

## **Liite IV**

### **Tieteelliset johtopäätökset**

## Tieteelliset johtopäätökset

Natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjiä käytetään ruokavalioon ja liikuntaan yhdistettynä tyyppin 2 diabeteksen hoitoon joko yksinään tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa. SGLT2:ta esiintyy proksimaalisissa munuaistiehyissä, ja se vastaa pääasiallisesti suodatetun glukosin takaisinimeytymisestä tubulusontelosta. Kun SGLT2:n estäjät estävät SGLT2:n toiminnan, virtsan kautta poistuu enemmän glukosia, jolloin veren glukosipitoisuus pienenee insuliinista riippumattomalla tavalla. EU:ssa on hyväksytty tällä hetkellä seuraavat kolme SGLT2:n estäjää yksinään ja kiinteäannoksena yhdistelmänä metformiinin kanssa: kanagliflotsiini (Invokana ja Vokanamet), dapagliflotsiini (Forxiga ja Xigduo) ja empagliflotsiini (Jardiance ja Synjardy). Maailmanlaajuisesti arvioitu altistuminen näille aineille on 565 000 potilasvuotta kanagliflotsiinin osalta, 555 470 potilasvuotta dapagliflotsiinin osalta ja 66 052 potilasvuotta empagliflotsiinin osalta.

Diabeettinen ketoasidoosi on vakava, usein hengenvaarallinen tila, joka syntyy diabeetikoilla tavallisesti silloin, kun insuliinipitoisuus on liian pieni. Insuliinin puutteen vuoksi aineenvaihdunta alkaa käyttää energianlähteenä glykogenolyysin sijaan lipolyysia, jolloin muodostuu ketoaineita. Ketoaineiden pKa on alhainen, joten niiden kertyminen vereen johtaa asidoosiin. Bikarbonaattipuskuri voi estää tämän osittain, mutta kyseinen mekanismi ylikuormittuu pian, ja muiden mekanismien on kompensoitava asidoosia. Alhainen insuliinipitoisuus ja samanaikainen glukagonin pitoisuuden nousu plasmassa aiheuttavat myös glukosin vapautumista maksasta. Glukoosi erittyy osittain virtsan kautta, mikä aiheuttaa runsasvirtsausuutta, kuivumista sekä kompensoivaa janoa ja polydipsiaa. Diabeettista ketoasidoosia esiintyy yleisimmin potilailla, joilla on tyyppin 1 diabetes mellitus, ja siihen liittyy yleensä veren suuri glukosipitoisuus (> 250 mg/dl). Tutkimuksessa, jossa raportoitiin diabeettisen ketoasidoosin väestöpohjaista esiintyvyyttä, diabeettisen ketoasidoosin esiintymistiheys oli 0,5 tuhatta potilasvuotta kohden potilailla, joilla oli sairaalahoitoa vaativa tyyppin 2 diabetes mellitus.

Euroopan lääkevirasto (EMA) teki 19. toukokuuta 2015 näitä kolmea SGLT2:n estäjää koskevan haun Eudragilance-tietokannasta. Näiden kolmen vaikuttavan aineen osalta tyyppin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla tunnistettiin 102 vakavaa diabeettista ketoasidoosia, joista osa oli hengenvaarallisia. Tämä viittaa syy-yhteyteen ja merkitsee siis turvallisuussignaalia. Joissakin ilmoituksissa tila ilmeni epätyypillisesti, sillä glukosin pitoisuuden nousu veressä oli vain kohtalaista. Diabeettisen ketoasidoosin epätyypillinen esiintyminen tyyppin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla saattaa viivästyttää diagnoosia ja hoitoa. Lisäksi 46 diabeettista ketoasidoosia ilmoitettiin potilailla, joiden tyyppin 1 diabetes mellitusta hoidettiin SGLT2:n estäjillä. Tyyppin 1 diabetes mellitus ei ole tällä hetkellä näiden valmisteiden hyväksyty käyttöaihe. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) antoi samassa kuussa kyseistä terapeuttista luokkaa koskevan turvallisuusvaroituksen diabeettisesta ketoasidoosista. Euroopan komissio otti huomioon näiden tapausten vakavuuden ja sen, että kyseisillä lääkevalmisteilla havaittiin sama yleinen piirre, ja pyysi 10. kesäkuuta 2015 asetuksen N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti virastoa ottamaan kantaa siihen, pitäisikö kanagliflotsiinia, dapagliflotsiinia ja empagliflotsiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

### Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Pohdittuaan kaikkia myyntiluvan haltijoiden toimittamia tietoja, jotka koskivat diabeettisen ketoasidoosin riskiä SGLT2:n estäjien käytön yhteydessä ja jotka olivat peräisin kliinisistä ja ei-kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä raporteista ja julkaistusta kirjallisuudesta, PRAC katsoi, että riskin pientä kasvua ei voida sulkea pois potilailla, joilla on tyyppin 2 diabetes mellitus. Diabeettista ketoasidoosia esiintyy tavallisesti potilailla, joilla on tyyppin 1 diabetes mellitus ja joilla on suuri glukosipitoisuus veressä. SGLT2:n estäjiin liittyviä tapauksia ilmeni kuitenkin sekä tyyppin 2 että tyyppin 1 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla. Lisäksi veren glukosipitoisuus oli useissa tapauksissa normaali tai noussut vain hieman. Diabeettista ketoasidoosia ilmoitettiin kaikkien kolmen

EU:ssa tällä hetkellä hyväksytyn SGLT2:n estäjän yhteydessä, mikä viittaa luokkavaikutukseen. Myyntiluvan haltijoiden arvioimissa esiintymistiheyksissä oli pieniä eroja, mutta kaikkia arvoja ei ollut laskettu esiintymistiheyden laskemista koskevien kansainvälisten standardien mukaisesti. Lisäksi potilaiden valinnassa valmisteiden kliinisiin kehittämisohjelmiin ja potilaiden poissulkemisessa käytettiin erilaisia kriteerejä, joten potilasryhmillä ei välttämättä ollut yhtä suuri diabeettisen ketoasidoosin riski lähtötilanteessa. Siksi esiintyvyyden suorassa vertailussa on oltava varovainen. PRAC katsoi saatavissa olevien tietojen perusteella, että valmisteiden aiheuttamissa riskeissä ei ilmennyt eroa. Tätä tukee se, että vaikutusmekanismi on todennäköisesti sama. PRAC katsoi edellä esitetyn perusteella, että diabeettinen ketoasidoosi on lisättävä kaikkien SGLT2:n estäjien tuotetietoihin. Sen esiintymistiheys on harvainen.

Diabeettisen ketoasidoosin epätyypillinen esiintyminen SGLT2:n estäjiä saavilla tyyppin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla yhdistettynä epäspesifisiin oireisiin, joita esiintyi potilailla, joilla oli diabeettinen ketoasidoosi, saattaa viivyttää diagnoosia ja johtaa siten vakavamman tai hengenvaarallisen tilan kehittymiseen. Jotta tämä riski voitaisiin minimoida, PRAC katsoi, että lääkäreitä ja potilaita on varoitettava tuotetiedoissa ottamaan huomioon epätyypillisen diabeettisen ketoasidoosin riski, jos potilaalla ilmenee epäspesifejä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, anoreksiaa, vatsakipua, voimakasta janoa, hengitysvaikeuksia, sekavuutta, epätavallista väsymystä tai uneliaisuutta. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jotta lääkäri voisi testata, onko kyseessä ketoasidoosi, ja keskeyttää SGLT2:n estäjien käytön, jos diabeettista ketoasidoosia epäillään tai se diagnosoidaan.

