

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
20...2016...05...05 mėn... d.
Nr. 118 NR-3AM



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2016-05-05 Nr. 118 NR-3AM
I 2016-01-06 Nr. (1.2.10.3-25)10-132

**DĖL VAISTINIO PREPARATO INVOKANA (KANAGLIFLOZINAS) PIRMINIO
VERTINIMO IŠVADOS**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo persiūtą UAB „Johnson & Johnson“ (toliau – Pareiškėjas) 2015 m. gruodžio 4 d. raštą, kuriame Pareiškėjas nesutiko su nustatyta vaistinio preparato Invokana terapine verte ir pateikė savo argumentus ir papildomos medžiagos (*Fulcher G et al. Efficacy and safety of canagliflozin used in conjunction with sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. Diabetes Ther 2015; 6: 2889-302; Stratton IM et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKDDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405-12*).

Šios naujai pateiktos medžiagos vertinimas buvo atidėtas dėl 2015 m. birželio mėn. Europos Komisijos inicijuotos kreipimosi procedūros pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį, kuri įpareigojo Europos vaistų agentūros (toliau – Agentūra) Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetą įvertinti diabetinės ketoacidozės riziką vartojant SGLT2 inhibitorius (empaglifloziną, dapaglifloziną ir kanaglifloziną), įtaką naudos ir rizikos santykiui ir pateikti rizikos mažinimo priemones. Agentūra, įvertinusi visus duomenis, 2016 m. vasario 26 d. patvirtino, kad diabetinė ketoacidozė gali ištikti pacientus, vartojančius SGLT2 inhibitorių, net ir esant normaliai glikemijai. Ši reakcija yra reta, ji gali pasireikšti 1 iš 1000 vaistus vartojusių pacientų. Buvo pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės ir jų įgyvendinimo terminai. Agentūra konstatavo, kad nauja saugumo informacija naudos ir rizikos santykio nekeičia.

Tarnybos nuomone, šios kreipimosi procedūros išvados vaisto terapinei naudai esminės reikšmės neturi.

Toliau pateikiamas papildomos medžiagos vertinimas:

1. *Fulcher G et al. Efficacy and safety of canagliflozin used in conjunction with sulfonylurea in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. Diabetes Ther 2015; 6: 2889-302*

Šiame straipsnyje pateikti klinikinio tyrimo CANVAS (CANagliflozin cardioVAscular Assessment study) iš anksto numatyto subtyrimo, kuris vertino kanagliflozino poveikį glikemijos indikatoriams, saugumą ir toleravimą lyginant su placebo pacientams, kurie gavo sulfanilšlapalo bazinę terapiją. CANVAS tyrimas – randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių tyrimas. Į tyrimą įtraukta ir randomizuota 4330 pacientų. Numatytame subtyrime, kurio duomenų analizė pateikta šiame straipsnyje, buvo 127 pacientai, gydomi vien sulfanilšlapalo dariniu, iš kurių 45 papildomai gavo placebo, 42 – kanagliflozino 100 mg ir 40 – kanagliflozino

300 mg. Pagrindinė šio subtyrimo vertinamoji baigtis buvo HbA1c pokytis nuo pradinio lygmens 18 savaitę. Antrinės vertinamosios baigtys buvo kūno svoris, gliukozės koncentracija nevalgius, pacientų, kurių HbA1c <7,0%, sistolinis kraujospūdis, trigliceridų koncentracija ir DTL-C. Subtyrimo rezultatai parodė, kad po 18 savaičių HbA1c pokytis kanagliflozino 100 mg ir 300 mg grupėse lyginant su placebo buvo atitinkamai -0,74% (-1,15 - -0,33; p<0,001), -0,83% (-1,24 - -0,42; p<0,001). Kanagliflozino abi dozės labiau negu placebo sumažino gliukozės koncentraciją nevalgius. Kūno svoris labiau sumažėjo vartojant 300 mg kanagliflozino, bet nepakito vartojant 100 mg. Kanagliflozino 300 mg dozė padidino hipoglikemijos epizodų dažnį lyginant su 100 mg ir placebo.

Pateiktas tyrimas yra tik didelio tyrimo CANVAS dalis, jis buvo trumpalaikis, tik 18 savaičių, ir jokių rezultatų apie poveikį kardiovaskulinėms komplikacijoms nepateikė.

2. *Stratton IM et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405-12.*

Šiame straipsnyje aprašytas perspektyvinio stebėjimo tyrimo duomenys. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ryšį tarp glikemijos ir makrovaskulinių bei mikrovaskulinių komplikacijų 2 tipo cukrinio diabetu sergantiems pacientams. Šis tyrimas – UKPDS (*the UK prospective diabetes study*) – tai intensyvios glikemijos kontrolės diagnozavus 2 tipo cukrinį diabetą tyrimas. Į tyrimą buvo įtraukta 4585 pacientai ir stebima jų glikemijos kontrolė bei išeitys. Tyrimas parodė, kad klinikinių komplikacijų dažnis buvo susijęs su glikemijos kontrole.

Šis tyrimas tiesioginiai nevertino kanagliflozino poveikio kardiovaskulinės komplikacijoms.

Pateiktoje papildomoje medžiagoje nėra duomenų, kad gydymas kanagliflozinu mažina kardiovaskulinių komplikacijų dažnį 2 tipo cukrinio diabetu sergantiems pacientams, todėl kanagliflozino terapinė vertė lieka nepakitusi:

- Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas – 4 balai (Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami)
- Terapinė nauda – 6 balai (Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda)

Taryba taip pat informuoja, kad 2016 m. balandžio mėn. 22 d. Europos Komisija inicijavo kreipimosi procedūras pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį ir įpareigojo Agentūrą įvertinti naujai gautą kanagliflozino saugumo informaciją iš klinikinių tyrimų CANVAS ir CANVAS-R ir jos įtaką vaisto naudos rizikos santykiui. Šių tyrimų metu pastebėta, kad kanaglifloziną vartojusiems pacientams apie du kartus dažniau buvo atliekamos apatinių galūnių (dažniausiai pirštų) amputacijos. Procedūrą numatoma baigti 2016 m. liepos mėn. Šios kreipimosi procedūros išvados gali turėti įtakos vaisto terapinei vertei.

Viršininkas



Gintautas Barcys