

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Nātrija-glikozes kotransportvielas 2 (*SGLT2*) inhibitorus lieto kopā ar diētu un fizisko slodzi pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot atsevišķi vai kombinācijā ar citām pret diabēta zālēm. *SGLT2* ekspresējas proksimālajos nieru kanāliņos un nosaka izfiltrētās glikozes lielākās daļas reabsorbciju no kanāliņu lūmena. Bloķējot *SGLT2* darbību, šīs vielas palielina ar urīnu izvadītās glikozes daudzumu, tādējādi pazeminot glikozes līmeni asinīs pēc mehānisma, kas nav atkarīgs no insulīna. Pašlaik ES ir reģistrēti trīs *SGLT2* inhibitori kā vienkomententi un kā metformīna fiksētas devas kombinācijas: kanagliflozīns (*Invokana* un *Vokanamet*), dapagliflozīns (*Forxiga* un *Xigduo*) un empagliflozīns (*Jardiance* un *Synjardy*). Šo vielu iedarbība visā pasaulē aprēķināta attiecīgi 565000 pacientgadiem, 555470 pacientgadiem un 66052 pacientgadiem.

Diabētiskā ketoacidoze (DKA) ir nopietns un bieži dzīvībai bīstams stāvoklis, kas parasti attīstās diabēta pacientiem ar pārāk zemu insulīna līmeni asinīs. Ja trūkst insulīna, metabolisms no glikogenolīzes pāriet uz alternatīvu enerģijas avotu — lipolīzi, kurā izdalās ketonvielas. Ketonvielām ir zems pKa, un tāpēc to uzkrāšanās asinīs izraisa acidozi. To var daļēji buferēt ar bikarbonāta bufersistēmu, taču šī sistēma tiek ātri pārmākta un acidozes kompensēšanai ir nepieciešami citi mehānismi. Turklāt pazeminātais insulīna līmenis kopā ar glikagona līmeņu paaugstināšanos plazmā izraisa glikozes izdalīšanos no aknām. Glikoze daļēji izdalās ar urīnu, izraisot poliūriju, dehidratāciju, slāpes un polidipsiju. DKA visbiežāk rodas pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu (T1DM) un parasti kopā ar paaugstinātu glikozes līmeni asinīs (> 250 mg/dl). Pētījumā, ko veica, pamatojoties uz pacientu grupas DKA rādītājiem, ziņotais DKA sastopamības biežums pacientiem ar T2DM, kuriem nepieciešama hospitalizācija, bija 0,5 gadījumi uz 1000 pacientgadiem.

EMA 2015. gada 19. maijā veica *EudraVigilance (EV)* datu bāzes pētījumu par visiem trim *SGLT2* inhibitoriem. Pacientiem ar T2DM, kuri lietoja visas trīs aktīvās vielas, tika identificēti 102 nopietnas un dažreiz dzīvībai bīstamas DKA epizodes, kas liecina par cēloņsakarību, tādējādi paaugstinot drošības signālu. Vairākos šajos ziņojumos stāvoklis ir bijis atipisks ar tikai mēreni paaugstinātu glikozes līmeni asinīs. DKA atipiskais stāvoklis pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu var aizkavēt diagnostiku un ārstēšanu. Tika ziņots arī par 46 DKA gadījumiem pacientiem, kuri lietoja *SGLT2* inhibitorus T1DM ārstēšanai, kam indikācija šobrīd nav apstiprināta. Tajā pašā mēnesī Pārtikas un zāļu pārvalde (*FDA*) šajā terapeitiskajā klasē izsniedza drošības brīdinājumu par DKA. Ņemot vērā šo zāļu izraisīto gadījumu smaguma pakāpi un vispārējo zāļu modeli, Eiropas Komisija saskaņā ar Regulas Nr. 726/2004 20. pantu 2015. gada 10. jūnijā lūdza Aģentūrai sniegt atzinumu, vai kanagliflozīnu, dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības ir jāsauglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Izskatot visus reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos klīnisko un neklīnisko pētījumu datus, pēcreģistrācijas ziņojumus un publicēto literatūru attiecībā uz diabētiskās ketoacidozes (DKA) risku saistībā ar *SGLT2* inhibitoriem, PRAC uzskatīja, ka pacientiem ar T2DM nevar izslēgt nelielu riska pieauguma iespējamību. DKA parasti attīstās T1DM pacientiem ar paaugstinātu glikozes koncentrāciju asinīs. Tomēr tika ziņots arī par šādiem gadījumiem, lietojot *SGLT2* inhibitorus pacientiem ar T2DM. Turklāt daudzos gadījumos glikozes līmenis asinīs bija tikai mēreni palielinājies vai bija normāls. Par DKA gadījumiem tika ziņots saistībā ar visiem trim ES šobrīd reģistrētajiem *SGLT2*, kas liecina par zāļu grupas blakusparādībām. Lai gan sastopamības biežums reģistrācijas apliecības īpašnieku aplēsēs nedaudz atšķīrās, tomēr ne visus šos aprēķinus veica saskaņā ar starptautiskajiem standartiem par saslimstības līmeņa aprēķināšanu. Turklāt zāļu klīniskajās attīstības programmās tika izmantoti dažādi iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji, tāpēc pacientu grupām nevar būt tāds pats DKA atsaucē risks un ir rūpīgi jāizvērtē ikviens sastopamības biežumu salīdzinājums. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, PRAC uzskatīja, ka nav pazīmju par atšķirīgiem riskiem starp šīm zālēm. To apstiprina arī iespējamais

