

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Οι αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα.

Τον Μάρτιο του 2016, ο EMA ενημερώθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της καναγλιφλοζίνης σχετικά με μια περίπτωση διπλάσια αύξηση των ακρωτηριασμών κάτω άκρου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στην τρέχουσα μελέτη καρδιαγγειακών (ΚΑ) συμβάντων CANVAS με τη χορηγία του ΚΑΚ. Επιπλέον, μια ανάλυση της τρέχουσας μελέτης CANVAS-R νεφρικών καταληκτικών σημείων, στην οποία συμμετείχε πληθυσμός παρόμοιος με αυτόν της CANVAS, έδειξε αριθμητική ανισορροπία ως προς τα συμβάντα ακρωτηριασμού.

Επιπλέον των πληροφοριών που έλαβε ο EMA, η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (IDMC) για τις μελέτες CANVAS και CANVAS-R, η οποία έχει πρόσβαση σε όλα τα αποτυφλοποιημένα στοιχεία ΚΑ εκβάσεων και ασφάλειας, εισηγήθηκε τη συνέχιση της μελέτης, την ανάληψη δράσης για την ελαχιστοποίηση του εν λόγω πιθανού κινδύνου και την κατάλληλη ενημέρωση των συμμετεχόντων σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του Κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 στις 15 Απριλίου 2016, ενώ ζητήθηκε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση της σχέσης οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καναγλιφλοζίνη, προκειμένου να αξιολογήσει εάν πρόκειται για ζήτημα κατηγορίας και να εκδώσει σύσταση έως τις 31 Μαρτίου 2017 σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση των σχετικών αδειών κυκλοφορίας και το ενδεχόμενο λήψης προσωρινών μέτρων, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Μια άμεση ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC) κοινοποιήθηκε στις 2 Μαΐου 2016 προκειμένου να ενημερωθούν οι επαγγελματίες υγείας για το γεγονός ότι διαπιστώθηκε δύο φορές υψηλότερη επίπτωση ακρωτηριασμού κάτω άκρου (κυρίως του δακτύλου του ποδιού) σε μια κλινική δοκιμή με την καναγλιφλοζίνη. Επιπλέον, επισημάνθηκε η ανάγκη της παροχής συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της τακτικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών. Η ανακοίνωση καλούσε επίσης τους επαγγελματίες υγείας να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν συμβάντα τα οποία προηγούνται του ακρωτηριασμού.

Επιπλέον, η PRAC έκρινε ότι δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί μια επίδραση κατηγορίας, επειδή όλοι οι αναστολείς SGLT2 χαρακτηρίζονται από τον ίδιο μηχανισμό δράσης, επειδή ο πιθανός μηχανισμός που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού δεν είναι γνωστός και επειδή δεν είναι δυνατός επί του παρόντος ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας ειδικής για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη. Ως εκ τούτου, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αιτήθηκε στις 6 Ιουλίου 2016 την επέκταση της τρέχουσας διαδικασίας προκειμένου να περιλαμβάνει όλα τα εγκεκριμένα προϊόντα της κατηγορίας των αναστολέων SGLT2.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Αφού έλαβε υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα αυξανόμενα δεδομένα περί ακρωτηριασμού στις δοκιμές CANVAS και CANVAS-R επιβεβαιώνουν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου ακρωτηριασμού για την καναγλιφλοζίνη, καθώς και ότι η διαφορά που παρατηρείται με την καναγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά τον ακρωτηριασμό είναι απίθανο να είναι ένα τυχαίο εύρημα. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη το γεγονός ότι τα δεδομένα περί συμβάντων ακρωτηριασμού από κλινικές δοκιμές και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία για τα φάρμακα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη είτε δεν είναι διαθέσιμα

στον ίδιο βαθμό με αυτά για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη είτε διακρίνονται από ορισμένους περιορισμούς στη συλλογή τους.

Η PRAC διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι δεν είναι δυνατός επί του παρόντος ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας για τις παρατηρούμενες ανισορροπίες στον κίνδυνο ακρωτηριασμού που θα μπορούσαν να αποδοθούν ειδικά στα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη και όχι στα άλλα προϊόντα της κατηγορίας. Όλα τα φάρμακα της κατηγορίας χαρακτηρίζονται από τον ίδιο τρόπο δράσης και δεν υπάρχει επιβεβαιωμένος υποκείμενος μηχανισμός που να είναι ειδικός για την καναγλιφλοζίνη. Ο μηχανισμός δράσης που θα επέτρεπε τον προσδιορισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο παραμένει, συνεπώς, ασαφής.

Η PRAC επισήμανε ότι ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού έχει γίνει έως τώρα εμφανής με την καναγλιφλοζίνη, αλλά υπάρχει μια μεγάλης κλίμακας τρέχουσα μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων (DECLARE) για τη δαπαγλιφλοζίνη και μια ολοκληρωμένη μεγάλης κλίμακας μελέτη καρδιαγγειακών εκβάσεων για την εμπαγλιφλοζίνη (EMPA-REG) στην οποία τα συμβάντα ακρωτηριασμού δεν καταγράφονταν συστηματικά. Ως εκ τούτου, δεν είναι επί του παρόντος δυνατό να τεκμηριωθεί αν ο αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμού αποτελεί ή όχι επίδραση κατηγορίας.

