

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Nātrija glikozes kotransportvielas 2 (*SGLT2*) inhibitorus lieto vienlaikus ar diētu un fiziskām aktivitātēm pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu vai nu vienus pašus, vai kopā ar citiem pret diabēta līdzekļiem.

2016. gada martā kanagliflozīna reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) informēja Eiropas Zāļu aģentūru (*EMA*) par aptuveni divkārtīgu apakšējo ekstremitāšu amputācijas gadījumu skaitu pieaugumu ar kanagliflozīnu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo RAĪ sponsorētā un notiekošā kardiovaskulāro (CV) notikumu pētījumā *CANVAS*. Turklāt, notiekoša nieru pētījuma *CANVAS-R* analīze salīdzinājumā ar pētījumam *CANVAS* līdzīgu populāciju uzrādīja nevienlīdzīgu amputācijas gadījumu skaitu.

Turklāt atbilstīgi *EMA* saņemtajai informācijai pētījumu *CANVAS* un *CANVAS-R* Neatkarīgā datu uzraudzības komiteja (*Independent Data Monitoring Committee — IDMC*), kura var piekļūt visiem atslepenotajiem kardiovaskulāro notikumu rezultātiem un drošības datiem, ieteica turpināt pētījumu, veikt pasākumus šī potenciālā riska mazināšanai un atbilstīgi informēt dalībniekus par risku.

2016. gada 15. aprīlī Eiropas Komisija ierosināja procedūru atbilstīgi Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantam; Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) pieprasīja novērtēt ietekmi uz kanagliflozīnu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecību, novērtēt, vai šī situācija ir raksturojama kā šo zāļu grupas problēma, un līdz 2017. gada 31. martam sniegt ieteikumus par to, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, jāatliek vai jāatsauc un vai ir nepieciešami pagaidu pasākumi, lai nodrošinātu šo zāļu drošu un efektīvu lietošanu.

2016. gada 2. maijā tika izlaista informācija tieši veselības aprūpes speciālistiem (*Direct Healthcare Professional Communication — DHPC*) par to, ka klīniskajā pētījumā ar kanagliflozīnu tika novērots divreiz lielāks apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kājas pirksta) amputācijas gadījumu skaits; turklāt tika izcelta nepieciešamība informēt pacientus par regulāras profilaktiskas pēdu kopšanas nozīmīgumu. Šajā informācijā veselības aprūpes speciālistiem tika arī norādīts apsvērt terapijas pārtraukšanu pacientiem, kuriem attīstās pazīmes, kas norāda uz vēlāk nepieciešamu amputāciju.

Turklāt *PRAC* uzskatīja, ka nevar izslēgt iespēju, ka šī iedarbība raksturīga visai zāļu grupai, jo visiem *SGLT2* inhibitoriem ir viens darbības mehānisms, nav zināms potenciālais mehānisms, kas rada paaugstinātu amputācijas risku, un šobrīd nav iespējams noteikt tikai kanagliflozīnu saturošām zālēm raksturīgu pamatcēloni. Rezultātā 2016. gada 6. jūlijā EK pieprasīja pagarināt pašreizējo procedūru, lai iekļautu visas *SGLT2* inhibitoru grupas reģistrētās zāles.

Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas veiktā zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Apsverot visus pieejamos datus, *PRAC* uzskatīja, ka pieaugošā statistika par amputācijas gadījumiem pētījumos *CANVAS* un *CANVAS-R* apstiprina paaugstināto amputācijas risku kanagliflozīnam; maz ticams, ka atšķirības starp amputācijas risku kanagliflozīnam salīdzinājumā ar placebo ir nejauša sakritība. *PRAC* arī uzskatīja, ka dati par amputācijas gadījumiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pārraudzības dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošām zālēm nav pieejami tādā apjomā kā kanagliflozīnu saturošām zālēm vai bija daži ierobežojumi datu apkopošanas procesā.

PRAC arī uzskatīja, ka šobrīd nav iespējams noteikt novērotā nevienlīdzīgā amputācijas riska gadījumu skaita pamatcēloni, kas būtu īpaši attiecināms uz kanagliflozīnu saturošām zālēm un nevis citām tās pašas grupas zālēm. Šīs grupas zālēm ir viens darbības mehānisms, un nav noteikts mehānisms, kas būtu raksturīgs tieši kanagliflozīnam. Tāpēc joprojām nav skaidrs darbības mehānisms, kas ļautu izprast, kuri pacienti ir riska grupā.