kopīgais iedarbības mehānisms. Ņemot vērā iepriekšminēto, *PRAC* uzskatīja, ka visu *SGLT2* inhibitoru saturošo zāļu aprakstā ir jāiekļauj informācija par DKA, norādot biežumu "reti".

DKA gadījumu atipiskas izpausmes ar *SGLT2* ārstētiem diabēta pacientiem kopā ar nespecifiskiem simptomiem, ko novēro pacientiem ar DKA, var aizkavēt diagnozes uzstādīšanu, radot nopietnāka vai dzīvībai bīstama stāvokļa attīstību. Lai samazinātu šo risku, *PRAC* uzskatīja, ka par to ir jābrīdina ārsti un pacienti, norādot šo informāciju zāļu aprakstā, lai apsvērtu DKA atipiska stāvokļa risku nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, sāpju vēderā, pārmērīgu slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apjukuma, neparasta noguruma vai miegainības gadījumā. Pacientiem jāiesaka sazināties ar ārstu, lai veiktu pārbaudi uz ketoacidozi un pārtrauktu *SGLT2* inhibitoru terapiju gadījumā, ja tiek diagnosticēta DKA vai ir aizdomas par to.

Turklāt *PRAC* uzskatīja, ka riska pārvaldības plānā (RPP) ir jāiekļauj norāde "atipisks DKA stāvoklis" kā svarīgs identificētais risks saistībā ar šīm zālēm. Tiek plānoti vai jau tiek veikti vairāki pēcreģistrācijas drošuma pētījumi ar nolūku salīdzināt DKA biežumu *SGLT2* inhibitoros un citos antihiperlikēmiskajos aģentos. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir pienākums precizēt *SGLT2* inhibitoru mehānismu, kas izraisa DKA. Tiek plānoti vai jau tiek veikti dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošu zāļu neklīniskie mehāniskie pētījumi. Šāds pētījums ir jāveic arī kanagliflozīnu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības īpašniekam. Paredzams, ka šie pētījumi nodrošinās labāku DKA risku un to mehānisma raksturojumu, kas jāiekļauj šo zāļu RPP. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāizpēta, vai ir iespējams savākt plazmā hormonu paraugus nākamajos vai notiekošajos pētījumos ar mērķi identificēt hormonu sistēmas traucējumus, kas labāk izskaidrotu *SGLT2* inhibitoru iedarbības mehānismu ketoacidozes gadījumā.

Tāpat *PRAC* secināja, ka DKA risks, tostarp, ar atipisku stāvokli, ir saistīts arī ar *SGLT2* inhibitoriem T1DM pacientu ārstēšanā. Tā nav *SGLT2* inhibitoru saturošu zāļu apstiprināta indikācija. Ierobežotie klīnisko pētījumu dati liecina, ka DKA sastopamība T1DM pacientiem ir bieža. *PRAC* uzskatīja, ka šī informācija ir jāiekļauj zāļu aprakstā un, ņemot vērā, ka *SGLT2* inhibitoru lietošanas drošība un efektivitāte nav noteikta pacientiem ar T1DM, veselības aprūpes speciālistiem ir jāatgādina, ka tos nedrīkst lietot šai indikācijai. Sagaidāms, ka plānotie un šobrīd notiekošie dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošu zāļu patēriņa pētījumi (*DUS*) sniegs vairāk informācijas par ārpusindikāciju ordinēšanas apjomu un būtību. Reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāiesniedz pētījuma gala ziņojums *EMA*, tiklīdz tas būs pieejams. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašniekiem, ideālā gadījumā pamatojoties uz sekundārajiem novērojumu datiem, jāveic *DUS* arī kanagliflozīnu saturošām zālēm. Attiecīgi jāatjaunina visi šo zāļu RPP.

