

**Приложение IV**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2) се използват заедно с диета и упражнения при пациенти с диабет тип 2, самостоятелно или в комбинация с други лекарства за диабет. SGLT2 е експресиран в проксималните бъбречни тубули и е отговорен за по-голямата част от реабсорбцията на филтрираната глюкоза от тубулния лумен. Като блокират действието на SGLT2, тези вещества стимулират отделянето на повече глюкоза чрез урината и по този начин нивата на глюкозата в кръвта се понижават чрез инсулино-независим механизъм. В рамките на ЕС понастоящем са разрешени три SGLT2 инхибитора като моно-компонент и като комбинация с фиксирана доза с метформин: канаглифлозин (Invokana и Vokanamet), дапаглифлозин (Forxiga и Xigduo) и емпаглифлозин (Jardiance и Synjardy). Експозицията на тези вещества се оценява съответно на 565 000 пациенто-години, 555 470 пациенто-години и 66 052 пациенто-години в световен мащаб.

Диабетната кетоацидоза (DKA) е сериозно, често животозастрашаващо състояние, което обикновено се развива при пациенти с диабет, когато нивата на инсулина са твърде ниски. При липсата на инсулин метаболизмът превключва от използването на гликогенолиза като източник на енергия на липолиза, при което се произвеждат кетонни тела. Кетонните тела имат ниско рК<sub>a</sub> и поради това натрупването им в кръвта води до ацидоза. Това може да бъде частично буферизирано с бикарбонатната буферна система, но тази система се претоварва бързо и е необходимо активирането на други механизми, за да се компенсират ацидозата. В допълнение ниските нива на инсулина, заедно с повишаване на плазмените нива на глюкагона, водят до освобождаване на глюкоза от черния дроб. Глюкозата се екскретира частично чрез урината, което води до полиурия, дехидратация и компенсаторна жажда и полидипсия. Най-често DKA се среща при пациенти със захарен диабет (T1DM) и обикновено е съпроводена от високи нива на кръвната глюкоза (>250 mg/dL). В проучване, докладващо популационно-базирано стойности на DKA, е съобщена честота на заболяемост от DKA при пациенти с T2DM, изискващи хоспитализация, от 0,5 на 1 000 пациенто-години.

На 19 май 2015 г. е извършено търсене в базата данни Eudravigilance (EV) от Европейската агенция по лекарствата за трите SGLT2 инхибитора. Идентифицирани са сто и два тежки и понякога животозастрашаващи случаи на DKA, предполагащи причинно-следствена асоциация, при пациенти с T2DM за трите активни вещества, като по този начин е подаден сигнал за безопасност. В редица от тези доклади представянето на състоянието е атипично, единствено с наблюдавани умерено повишени нива на глюкоза в кръвта. Атипичното представяне на DKA при пациенти с диабет тип 2 може да забави диагностицирането и лечението. Съобщени са и четиридесет и шест случая на DKA при пациенти, приемащи SGLT2 инхибитори за T1DM, което в момента не е одобрено показание за тези продукти. През същия месец FDA издава предупреждение за безопасност на DKA за този терапевтичен клас. Като се има предвид сериозността на тези случаи и общия модел, наблюдаван при тези лекарствени продукти, в съответствие с член 20 от Регламент № 726/2004, на 10 юни 2015 г. Европейската комисия поиска становището на Агенцията дали разрешението за употреба на лекарствени продукти, съдържащи канаглифлозин, дапаглифлозин и емпаглифлозин, трябва да бъде запазено, променено, временно спряно или отменено.

