

IV lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitoreid kasutatakse koos dieedi ja füüsilise koormusega 2. tüüpi diabeediga patsientidel kas eraldi või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega.

2016. aasta märtsis teatas kanaglifloosiini müügiloa hoidja Euroopa Ravimiametile, et südame-veresoonkonna tüsistustele keskenduvast uuringust CANVAS, mida müügiloa hoidja rahaliselt toetab, on kanaglifloosiiniga ravitud uuringupatsientide seas alajäsemete amputatsioonide arv osutunud umbes kaks korda suuremaks kui platseeborühmas. Ka uuringu CANVAS-R korral, milles keskendutakse neerutalitluse tulemusnäitajatele sarnases populatsioonis, näitas analüüs amputatsioonide arvu erinevust.

Lisaks ravimiametile laekunud teabele soovitas uuringute CANVAS ja CANVAS-R sõltumatu andmejärelvalve komisjon, millel on juurdepääs kõikidele südame-veresoonkonna (pimemenetluse katkestamise teel) avatud tulemusnäitajatele ja ohutusandmetele, uuringut jätkata, võtta meetmeid võimaliku riski vähendamiseks ja teavitada uuringus osalejaid sobival viisil sellest riskist.

15. aprillil 2016 algatas Euroopa Komisjon menetluse määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 alusel; ravimiohutuse riskihindamise komiteel paluti hinnata kanaglifloosiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu, analüüsida, kas tegemist võib olla kogu ravimiklassi puudutava probleemiga ning avaldada 31. märtsiks 2017 soovitus selle kohta, kas asjaomased müügiloa tuleks säilitada, peatada või tühistada või tuleks neid muuta ning kas kõnealuste ravimite ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks on vaja võtta ajutisi meetmeid.

2. mail 2016 saadeti tervishoiuspetsialistidele otseteatis, et teatada tervishoiutöötajatele kanaglifloosiini kliinilises uuringus täheldatud kaks korda suuremast alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonide esinemissagedusest ning rõhutada vajadust teavitada patsiente korrapärase ennetava jalahoolduse olulisusest. Teatises soovitati tervishoiutöötajatel ühtlasi kaaluda ravi katkestamist patsientidel, kel esineb amputeerimiseelseid tüsistusi.

Peale selle leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et klassi toimet ei ole võimalik välistada, kuna kõikidel SGLT2 inhibiitoritel on sama toimemehhanism, kuna võimalik amputatsiooniriski suurendav mehhanism ei ole teada ning kuna praegu ei ole suudetud kindlaks teha algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega. Seetõttu taotles Euroopa Komisjon 6. juulil 2016 asjaomase menetluse laiendamist kõikidele SGLT2 inhibiitorite klassi kuuluvatele ravimitele, millele on antud müügiluba.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Pärast kõikide kättesaadavate andmete läbivaatamist oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et uuringute CANVAS ja CANVAS-R laienev andmekogum amputatsioonide kohta kinnitab suurenenud amputatsiooniriski kanaglifloosiini korral; tõenäoliselt ei ole kanaglifloosiini suurem amputatsioonirisk võrreldes platseeboga juhuslik. Ühtlasi leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et dapaglifloosiini ja empaglifloosiini sisaldavate ravimite kliinilistest uuringutest ega turustamisjärgse järelvalve raames ei ole saadud nii palju andmeid amputatsioonide kohta kui kanaglifloosiini sisaldavate ravimite puhul või oli andmete kogumine teataval määral piiratud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli samuti arvamisel, et praegu ei ole võimalik kindlaks teha amputatsiooniriski korral täheldatud erinevuste algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega ja mitte muude samasse klassi kuuluvate ravimitega. Kõikidel kõnealuse klassi ravimitel on sama toimemehhanism ja ühtki konkreetselt kanaglifloosiiniga seostatavat põhjusmehhanismi ei ole kinnitatud. Seetõttu on veel teadmata toimemehhanism, mis aitaks välja selgitada riskirühma kuuluvad patsiendid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et suurenenud amputatsioonirisk on seni ilmnenud vaid kanaglifloosiini korral, kuid praegu on käimas ulatuslik südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuring DECLARE (dapaglifloosiin) ning lõpule viidud ulatuslikus südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuringus EMPA-REG (empaglifloosiin) ei ole amputatsioonijuhtusid süstemaatiliselt täheldatud. Seetõttu ei ole praegu võimalik teha kindlaks, kas suurenenud amputatsioonirisk kujutab endast klassi toimet.

