

**IV priedas**

**Mokslinēs iřvados**

## Mokslinės išvados

Natrio gliukozės 2 nešiklio (angl. *Sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) inhibitoriai kartu su dieta ir mankšta skiriami pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu; jie vartojami vieni arba kartu su kitais vaistais nuo diabeto. SGLT2 ekspresuojamas inkstų proksimalinės dalies tubulėse ir yra atsakingas už didžiosios išfiltruotos gliukozės dalies reabsorbciją iš tubulių spindžio. Šioms medžiagoms slopinant SGLT2, su šlapimu iš organizmo pasišalina daugiau gliukozės, taigi, gliukozės kiekis kraujyje sumažėja, veikiant nuo insulino nepriklausomam mechanizmui. Europos Sąjungoje šiuo metu įregistruoti trys SGLT2 inhibitoriai (kaip vienkomponenčiai preparatai ir kaip fiksuotų dozių deriniai su metforminu): kanagliflozinas („Invokana“ ir „Vokanamet“), dapagliflozinas („Forxiga“ ir „Xigduo“) ir empagliflozinas („Jardiance“ ir „Synjardy“). Apytikriais skaičiavimais, visame pasaulyje šios medžiagos jau vartojamos atitinkamai 565 000, 555 470 ir 66 052 pacientų metų.

Diabetinė ketoacidozė (DK) yra rimta, dažnai grėsmę gyvybei kelianti liga, kuri paprastai išsivysto diabetu sergantiems pacientams, kai insulino kiekis kraujyje pernelyg mažas. Nesant insulino, metabolizmui kaip energijos šaltinį pradedama naudoti nebe glikogenolizę, o lipolizę, dėl to susidaro ketoniniai kūnai. Ketoninių kūnų pKa yra nedidelis, todėl jiems kaupiantis kraujyje, išsivysto acidozė. Ši poveikį iš dalies gali sušvelninti bikarbonatinė buferinė sistema, bet ši sistema greitai išsekvojama, todėl acidozei kompensuoti būtina, kad veiktų kiti mechanizmai. Be to, dėl nedidelio insulino kiekio ir padidėjus gliukagono kiekiui plazmoje, kepenys pradeda išskirti gliukozę. Dalis gliukozės pasišalina iš organizmo su šlapimu, dėl to pasireiškia poliurija, dehidracija ir kompensacinis troškulys bei polidipsija. DK dažniausiai pasireiškia pacientams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu (1TCD); paprastai kartu jiems pasireiškia gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas (>250 mg/dL). Atliekant tyrimą, kurio metu buvo apskaičiuoti gyventojų skaičiumi pagrįsti DK dažnumo rodikliai, nustatyta, kad DK atvejų, kai pacientą teko hospitalizuoti, skaičius tarp 2 tipo cukriniu diabetu (2TCD) sergančių pacientų siekė 0,5/1 000 pacientų metų.

2015 m. gegužės 19 d. Europos vaistų agentūra (EMA) atliko su minėtais trimis SGLT2 inhibitoriais susijusių pranešimų paiešką *EudraVigilance* duomenų bazėje. Tarp 2TCD sergančių pacientų, kurie vartojo tas tris veikliąsias medžiagas, buvo nustatyti 102 rimti ir, kai kuriais atvejais, grėsmę gyvybei sukėlę DK atvejai, priežastiniu ryšiu galimai susiję su vartotu vaistu, dėl to buvo paskelbtas saugumo signalas. Kelete iš tų pranešimų buvo nurodyta, kad DK požymiai buvo netipiniai – gliukozės kiekis kraujyje buvo tik vidutiniškai padidėjęs. Kai 2 tipo diabetu sergantiems pacientams pasireiškia netipinės formos DK, šis sutrikimas gali būti diagnozuotas ir pradėtas gydyti pavėluotai. Taip pat pranešta apie 46 DK atvejus, nustatytus SGLT2 inhibitorius vartojusiems 1TCD sergantiems pacientams; šiuo metu nė vienas iš šių preparatų nėra įregistruotas pagal 1TCD gydymo indikaciją. Tą patį mėnesį JAV Vaistų ir maisto administracija (FDA) paskelbė įspėjimą dėl šios terapinės grupės vaistų saugumo. Atsižvelgdama į šių atvejų sunkumą ir bendrą su šiais vaistiniais preparatais siejamą įvykių tendenciją, 2015 m. birželio 10 d. Europos Komisija, vadovaudamasi Reglamento Nr. 726/2004 20 straipsniu, paprašė agentūros pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, dapagliflozino ir empagliflozino, rinkodaros leidimo, sustabdyti jo galiojimą, pakeisti jo sąlygas, ar reikėtų palikti jį galioti.