Lisäksi PRAC katsoi, että "epätyypillinen diabeettinen ketoasidoosi" on lisättävä kyseisten valmisteiden riskinhallintasuunnitelmaan merkittävänä tunnistettuna riskinä. Suunnitteilla ja meneillään on useita markkinoille tulon jälkeisiä turvallisuustutkimuksia, joissa verrataan diabeettisen ketoasidoosin esiintymistä SGLT2:n estäjien ja muiden antihyperglykemisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Lisäksi myyntiluvan haltijoiden on selvennettävä SGLT2:n estäjien aiheuttaman diabeettisen ketoasidoosin syntymekanismia. Dapagliflotsiinia ja empagliflotsiinia sisältäviä lääkevalmisteita koskevia ei-kliinisiä mekanismitutkimuksia on jo suunnitteilla tai meneillään. Kanagliflotsiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijan on tehtävä vastaavanlainen tutkimus. Näiden tutkimusten avulla voidaan todennäköisesti luonnehtia diabeettista ketoasidoosia ja sen syntymekanismia entistä paremmin, ja nämä tiedot on lisättävä valmisteiden riskinhallintasuunnitelmaan. Lisäksi myyntiluvan haltijoiden olisi tutkittava, voitaisiinko uusissa tai meneillään olevissa tutkimuksissa kerätä plasman hormoneja, jotta voitaisiin tunnistaa hormonihäiriöiden mallit, jotka voisivat selventää SGLT2:n estäjien vaikutusmekanismia ketoasidoosissa.

PRAC totesi myös, että diabeettisen ketoasidoosin - epätyypillinen diabeettinen ketoasidoosi mukaan lukien - riski liittyy SGLT2:n estäjien käyttöön myös potilailla, joilla on tyyppin 1 diabetes mellitus. Tyyppin 1 diabetes mellitus ei ole SGLT2:n estäjiä sisältävien lääkevalmisteiden hyväksyty käyttöaihe. Kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että diabeettinen ketoasidoosi on yleinen tyyppin 1 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla. PRAC katsoi, että nämä tiedot on lisättävä tuotetietoihin. Koska SGLT2:n estäjien turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu tyyppin 1 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla, terveydenhuollon ammattilaisia on muistutettava siitä, että niitä ei pidä käyttää kyseisessä käyttöaiheessa. Dapagliflotsiinia ja empagliflotsiinia sisältävien lääkevalmisteiden suunnitelluista ja meneillään olevista käyttötutkimuksista odotetaan saatavan lisää tietoa käyttöaiheen vastaisen käytön laajuudesta ja luonteesta. Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava lopulliset tutkimusraportit Euroopan lääkevirastolle, kun ne ovat saatavilla. Lisäksi kanagliflotsiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijan on tehtävä lääkkeenkäyttötutkimus, mieluiten sellainen, joka perustuu toissijaisiin havaintotietoihin jo olemassa olevista tietokannoista. Kaikkien näiden valmisteiden riskinhallintasuunnitelma on päivitettävä vastaavasti.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittu suhteellisen pitkä aika, joka kuluu diabeettisen ketoasidoosin kehittymiseen, viittaa siihen, että ketoasidoosin kehittymiseen vaikuttavat muutkin tekijät. Lisäksi tapauksissa ilmoitetut riskitekijät vastaavat aiemmin kirjallisuudessa raportoituja ja potilasryhmään liittyviä riskitekijöitä (esimerkiksi potilaat, joilla on pieni beetasolujen varasto, vähäinen ravinnonsaanti tai vaikea kuivumistila, insuliiniannoksen äkillinen pienentäminen ja insuliinin tarpeen nousu, jonka syynä on akuutti sairaus, leikkaus tai alkoholin väärinkäyttö). PRAC katsoi, että nämä tiedot on lisättävä tuotetietoihin ja että lääkäreitä on neuvottava ottamaan huomioon potilaan anamneesi ennen SGLT2:n estäjien käytön aloittamista. Lisäksi hoito on keskeytettävä, jos potilas otetaan sairaalaan suurta leikkausta varten tai akuutin vakavan sairauden vuoksi. SGLT2:n estäjien käytön uudelleenaloittamista ei myöskään suositella, jos potilaalla on aiemmin ollut diabeettinen ketoasidoosi hoidon aikana, ellei toista selkeää laukaisevaa tekijää ole tunnistettu ja hoidettu. Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettujen tapausten analyysissä ei voitu tunnistaa potilaiden alaryhmää, jossa riski olisi suurempi. Annossuhteesta tai samanaikaisen lääkityksen suojaavasta tai pahentavasta vaikutuksesta ei voitu tehdä varmoja johtopäätöksiä. Ilmoitetut tapaukset oli yleisesti dokumentoitu huonosti, ja myyntiluvan haltijoita pyydetään toteuttamaan kohdennettuja seurantakyselyjä, jotta tapauksista voitaisiin dokumentoida yhtenäiset tiedot.