Pärast kõikide esitatud andmete läbivaatamist järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee sellest tulenevalt, et eespool loetletud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kuid et kõikide müügiloaga SGLT2 inhibiitorite ravimiteavet tuleb muuta, lisades teabe alajäsemete amputatsiooni riski kohta, ning et riskijuhtimiskavas tuleb lisada täiendavad ravimiohutuse järelevalve meetmed. Uuringud CANVAS ja CANVAS-R ning uuringud CREDENCE ja DECLARE lõpetatakse kavakohaselt vastavalt 2017. ja 2020. aastal. Nende uuringute lõppanalüüs pärast pimemenetluse katkestamist annab rohkem teavet SGLT2 inhibiitorite kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta, eeskätt alajäsemete amputatsioonide riski korral.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et:

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust A lisas loetletud ravimite küsimuses;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle kõik müügiloa hoidjate esitatud andmed alajäsemete amputatsiooni riski kohta naatriumi-glükoosi kotransporter 2 (SGLT2) inhibiitoritega ravitud 2. tüüpi mellitididega patsientidel;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et kättesaadavad andmed amputatsioonijuhtude kohta uuringutes CANVAS ja CANVAS-R kinnitavad seda, et kanaglifloosiinravi võib suurendada alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsiooni riski;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee oli samuti arvamisel, et toimemehhanism, mis aitaks välja selgitada riskirühma kuuluvad patsiendid, on veel teadmata;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et praegu ei ole võimalik kindlaks teha amputatsiooniriski korral täheldatud erinevuste algpõhjust, mida saaks seostada üksnes kanaglifloosiini sisaldavate ravimitega ja mitte muude samasse klassi kuuluvate ravimitega;
- ühtlasi märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et dapaglifloosiini ja empaglifloosiini sisaldavate ravimite kliinilistest uuringutest ega turustamisjärgse järelevalve raames ei ole saadud nii palju andmeid amputatsioonide kohta kui kanaglifloosiini sisaldavate ravimite puhul või oli andmete kogumine nende juhtumite kohta teataval määral piiratud;
- seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kõnealune risk võib endast kujutada klassi toimet;

- kuna konkreetseid riskitegureid ei ole veel õnnestunud kindlaks teha, välja arvatud üldised riskitegurid, mis võisid amputatsioonivajadust soodustada, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee tagada patsientide teavitamise korrapärasest ennetavast jalahooldusest ja piisavast hüdratsioonist üldnõuannetena, et ennetada amputatsiooni;
- seetõttu oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et alajäsemete amputatsiooni risk tuleb lisada kõikide A lisa loetletud ravimite ravimiteabesse hoiatusega, et juhtida tervishoiutöötajate ja patsientide tähelepanu korrapärase ennetava jalahoolduse olulisusele; kanagliflosiini kohta esitatav hoiatus peab sisaldama teavet ka selle kohta, et amputatsioonieelsete tüsistuste korral tuleks kaaluda patsiendi ravi katkestamist; kanagliflosiini korral on alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonid samuti lisatud ravimiteabesse kõrvaltoimena;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis samuti, et amputatsioonijuhtude kohta tuleb koguda täiendavat teavet kliiniliste uuringute uuringulugude ja turustamisjärgsete järelkontrolliküsimustike abil, MedDRA eelistatud terminite ühtsete loendite kasutamisega amputatsioonieelsete tüsistuste kirjeldamiseks ning ulatuslike uuringute, sh südame-veresoonkonna tulemusnäitajate uuringute asjakohaste metaanalüüsidega. Kõiki riskijuhtimiskavasid tuleb vastavalt sellele ajakohastada, esitades muudatuse vähemalt ühe kuu jooksul alates Euroopa Komisjoni otsusest.

Seetõttu järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et A lisa nimetatud SGLT2 inhibiitoreid sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused ning riskijuhtimiskavas esitatakse täiendavad ravimiohutuse järelevalve meetmed.

Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta eespool nimetatud A lisa loetletud ravimite müügilubade tingimusi; ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud on ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel III lisa.

Inimravimite komitee arvamus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustus inimravimite komitee üldjärelduste ja soovitusel alustega.

Üldkokkuvõte

Seega leiab inimravimite komitee, et ravimite Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ja Synjardy kasulikkuse ja riski tasakaal jääb soodsaks, kui ravimiteabesse tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovitas inimravimite komitee muuta ravimite Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ja Synjardy müügilubade tingimusi.