### Bendra PRAC atlikto mokslinio vertinimo santrauka

Apsvarstęs visus rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus klinikinių ir neklintinių tyrimų, po vaistų pateikimo rinkai gautų pranešimų ir publikuotuose moksliniuose straipsniuose skelbiamus duomenis, susijusius su diabetinės ketoacidozės (DK) pavojumi vartojant SGLT2 inhibitorius, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) laikėsi nuomonės, kad šiek tiek padidėjusios šio sutrikimo rizikos 2TCD sergantiems pacientams galimybės negalima atmesti. Paprastai DK pasireiškia 1TCD sergantiems pacientams, kurių kraujyje padidėjęs gliukozės kiekis. Tačiau su SGLT2 inhibitoriais susiję DK atvejai, apie kuriuos pranešta, buvo nustatyti ir 1TCD, ir 2TCD sergantiems pacientams. Be to,

keletu atvejų gliukozės kiekis kraujyje buvo normalus arba tik vidutiniškai padidėjęs. DK atvejai buvo nustatyti vartojant visus tris šiuo metu ES įregistruotus SGLT2 inhibitorius; tai leidžia manyti, kad tai yra tipinis šios grupės vaistų poveikis. Nors rinkodaros leidimo turėtojų nustatyti apytikriai DK atvejų skaičiai šiek tiek skiriasi, ne visi jie buvo apskaičiuoti vadovaujantis tarptautiniais dažnio rodiklių apskaičiavimo standartais. Be to, atliekant šių preparatų klinikinius tyrimus, buvo taikomi skirtingi įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai, todėl pirminė DK rizika šiose populiacijose negali būti tokia pati ir, tiesiogiai lyginant apskaičiuotus DK dažnio rodiklius, reikėtų atidžiai įvertinti visus aspektus. Remdamasis turimais duomenimis, PRAC laikėsi nuomonės, jog požymių, kad šie preparatai kelia skirtingo dydžio riziką, nėra. Tokią išvadą taip pat patvirtina, tikėtina, vienodas šių preparatų veikimo mechanizmas. Atsižvelgdamas į tai, PRAC laikėsi nuomonės, kad į visų SGLT2 inhibitorių preparato informacinius dokumentus reikia įtraukti informaciją apie DK, nurodant dažnį „retas“.

Kai SGLT2 inhibitoriais gydomiems diabetikams pasireiškia netipiniai DK požymiai ir kitais atžvilgiais nespecifiniai simptomai, DK gali būti diagnozuota pavėluotai, dėl to pacientams gali išsivystyti rimtesni arba grėsmę gyvybei keliantys sveikatos sutrikimai. PRAC laikėsi nuomonės, kad, siekiant kuo labiau sumažinti šią riziką, preparato informaciniuose dokumentuose bendrosios praktikos gydytojus ir pacientus reikėtų įspėti, kad, pasireiškus tokiems nespecifiniams simptomams kaip pykinimas, vėmimas, anoreksija, pilvo skausmas, stiprus troškulys, sunkus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas nuovargis ar mieguistumas, reikėtų įvertinti netipinės DK riziką. Pacientus reikėtų informuoti apie tai, kad jie turėtų kreiptis į gydytoją, kad būtų galima atlikti tyrimus dėl ketoacidozės, o įtarus ar diagnozavus DK – nustotą vartoti SGLT2 inhibitorių.

