

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Natriumglukose-co-transporter 2 (SGLT2)-hæmmere anvendes sammen med diæt og motion hos type 2-diabetikere, enten alene eller i kombination med andre diabetesmidler.

I marts 2016 informerede indehaveren af markedsføringstilladelsen for canagliflozin EMA om en stigning til ca. det dobbelte i amputationer af nedre ekstremiteter hos canagliflozinbehandlede forsøgspersoner sammenholdt med placebo i virksomhedens igangværende undersøgelse af kardiovaskulære hændelser (CANVAS). Desuden havde en analyse af den igangværende undersøgelse af nyrehændelser (CANVAS-R) i en forsøgspopulation svarende til forsøgspopulationen i CANVAS vist en numerisk ubalance med hensyn til amputationshændelser.

På grundlag af de oplysninger, som EMA modtog, og alle de afblinded data for udfald og sikkerhed, som det uafhængige datamonitoreringsudvalg (IDMC; Independent Data Monitoring Committee) for CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne havde adgang til, anbefalede dette udvalg, at undersøgelsen fortsatte, at der blev iværksat foranstaltninger til at minimere denne risiko, og at forsøgspersonerne skulle informeres fyldestgørende om denne risiko.

Den 15. april 2016 indledte Europa-Kommissionen en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004; PRAC blev anmodet om at vurdere indvirkningen på benefit/risk-forholdet for canagliflozinholdige lægemidler samt vurdere, om der er tale om en klasseeffekt, ligesom PRAC senest den 31. marts 2017 skulle fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de relevante markedsføringstilladelser skal fastholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes, og hvorvidt det er nødvendigt med foreløbige foranstaltninger til at sikre en effektiv og sikker brug af disse lægemidler.

Der blev udsendt en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC) den 2. maj 2016 for at gøre dem opmærksomme på, at der i en klinisk undersøgelse af canagliflozin er observeret en fordoblet forekomst af amputationer af nedre ekstremiteter (primært tæer) ved brug af canagliflozin.; Desuden blev behovet for at rådgive patienterne om betydningen af almindelig forebyggende fodpleje understreget. Sundhedspersonerne blev i henvendelsen også opfordret til at overveje seponering af behandlingen hos patienter, der udvikler tilstande, som kan føre til amputation.

Desuden er PRAC af den opfattelse, at en klasseeffekt ikke kan udelukkes, idet alle SGLT2-hæmmere har den samme virkningsmekanisme, idet den mekanisme, der fører til en øget amputationsrisiko, ikke er kendt, og idet en underliggende årsag relateret til canagliflozinholdige lægemidler alene ikke kan identificeres på nuværende tidspunkt. Derfor anmodede Europa-Kommissionen den 6. juli 2016 PRAC om at udvide den igangværende procedure til at omfatte alle godkendte lægemidler i klassen af SGLT2-hæmmere.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Efter gennemgang af alle tilgængelige data var PRAC af den opfattelse, at de stadig flere data om amputationer i CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne bekræfter en øget risiko for amputation ved canagliflozin; det er usandsynligt, at den forskel i amputationsrisiko, der er observeret ved canagliflozin i forhold til placebo, er et tilfældigt fund. PRAC fandt også, at data om amputationshændelser i kliniske undersøgelser og overvågning efter markedsføring for dapagliflozin- og empagliflozinholdige lægemidler enten ikke er tilgængelige i samme grad som for canagliflozinholdige lægemidler, eller at der er begrænsninger i dataindsamlingen.

PRAC var endvidere af den opfattelse, at det ikke på nuværende tidspunkt er muligt at identificere en underliggende årsag til de observerede ubalancer i amputationsrisikoen, som specifikt kan henføres til canagliflozinholdige lægemidler og ikke til de andre lægemidler i klassen. Alle lægemidler i klassen har den samme virkningsmekanisme, og der er ingen bekræftet underliggende mekanisme, som er specifik for canagliflozin. Da virkningsmekanismen stadig ikke er kendt, vides det derfor ikke, hvilke patienter der er i risiko.

PRAC bemærkede, at den øgede amputationsrisiko indtil videre kun er konstateret for canagliflozin; en stor undersøgelse af kardiovaskulære udfald (DECLARE) er imidlertid stadig i gang for dapagliflozin, og amputationshændelser er ikke systematisk registreret i den store undersøgelse af kardiovaskulære udfald, der er gennemført med empagliflozin (EMPA-REG). Det er derfor ikke muligt på nuværende tidspunkt at fastslå, om den øgede amputationsrisiko er en klasseeffekt eller ej.