### Общо резюме на научната оценка от PRAC

При разглеждане на всички данни от клинични и неклинични проучвания, доклади след пускане на пазара и в публикуваната литература, подадени от притежателите на разрешение за употреба, свързани с риска от диабетна кетоацидоза (DKA) във връзка с SGLT2 инхибитори, PRAC е на мнение, че не може да бъде изключен малък риск от излишък при пациенти с T2DM. DKA обикновено възниква при пациенти с T1DM с високи концентрации на глюкоза в кръвта. Случаи,

съобщени с инхибитори на SGLT2, обаче са възникнали както при пациенти с T2DM, така и с T1DM. Освен това в редица случаи стойностите на кръвната захар са само умерено увеличени или нормални. Случаи на DKA са съобщени във всичките три понастоящем разрешени в ЕС SGLT2, предполагащи класов ефект. Въпреки че притежателите на разрешение за употреба са оценили малко по-различни стойности на честотата на заболяемост, те не са изчислени в съответствие с международните стандарти за нейното изчисляване. Освен това в програмите за клинично развитие на продуктите са използвани различни критерии за включване и изключване, следователно популациите не могат да споделят един и същ основен риск от DKA и трябва внимателно да се обмисли всяко директно сравнение на честотата. Въз основа на наличните данни PRAC счита, че не е имало индикация за различен риск между продуктите. Това се подкрепя допълнително от най-вероятния общ механизъм на действие. С оглед на гореизложеното, PRAC е на мнение, че DKA трябва да бъде включена в информацията за продукта за всички SGLT2 инхибитори с категория на честота „редки“.

Случаите на атипична проява на DKA при пациенти с диабет, лекувани с SGLT2, в комбинация с други неспецифични симптоми, представени от пациенти с DKA, може да доведе до забавяне на диагнозата и следователно до развитието на по-сериозни или животозастрашаващи състояния. За да сведе до минимум този риск, PRAC счита, че лекарите и пациентите трябва да бъдат предупредени чрез листовката, за да преценят риска от атипична DKA при поява на неспецифични симптоми, като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, объркване, необичайна умора или сънливост. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат с лекар, за да се изследват за кетоацидоза и да прекратят лечението с SGLT2 инхибитор, ако се предполага или е диагностицирана DKA.

В допълнение PRAC счита, че „DKA с атипична проява“ трябва да се добави като важен идентифициран риск към Плана за управление на риска (ПУР) на тези продукти. Няколко проучвания за безопасност след получаване на разрешение за употреба са планирани или се провеждат в момента, за да се сравни честотата на DKA при SGLT2 инхибитори и при други антихипергликемични продукти. В допълнение към това, притежателите на разрешение за употреба трябва да изяснят механизма, лежащ в основата на причинената от SGLT2 инхибитори DKA. Вече са планирани или се провеждат неклинични механизтични проучвания за продукти, съдържащи дапаглифлозин и емпаглифлозин. Също така се изисква такова проучване да бъде извършено от притежателя на разрешение за употреба на продукти, съдържащи канаглифлозин. Тези проучвания се очаква да позволят по-добро характеризиране на риска от DKA и неговия механизъм и следва да бъдат включени в плана за управление на риска на тези продукти. Нещо повече, притежателите на разрешение за употреба трябва да проучат възможностите за събиране на плазмени хормони в нови или текущи изпитвания с цел да се идентифицират модели на хормонално разстройство, които биха могли да обяснят допълнително механизма на действие на SGLT2 инхибиторите при кетоацидозата.

PRAC допълнително стигна до заключение, че рискът от DKA, включително с атипична проява, също е свързан с лечението с SGLT2 инхибитори при пациенти с T1DM. Това не е одобрено показание за продукти, съдържащи SGLT2 инхибитори. Ограничените данни от клинични изпитвания показват, че при пациенти с T1DM DKA се среща с категория на честота „чести“. PRAC счита, че тази информация трябва да бъде включена в информацията за продукта и като се има предвид, че безопасността и ефикасността на SGLT2 инхибиторите не са установени при пациенти с T1DM трябва да се напомни на здравните специалисти, че те не трябва да се използват при това показание. Планираните и продължаващи проучвания за лекарствена използваемост (DUS) за продукти, съдържащи дапаглифлозин и емпаглифлозин, се очаква да генерират повече информация за степента и естеството на употребата не по предназначение. Притежателите на разрешението за употреба трябва да представят окончателния доклад от проучване на

Европейската агенция по лекарствата, когато стане достъпен. В допълнение притежателят на разрешението за употреба на продукти, съдържащи канаглифлозин, трябва да извърши и проучване за лекарствена използваемост, което в идеалния случай е базирано на вторични данни от наблюдения чрез съществуващите бази данни. Планът за управление на риска на всички тези продукти следва да бъде актуализиран по съответния начин.