Be to, PRAC laikėsi nuomonės, kad „netipinės formos DK“ reikėtų įtraukti į šių preparatų rizikos valdymo planą (RVP), kaip svarbų nustatytą pavojų. Šiuo metu planuojami arba atliekami keli peregistraciniai saugumo tyrimai, kurių tikslas – palyginti DK atvejų dažnumą vartojant SGLT2 inhibitorius ir kitus vaistus nuo hiperglikemijos. Be to, rinkodaros leidimo turėtojų paprašyta paaiškinti mechanizmą, dėl kurio pasireiškia SGLT2 inhibitorių sukeliama DK. Jau suplanuoti arba atliekami neklinikiniai mechanistiniai preparatų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, tyrimai; rinkodaros leidimo turėtojų paprašyta atlikti tokį tyrimą ir su preparatais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino. Tikimasi, kad šie tyrimai suteiks daugiau informacijos apie DK riziką ir mechanizmą, dėl kurio šis sutrikimas pasireiškia; ši informacija turėtų būti įtraukta į tų preparatų RVP. Be to, rinkodaros leidimo turėtojai turėtų ištirti galimybę atliekant naujus arba šiuo metu jau atliekamus tyrimus surinkti plazmoje esančių hormonų mėginius, kad būtų galima nustatyti hormonų sutrikimų ypatumus, kurie galėtų suteikti dar daugiau informacijos apie SGLT2 inhibitorių veikimo mechanizmą vystantis ketoacidozei.

Be to, PRAC priėjo prie išvados, kad DK, įskaitant netipinės formos DK, rizika taip pat susijusi su 1TCD sergantiems pacientams taikomu gydymu SGLT2 inhibitoriais. Pirmo tipo cukrinio diabeto nėra tarp preparatų, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių, patvirtintų indikacijų. Negausūs klinikinių tyrimų duomenys leidžia manyti, kad 1TCD sergantiems pacientams DK pasireiškia dažnai. PRAC laikėsi nuomonės, kad šią informaciją reikėtų įtraukti į preparato informacinius dokumentus, ir, atsižvelgiant į tai, kad SGLT2 inhibitorių saugumas ir veiksmingumas 1TCD sergantiems pacientams neištirti, sveikatos priežiūros specialistams reikėtų priminti, kad šie vaistai neturėtų būti skiriami pagal 1TCD indikaciją. Tikimasi, kad šiuo metu planuojami ir atliekami preparatų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, vaisto vartojimo tyrimai (VVT) suteiks daugiau informacijos apie jų vartojimo ne pagal indikaciją mastą ir ypatumus. Rinkodaros leidimo turėtojai, užbaigę tyrimus, Europos vaistų agentūrai turėtų pateikti galutinę tyrimų ataskaitą. Be to, preparatų, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, rinkodaros leidimo turėtojas taip pat turėtų atlikti VVT, ir geriausia, kad jis būtų pagrįstas antriniais stebėjimo duomenimis iš esamų duomenų bazių. Reikia atitinkamai atnaujinti visų šių preparatų rizikos valdymo planus.