Efter gennemgang af de indsendte data og i lyset af ovenstående har PRAC konkluderet, at benefit/risk-forholdet for de ovenfor nævnte lægemidler fortsat er positivt, men at der er behov for ændringer i produktinformationen for alle godkendte SGLT2-hæmmere ved tilføjelse af oplysninger om risikoen for amputationer af nedre ekstremiteter samt tilføjelse af yderligere lægemiddelovervågning i risikostyringsplanen. CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne samt CREDENCE- og DECLARE-undersøgelserne afsluttes efter planen i henholdsvis 2017 og 2020. Den endelige analyse af disse undersøgelser vil efter afblinding give yderligere oplysninger om benefit/risk-forholdet for SGLT2-hæmmere, især hvad angår risikoen for amputation af nedre ekstremiteter.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for så vidt angår de produkter, der er anført i bilag A
- PRAC gennemgik alle de data, der var indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse, i relation til risikoen for amputation af nedre ekstremiteter hos type 2-diabetikere i behandling med SGLT2-hæmmere
- PRAC fandt, at de tilgængelige data om amputation i CANVAS- og CANVAS-R-undersøgelserne bekræfter, at behandling med canagliflozin kan bidrage til en øget risiko for amputation af nedre ekstremiteter, primært tæer
- PRAC var også af den opfattelse, at virkningsmekanismen stadig ikke kendes, og at det derfor ikke er muligt at vide, hvilke patienter der er i risiko
- PRAC fandt, at det ikke på nuværende tidspunkt er muligt at identificere en underliggende årsag til de observerede ubalancer i amputationsrisikoen, som specifikt kan henføres til canagliflozinholdige lægemidler og ikke til de andre lægemidler i klassen
- PRAC bemærkede, at data om amputationshændelser i kliniske undersøgelser og overvågning efter markedsføring for dapagliflozin- og empagliflozinholdige lægemidler enten ikke er tilgængelige i samme grad som for canagliflozinholdige lægemidler, eller at der er begrænsninger i indsamlingen af data om disse hændelser
- PRAC var derfor af den opfattelse, at risikoen kan skyldes en mulig klasseeffekt
- Eftersom der ikke kunne identificeres nogen specifik risikofaktor, ud over generelle amputationsrisici, som muligvis kan bidrage til hændelserne, anbefalede PRAC som generelt

råd til forebyggelse af amputation, at patienter bør rådgives om almindelig forebyggende fodpleje og fastholdelse af passende hydrering

- PRAC var derfor af den opfattelse, at risikoen for amputation af nedre ekstremiteter bør tilføjes produktinformationen for alle de lægemidler, der er anført i bilag A, sammen med en advarsel, der gør sundhedspersoner og patienter opmærksomme på betydningen af almindelig forebyggende fodpleje. Advarslen for canagliflozins vedkommende omfatter også oplysning om, at det hos patienter, der udvikler tilstande, som kan føre til amputation, skal overvejes at seponere behandlingen. For så vidt angår canagliflozin bør amputation af nedre ekstremiteter (primært tær) også tilføjes produktinformationen som en bivirkning
- PRAC fandt også, at der bør indsamles yderligere oplysninger om amputationshændelser via forsøgsjournaler i kliniske undersøgelser, opfølgningsspørgeskemaer i forbindelse med hændelser efter markedsføring, brug af de almindelige foretrukne MedDRA-termer for tilstande, der kan føre til amputation, og relevante metaanalyser af store undersøgelser, herunder af kardiovaskulære udfald. Alle risikostyringsplaner bør opdateres i overensstemmelse hermed gennem en variationsansøgning, der skal indsendes senest én måned efter Europa-Kommissionens afgørelse.

PRAC konkluderede følgelig, at benefit/risk-forholdet for de i bilag A nævnte lægemidler indeholdende SGLT2-hæmmere fortsat er positivt, under forudsætning af at de vedtagne ændringer indarbejdes i produktinformationen, og at den supplerende lægemiddelovervågning indarbejdes i risikostyringsplanen.

PRAC konkluderede derfor, at der er behov for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for de ovenfor nævnte lægemidler, der er anført i bilag A, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III til PRAC's anbefaling.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelse.

Overordnet konklusion

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet fortsat er positivt for Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy, forudsat at der foretages ovennævnte ændringer i produktinformationen.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne for Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.