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, εν όψει των ανωτέρω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προαναφερόμενων προϊόντων παραμένει θετική. Έκρινε, ωστόσο, ότι απαιτούνται αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντων όλων των εγκεκριμένων αναστολέων SGLT2 με την προσθήκη πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο ακρωτηριασμών κάτω άκρου, καθώς και πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που να αντικατοπτρίζονται στο ΣΔΚ. Η ολοκλήρωση των μελετών CANVAS και CANVAS-R, καθώς και των μελετών CREDENCE και DECLARE προγραμματίζεται το 2017 και το 2020, αντίστοιχα. Η τελική ανάλυση των εν λόγω μελετών, μετά την αποτυφλοποίηση, θα παράσχει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου των αναστολέων SGLT2, ιδιαίτερα όσον αφορά τον κίνδυνο ακρωτηριασμών κάτω άκρου.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για τα προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα Α·
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους αδειας κυκλοφορίας σχετικά με τον κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT2) για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2·
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον ακρωτηριασμό στις δοκιμές CANVAS και CANVAS-R επιβεβαιώνουν ότι η θεραπεία με καναγλιφλοζίνη μπορεί να συμβάλει σε αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού κάτω άκρου, κυρίως του δακτύλου του ποδιού·
- Η PRAC θεώρησε επίσης ότι ο μηχανισμός δράσης, που θα επέτρεπε τον προσδιορισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο, παραμένει ασαφής·
- Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι επί του παρόντος δεν είναι δυνατός ο προσδιορισμός μιας υποκείμενης αιτίας για τις παρατηρούμενες ανισορροπίες στον κίνδυνο ακρωτηριασμού που θα μπορούσαν να αποδοθούν ειδικά στα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη και όχι στα άλλα προϊόντα της κατηγορίας·

- Η PRAC επισήμανε ότι τα δεδομένα περί συμβάντων ακρωτηριασμού από κλινικές δοκιμές και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία για τα φάρμακα που περιέχουν δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη είτε δεν είναι διαθέσιμα στον ίδιο βαθμό με αυτά για τα φάρμακα που περιέχουν καναγλιφλοζίνη είτε διακρίνονται από ορισμένους περιορισμούς στη συλλογή τους για τα εν λόγω συμβάντα·
- Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι ο κίνδυνος μπορεί να αποτελεί μια πιθανή επίδραση κατηγορίας·
- Επειδή δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός ειδικών παραγόντων κινδύνου εκτός από τους γενικούς παράγοντες κινδύνου ακρωτηριασμού που συμβάλλουν δυνητικά στα συμβάντα, η PRAC εισηγήθηκε την παροχή συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με την τακτική προληπτική φροντίδα των ποδιών και τη διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης ως γενικό μέτρο πρόληψης του ακρωτηριασμού·
- Κατά συνέπεια, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι ο κίνδυνος ακρωτηριασμού κάτω άκρου θα πρέπει να περιλαμβάνεται στις πληροφορίες προϊόντος όλων των προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα Α, με μια προειδοποίηση που να επισημαίνει στους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς τη σημασία της τακτικής προληπτικής φροντίδας των ποδιών. Η προειδοποίηση για την καναγλιφλοζίνη περιλαμβάνει επίσης την πληροφορία ότι, στους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν συμβάντα που προηγούνται του ακρωτηριασμού, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας. Για την καναγλιφλοζίνη, οι ακρωτηριασμοί κάτω άκρου (κυρίως του δακτύλου του ποδιού) έχουν συμπεριληφθεί επίσης ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου, στις πληροφορίες προϊόντος·
- Η PRAC έκρινε επίσης ότι θα πρέπει να συλλέγονται πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τα συμβάντα ακρωτηριασμού μέσω κατάλληλων εντύπων αναφοράς περιστατικού (CRF) για κλινικές δοκιμές, ερωτηματολογίων παρακολούθησης για περιστατικά μετά την κυκλοφορία, χρήσης κοινού προτιμώμενου όρου (PT) MedDRA για τα συμβάντα που προηγούνται του ακρωτηριασμού και κατάλληλων μετααναλύσεων των δοκιμών μεγάλης κλίμακας που περιλαμβάνουν μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων. Όλα τα ΣΔΚ θα πρέπει να επικαιροποιηθούν ανάλογα μέσω κατάλληλης τροποποίησης ώστε να υποβληθούν το αργότερο έναν μήνα από την απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής·

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν αναστολέα SGLT2 και τα οποία παρατίθενται στο Παράρτημα Α παραμένει θετική, υπό τον όρο να προστεθούν στις πληροφορίες του προϊόντος οι εγκριθείσες αλλαγές και να αντικατοπτριστούν στο ΣΔΚ πρόσθετες ενέργειες φαρμακοεπαγρύπνησης.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγείται ότι επιβάλλεται η τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας των προαναφερθέντων προϊόντων που παρατίθενται στο Παράρτημα Α. Οι αντίστοιχες παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο Παράρτημα ΙΙΙ της σύστασης της PRAC.

Γνώμη της CHMP

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Γενικό πόρισμα

Συνεπώς, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance και Synjardy παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος που περιγράφηκαν παραπάνω.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα προϊόντα Invokana, Vokanamet, Forxiga, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance και Synjardy.