Сравнително дългото време до проявата, наблюдавано в клиничните изпитвания, е показателно за фактори, допринасящи за предизвикване развитието на DKA. Освен това докладваните в случаите рискови фактори са в съответствие с по-рано съобщените в литературата и с рисковите фактори, присъщи за пациентската популация (напр. пациенти с нисък бета-клетъчен функционален резерв, ограничен прием на храна или тежка дехидратация, внезапно намаляване на инсулиновата доза и повишени инсулинови нужди, дължащи се на остро медицинско заболяване, операция или злоупотреба с алкохол). PRAC счита, че те следва да бъдат включени в информацията за продукта и лекарите трябва да бъдат съветвани да проучат историята на пациента преди започване на лечение с SGLT2 инхибитори. В допълнение лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургически процедури или остри тежки медицински заболявания. Освен това не се препоръчва повторното започване на лечение с SGLT2 инхибитори при пациенти с предшестваща DKA по време на лечение, освен ако не е идентифициран и разрешен още един ясен фактор за утаяване. Нито една подгрупа от популацията с повишен риск не може да бъде идентифицирана от анализа на случаите, съобщени по време на клиничните изпитвания. Не може да се направи категоричен извод относно връзката на дозата или защитния или изострящ ефект на съпътстващите лекарства. Като цяло докладваните случаи са зле документирани и е изискано от притежателите на разрешение за употреба да прилагат целенасочени последващи въпросници, за да се документира последователна информация за случаите.

PRAC счита, че ефикасността на тези продукти, прилагани като монотерапия и в комбинация като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол при възрастни пациенти с T2DM, е подходящо доказана при техните понастоящем разрешени показания.

В заключение PRAC счита, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи SGLT2 инхибитори, остава благоприятно, при условие че са приложени предложените промени в информацията за продукта и плана за управление на риска.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, следствие от данните за лекарствена безопасност на лекарствените продукти, съдържащи SGLT2 инхибитори.
- PRAC направи преглед на всички данни, представени от притежателите на разрешение за употреба по отношение на риска от DKA във връзка с продукти, съдържащи SGLT2 инхибитори и в подкрепа на ефикасността на продукти, съдържащи SGLT2 инхибитори.
- PRAC счита, че ефикасността на тези продукти, прилагани като монотерапия и в комбинация като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол при възрастни пациенти с T2DM, е подходящо доказана при техните понастоящем разрешени показания.
- PRAC заключи, че не може да се изключи малък риск от излишък от DKA във връзка с лечението с SGLT2 инхибитори при пациенти с T2DM. Важно е, че DKA с атипична проява може да възникне във връзка с SGLT2 инхибитори.

- Следователно PRAC е на мнение, че рискът от DKA трябва да се сведе до минимум чрез включването му в информацията за продукта с предупреждение, подчертаващо за медицинския специалист и пациентите необходимостта да се вземе предвид възможната атипична проява на DKA при възникването на неспецифични симптоми, заедно с рисковите фактори, както и препоръки по отношение на прекъсване на лечението.
- PRAC допълнително стигна до заключение, че рискът от DKA, включително с атипична проява, също така е свързан с използването на SGLT2 инхибитори при пациенти с T1DM. Това не е одобрено показание за продукти, съдържащи SGLT2 инхибитори, независимо че PRAC счита, че здравните специалисти трябва да бъдат предупреждени за този риск и да им се напомни, че пациенти с T1DM не трябва да бъдат лекувани с SGLT2 инхибитори.

С оглед на гореизложеното PRAC счита, че съотношението полза/риск за Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance и Synjardy остава благоприятно при спазване на договорените изменения в информацията за продукта.

Като следствие PRAC препоръчва промяна на условията на разрешенията за употреба за продукти, съдържащи SGLT2 инхибитори.

#### **Становище на СМНР**

След преразглеждане на препоръката на PRAC СМНР се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.