacije o zdravilu za vse zaviralce SGLT2 s pogostnostjo „redko“.

Atipična slika primerov DKA pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih z zaviralci SGLT2, skupaj s sicer nespecifičnimi simptomi, ki se kažejo pri bolnikih z DKA, lahko prepreči pravočasno diagnosticiranje in zato privede do razvoja resnejših ali življenjsko nevarnih stanj. Da bi to tveganje čim bolj zmanjšali, je odbor PRAC menil, da je treba zdravnike in bolnike v informacijah o zdravilu opozoriti na upoštevanje tveganja za atipično DKA pri pojavu nespecifičnih simptomov, kot so navzeja, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, čezmerna žeja, težave z dihanjem, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost. Bolnikom je treba svetovati, da se v primeru diagnoze DKA ali suma nanjo obrnejo na zdravnika, ki jih bo poslal na preiskave za ketoacidozo, in prekinejo zdravljenje z zaviralcem SGLT2.

Poleg tega je odbor PRAC menil, da je treba v načrt za obvladovanje tveganja (RMP) za ta zdravila kot pomembno znano tveganje vključiti „DKA z atipično sliko“. Načrtuje ali izvaja se več študij varnosti v obdobju po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom, namenjenih primerjavi pojavnosti DKA pri zaviralcih SGLT2 in drugih antihiperglikemičnih zdravilih. Poleg tega morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili pojasniti mehanizem, s katerim zaviralci SGLT2 povzročajo DKA. Za zdravila, ki vsebujejo dapagliflozin in empagliflozin, so neklinične študije mehanizma že načrtovane oziroma potekajo; tovrstno študijo morajo izvesti tudi imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo kanagliflozin. S temi študijami naj bi bolje opredelili tveganje za DKA in njen mehanizem, kar je treba vključiti tudi v RMP za ta zdravila. Imetniki dovoljenj za promet z zdravili morajo v novih ali potekajočih preskušanjih tudi proučiti možnost odvzema plazemskih hormonov, da bi s tem določili vzorce hormonskih motenj, ki bi lahko nadalje pojasnili mehanizem delovanja zaviralcev SGLT2 pri ketoacidozi.

Odbor PRAC je nadalje menil, da je tveganje za DKA, vključno z atipično sliko, povezano tudi z zdravljenjem z zaviralci SGLT2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. To ni odobrena indikacija za zdravila, ki vsebujejo zaviralce SGLT2. Omejeni podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da se DKA pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 pojavlja s pogostnostjo „pogosto“. Odbor PRAC je menil, da je treba te informacije vključiti v informacije o zdravilu, in glede na to, da varnost in učinkovitost zaviralcev SGLT2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili dokazani, je treba zdravstvene delavce opozoriti, da jih pri tej indikaciji ne smejo uporabljati. Pričakuje se, da bodo načrtovane in potekajoče študije o uporabi zdravil (DUS) za zdravila, ki vsebujejo dapagliflozin in empagliflozin, zagotovile več informacij o obsegu in naravi uporabe, ki ni v skladu z odobrenimi indikacijami. Imetniki dovoljenj za promet z zdravili morajo predložiti končno poročilo o študiji agenciji EMA, takoj ko bo na voljo. Poleg tega morajo študijo o uporabi zdravila, v idealnem primeru na podlagi sekundarnih podatkov opazovanj iz obstoječih podatkovnih baz, izvesti tudi imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo kanagliflozin. V skladu s tem je treba posodobiti RMP za vsa ta zdravila.

Sorazmerno dolg čas do pojava, ki so ga opazili v kliničnih preskušanjih, kaže, da k sprožitvi razvoja DKA prispevajo tudi drugi dejavniki. Dejavniki tveganja, o katerih poročajo v teh primerih, so skladni z dejavniki, o katerih so poročali že v literaturi, in dejavniki tveganja, povezani s določenimi populacijami bolnikov (npr. bolniki z majhno rezervo delovanja celic beta, omejenim vnosom hrane ali hudo dehidracijo, nenadnim zmanjšanjem odmerka insulina in povečanimi potrebami po insulinu zaradi akutne bolezni, kirurškega posega ali čezmernega uživanja alkohola). Odbor PRAC je menil, da je treba te dejavnike vključiti v informacije o zdravilu in zdravnike obvestiti, naj pred uvedbo zdravljenja z zaviralci SGLT2 proučijo bolnikovo anamnezo. Poleg tega je treba pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi večjih kirurških posegov ali hude akutne bolezni, zdravljenje prekiniti. Ponovna uvedba

zdravljenja z zaviralcem SGLT2 pri bolnikih, pri katerih se je DKA med zdravljenjem že pojavila, ni priporočljiva, razen če se ugotovi in odpravi drug očiten sprožilni dejavnik. Iz analize primerov, o katerih so poročali v kliničnih študijah, ni bilo mogoče določiti podskupine populacije s povečanim tveganjem. Dokončnih zaključkov o povezavi z odmerkom ali o zaščitnih ali poslabševalnih učinkih sočasnih zdravil ni bilo mogoče podati. Na splošno so bili primeri, o katerih so poročali, slabo dokumentirani, zato morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili uvesti ciljno usmerjene vprašalnike za spremljanje, s katerimi bodo dosledno dokumentirali informacije o primerih.

Odbor PRAC je menil, da je bila učinkovitost teh zdravil za trenutno odobrene indikacije v monoterapiji in v kombinaciji kot dodatek dieti in telesni vadbi za izboljšanje glikemičnega nadzora pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ustrezno dokazana.

Odbor PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zaviralce SGLT2, še naprej ugodno, pod pogojem, da se informacije o zdravilu in načrt za obvladovanje tveganja spremenijo, kot je predlagano.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožen za zdravila, ki vsebujejo zaviralce SGLT2.
- Odbor PRAC je proučil vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili v povezavi s tveganjem za DKA, povezano z zdravili, ki vsebujejo zaviralce SGLT2, in v podporo učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo zaviralce SGLT2.
- Odbor PRAC je menil, da je bila učinkovitost teh zdravil za trenutno odobrene indikacije v monoterapiji in v kombinaciji kot dodatek dieti in telesni vadbi za izboljšanje glikemičnega nadzora pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ustrezno dokazana.
- Odbor PRAC je zaključil, da nekoliko povišanega tveganja za DKA, povezanega z zdravljenjem z zaviralci SGLT2, pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ni mogoče izključiti. Zlasti pomembno je, da se v povezavi z zaviralci SGLT2 lahko pojavi DKA z atipično sliko.
- Zato je odbor PRAC menil, da je treba tveganje za DKA čim bolj zmanjšati in ga vključiti v informacije o zdravilu, z opozorilom, naj zdravstveni delavci in bolniki upoštevajo morebitno atipično sliko DKA pri pojavu nespecifičnih simptomov, skupaj z dejavniki tveganja in priporočili za prekinitve zdravljenja.
- Odbor PRAC je nadalje zaključil, da je tveganje za DKA, vključno z atipično sliko, povezano tudi z zdravljenjem z zaviralci SGLT2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1. Čeprav to ni odobrena indikacija za zdravila, ki vsebujejo zaviralce SGLT2, je odbor PRAC menil, da je treba zdravstvene delavce opozoriti na to tveganje in jih opomniti, da bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 1 ne smejo predpisati zdravljenja z zaviralci SGLT2.

Glede na zgoraj navedeno je odbor PRAC menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance in Synjardi še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Posledično je odbor PRAC priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo zaviralce SGLT2.

Mnenje CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.