Klinikinių tyrimų metu nustatytas palyginti ilgas laikas iki DK požymių atsiradimo leidžia manyti, kad prie šio sutrikimo vystymosi prisideda ir kiti veiksniai. Be to, rizikos veiksniai, kurie buvo nurodyti pranešimuose apie nustatytus DK atvejus, atitinka anksčiau literatūroje aprašytus ir šiai pacientų populiacijai būdingus rizikos veiksnius (pvz., nedidelis beta ląstelių funkcijos rezervas, vartojamo maisto apribojimai arba sunki dehidratacija, staigiai sumažinta insulino dozė ir padidėjęs reikalingo insulino kiekis dėl ūmios ligos, operacijos ar piktnaudžiavimo alkoholiu). PRAC laikėsi nuomonės, kad šiuos rizikos veiksnius reikėtų įtraukti į preparato informacinius dokumentus, o bendrosios praktikos gydytojus reikėtų informuoti apie tai, kad, prieš pradėdami gydymą SGLT2 inhibitoriais, jie turėtų įvertinti paciento sveikatos istoriją. Be to, jeigu pacientas paguldomas į ligoninę svarbiai operacijai arba dėl ūmios rimtos ligos, gydymą SGLT2 inhibitoriais reikia pertraukti. Atnaujinti pacientų, kuriems praeityje, taikant gydymą SGLT2 inhibitoriais, pasireiškė DK, gydymą šiais vaistais nerekomenduojama, nebent būtų nustatytas ir pašalintas kitas aiškus šį sutrikimą paskatinęs veiksnys. Atlikus klinikinių tyrimų metu nustatytą DK atvejų analizę, nustatyti populiacijos pogrupį, kuriame šio sutrikimo rizika yra didesnė, nepavyko. Galutinių išvadų dėl DK ryšio su SGLT2 inhibitorių dozėmis arba apsauginio ar skatinančio tuo pat metu vartotų vaistų poveikio, taip pat nepavyko padaryti. Apskritai, DK atvejai, apie kuriuos pranešta, nebuvo išsamiai pagrįsti dokumentais, todėl rinkodaros leidimo turėtojų paprašyta pradėti naudoti tikslines tolesnio stebėjimo anketas, kad nuosekli informacija apie tokius atvejus būtų pagrįsta dokumentais.

PRAC laikėsi nuomonės, kad šių preparatų veiksmingumas pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas, kai šių preparatų monoterapija arba sudėtinė terapija kartu su dieta ir mankšta skiriama 2TCD sergantiems pacientams, siekiant geriau kontroliuoti cukraus kiekį jų kraujyje, yra tinkamai įrodytas.

Taigi, PRAC laikėsi nuomonės, kad preparatų, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių, naudoti ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti įgyvendinti pasiūlyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir rizikos valdymo planas.

### **Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija**

Kadangi

- PRAC apsvairstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2004/726/EB 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių;
- PRAC peržiūrėjo visus rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus duomenis, susijusius su DK pavojumi vartojant preparatus, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių, taip pat duomenis, kuriais siekta pagrįsti jų veiksmingumą;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad šių preparatų veiksmingumas pagal šiuo metu patvirtintas indikacijas, kai šių preparatų monoterapija arba sudėtinė terapija kartu su dieta ir mankšta skiriama 2TCD sergantiems pacientams, siekiant geriau kontroliuoti cukraus kiekį jų kraujyje, yra tinkamai įrodytas;
- PRAC priėjo prie išvados, kad negalima atmesti šiek tiek padidėjusios DK rizikos galimybės SGLT2 inhibitoriais gydomiems 2TCD sergantiems pacientams. Svarbu tai, kad vartojant SGLT2 inhibitorius, DK gali pasireikšti netipine forma;
- todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad, siekiant kuo labiau sumažinti DK riziką, į preparato informacinius dokumentus reikėtų įtraukti informaciją apie šį šalutinį reiškinį, kurioje sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai būtų įspėti apie tai, kad, pasireiškus nespecifiniams simptomams, reikėtų įvertinti netipinės DK galimybę; taip pat informaciją apie rizikos veiksnius ir rekomendacijas dėl gydymo nutraukimo;

- be to, PRAC priėjo prie išvados, kad DK, įskaitant netipinės formos DK, rizika taip pat susijusi su SGLT2 inhibitorių vartojimu tarp 1TCD sergančių pacientų. Pirmo tipo cukrinio diabeto nėra tarp preparatų, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių, patvirtintų indikacijų, vis dėlto PRAC laikėsi nuomonės, kad sveikatos priežiūros specialistus reikėtų įspėti apie šią riziką ir kad reikėtų priminti jiems, kad 1TCD sergantys pacientai neturėtų būti gydomi SGLT2 inhibitoriais;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC laikėsi nuomonės, jog vaistinių preparatų Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance ir Synjard naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Dėl šios priežasties PRAC rekomendavo keisti preparatų, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių, rinkodaros leidimų sąlygas.

### **CHMP nuomonė**

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) pritaria bendroms PRAC išvadoms ir priežastims, kuriomis pagrįsta rekomendacija.