Samērā ilgais klīniskajos pētījumos novērotais laiks līdz blakusparādību sākumam liecina par faktoriem, kas izraisa DKA attīstību. Turklāt šajos gadījumos ziņotie riska faktori sakrīt ar faktoriem, par kuriem ziņots iepriekš literatūrā, un risku faktoriem, kas raksturīgi pacientu grupai (piemēram, pacientiem ar samazinātām beta-šūnu rezervēm, ierobežotu uzturu vai smagas pakāpes dehidratāciju, strauju insulīna devas samazināšanos un palielinātu nepieciešamību pēc insulīna sakarā ar akūtu slimību, ķirurģisku operāciju vai alkohola lietošanu). *PRAC* uzskatīja, ka šie faktori ir jāiekļauj zāļu aprakstā un ārstiem ir jāapsver pacienta vēsture pirms ārstēšanas uzsākšanas ar *SGLT2* inhibitoriem. Turklāt ārstēšana jāpārtrauc pacientiem, kuri hospitalizēti sakarā ar ķirurģiskajām procedūrām vai akūtām nopietnām slimībām. Turklāt *SGLT2* inhibitoru lietošanas atsākšana pacientiem ar iepriekšēju DKA ārstēšanas laikā nav ieteicama, ja vien nav identificēts un novērsts cits provocējošs faktors. Klīniskā pētījuma analīzē par ziņotajiem gadījumiem nevar identificēt nevienu pacientu apakšgrupu ar paaugstinātu risku. Nav noteiktu secinājumu par devu attiecību vai aizsargājošo vai pastiprinošo efektu, lietojot vienlaikus ar citām zālēm. Kopumā ziņotie gadījumi bija nepilnīgi dokumentēti, tādēļ reģistrācijas apliecības īpašniekiem tiek prasīts ieviest mērķtiecīgas apsekošanas anketas, lai dokumentētu konsekventu informāciju par šiem gadījumiem.

PRAC uzskatīja, ka šo zāļu efektivitāte bija pietiekami pierādīta šobrīd reģistrētajās indikācijās monoterapijā un kombinācijā ar diētu un fizisko slodzi, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pieaugušiem pacientiem ar T2DM.

Kopumā *PRAC* uzskatīja, ka *SGLT2* inhibitorus saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva ar nosacījumu, ja zāļu aprakstā un riska pārvaldības plānā tiek ieviestas ierosinātās izmaiņas.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EC) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru, izmantojot farmakovigilances datus par *SGLT2* inhibitorus saturošām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja datu kopumu, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieki par DKA risku saistībā ar *SGLT2* inhibitoru saturošu zāļu lietošanu un *SGLT2* inhibitoru saturošu zāļu efektivitātes pamatojumu;
- *PRAC* uzskatīja, ka šo zāļu efektivitāte bija pietiekami pierādīta šobrīd reģistrētajās indikācijās monoterapijā un kombinācijā ar diētu un fizisko slodzi, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pieaugušiem pacientiem ar T2DM;
- *PRAC* secināja, ka nevar izslēgt nelielo paaugstināta DKA riska iespējamību saistībā ar *SGLT2* inhibitoru ārstēšanu pacientiem ar T2DM. Svarīgi atzīmēt, ka atipisks DKA stāvoklis var rasties saistībā ar *SGLT2* inhibitoriem;
- Tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka DKA risks ir jāsamazina, to iekļaujot zāļu aprakstā kā brīdinājumu ar norādi veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem par iespējamu atipisku DKA stāvokli, kas jāņem vērā nespecifisku simptomu gadījumā kopā ar riska faktoriem, un jāsniedz ieteikumi pārtraukt ārstēšanu;
- Tāpat *PRAC* secināja, ka DKA risks, arī atipiskais stāvoklis, ir saistīts arī ar *SGLT2* inhibitoru lietošanu T1DM pacientu ārstēšanā. Šī indikācija nav apstiprināta *SGLT2* inhibitorus saturošām zālēm, tomēr *PRAC* uzskatīja, ka veselības aprūpes speciālisti ir jābrīdina par šo risku, un atgādināja, ka pacientus ar T1DM nedrīkst ārstēt ar *SGLT2* inhibitoriem.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* uzskatīja, ka *Farxiga*, *XigDuo*, *Invokana*, *Vokanamet*, *Jardiance* un *Synjardy* ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja zāļu aprakstā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.

Rezultātā *PRAC* ieteica veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas *SGLT2* inhibitorus saturošām zālēm.

***CHMP* atzinums**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrita *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.