PRAC katsoi, että näiden valmisteiden teho on osoitettu riittävästi, kun niitä käytetään ruokavalioon ja liikuntaan yhdistettyinä nykyisissä käyttöaiheissa monoterapiana ja lisälääkkeenä tyyppin 2 diabetes mellitusta sairastavien aikuisten potilaiden veren glukoositasapainon parantamiseen.

PRAC totesi, että SGLT2:n estäjiä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kun tuotetietoihin ja riskinhallintasuunnitelmaan tehdään ehdotetut muutokset.

### **Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski SGLT2:n estäjiä sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot, jotka koskivat diabeettisen ketoasidoosin riskiä SGLT2:n estäjiä sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä ja jotka tukivat SGLT2:n estäjiä sisältävien lääkevalmisteiden tehoa.
- PRAC katsoi, että näiden valmisteiden teho on osoitettu riittävästi, kun niitä käytetään ruokavalioon ja liikuntaan yhdistettyinä nykyisissä käyttöaiheissa monoterapiana ja lisälääkkeenä tyyppin 2 diabetes mellitusta sairastavien aikuisten potilaiden veren glukoositasapainon parantamiseen.
- PRAC totesi, että SGLT2:n estäjien käyttöön liittyvän diabeettisen ketoasidoosin riskin pientä kasvua ei voida sulkea pois potilailla, joilla on tyyppin 2 diabetes mellitus. On tärkeää huomata, että SGLT2:n estäjien käytön yhteydessä voi esiintyä epätyypillistä diabeettista ketoasidoosia.
- Siksi PRAC katsoi, että diabeettisen ketoasidoosin riski on minimoitava lisäämällä tuotetietoihin sitä koskeva varoitus, joka korostaa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille epätyypillisen diabeettisen ketoasidoosin mahdollisuutta epäspesifisten oireiden yhteydessä. Tuotetietoihin on lisättävä myös riskitekijät ja suositukset hoidon keskeyttämisestä.
- PRAC totesi myös, että diabeettisen ketoasidoosin - epätyypillinen diabeettinen ketoasidoosi mukaan lukien - riski liittyy SGLT2:n estäjien käyttöön myös potilailla, joilla on tyyppin 1 diabetes mellitus. Tyyppin 1 diabetes mellitus ei ole SGLT2:n estäjiä sisältävien lääkevalmisteiden hyväksyty käyttöaihe, mutta PRAC katsoi kuitenkin, että terveydenhuollon

ammattilaisia on syytä varoittaa tästä riskistä ja heitä on syytä muistuttaa siitä, että tyypin 1 diabetes mellitusta ei pidä hoitaa SGLT2:n estäjillä.

PRAC katsoi edellä esitetyn perusteella, että Forxigan, XigDuon, Invokanan, Vokanametin, Jardiancen ja Synjardyn hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kun tuotetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

PRAC suositteli, että SGLT2:n estäjiä sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.

#### **Lääkevalmistekomitean lausunto**

Tarkasteltuaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositusta lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.