PRAC norādīja, ka paaugstinātais amputācijas risks līdz šim ir novērots tikai kanagliflozīnam, bet viens liels kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījums (*DECLARE*) joprojām notiek dapagliflozīnam, un amputācijas gadījumi netika sistemātiski noteikti pabeigtajā lielajā kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījumā, kas veikts empagliflozīnam (*EMPA-REG*). Tādējādi šobrīd nav iespējams noteikt, vai paaugstinātais amputācijas risks ir raksturīgs visai šai zāļu grupai.

Tāpēc, apsverot visus iesniegtos datus atbilstīgi iepriekš norādītajam, *PRAC* secināja, ka iepriekš minēto zāļu ieguvumu un riska attiecība saglabājas pozitīva, bet uzskatīja, ka ir pamatotas izmaiņas zāļu aprakstā visiem apstiprinātajiem SGLT2 inhibitoriem, pievienojot informāciju par apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku, kā arī riska pārvaldības plānā ir jāatspoguļo papildu farmakovigilances darbības. Pētījumus *CANVAS* un *CANVAS-R* un pētījumus *CREDENCE* un *DECLARE* plānots pabeigt attiecīgi 2017. gadā un 2020. gadā. Šo pētījumu gala analīze pēc atslepenošanas nodrošinās turpmāku informāciju par SGLT2 inhibitoru ieguvumu/risku, it īpaši apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru A pielikumā minētajām zālēm;
- *PRAC* pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto datu kopumu attiecībā uz apakšējo ekstremitāšu amputācijas risku pacientiem, kuriem ārstēts 2. tipa cukura diabēts ar nātrija glikozes kotransportvielas 2 (*SGLT2*) inhibitoriem;
- *PRAC* uzskatīja, ka pētījumos *CANVAS* un *CANVAS-R* iegūtie dati par amputāciju apstiprina, ka terapija ar kanagliflozīnu var radīt paaugstinātu apakšējo ekstremitāšu, it īpaši kājas pirksta, amputācijas risku;
- tāpat *PRAC* uzskatīja, ka joprojām nav skaidrs darbības mehānisms, kas ļautu izprast, kuri pacienti ir pakļauti šim riskam;
- *PRAC* uzskatīja, ka šobrīd nav iespējams noteikt novērotā nevienlīdzīgā amputācijas riska gadījumu skaita pamatcēloni, kas būtu īpaši attiecināms uz kanagliflozīnu saturošām zālēm un neattiektos uz citām tās pašas grupas zālēm;
- *PRAC* norādīja, ka dati par amputācijas gadījumiem no klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas pārraudzības dapagliflozīnu un empagliflozīnu saturošām zālēm nav pieejami tādā apjomā kā kanagliflozīnu saturošām zālēm vai bija daži ierobežojumi datu apkopošanas procesā.
- tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka risks var būt saistīts ar iespējamo šīs grupas zāļu iedarbību;
- tā kā nav nosakāmi specifiski riska faktori, izņemot vispārīgus amputācijas riska faktorus, kas ir iespējami attiecināmi uz konkrētajiem gadījumiem, *PRAC* ieteica informēt pacientus regulāri veikt profilaktisku pēdu kopšanu un uzturēt atbilstošu hidratāciju kā galveno nosacījumu amputācijas novēršanai;
- tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka visām A pielikumā minētajām zālēm zāļu aprakstā ir jāiekļauj apakšējo ekstremitāšu amputācijas risks, kā arī brīdinājums veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem par regulāras profilaktiskas pēdu kopšanas nozīmīgumu. Kanagliflozīna brīdinājumā ir ietverta arī informācija, ka pacientiem, kuriem attīstās pazīmes, kas norāda uz vēlāk nepieciešamu amputāciju, var sniegt ieteikumu apsvērt terapijas pārtraukšanu. Kanagliflozīna

zāļu aprakstā kā blakusparādība tika iekļauta apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kājas pirksta) amputācija.

- *PRAC* arī uzskatīja, ka papildinformācija par amputācijas gadījumiem ir jāapkopo, izmantojot atbilstošas datu reģistrācijas veidlapas klīniskajiem pētījumiem, apsekošanas anketas par pēcreģistrācijas gadījumiem, bieži lietoto *MedDRA* vēlamo terminu sarakstus pazīmēm, kas liecina par vēlāk nepieciešamu amputāciju, kā arī atbilstošas lielu pētījumu, tostarp kardiovaskulāro notikumu iznākumu pētījumu, metanalīzes. Visi riska pārvaldības plāni ir atbilstīgi jāatjauno, veicot atbilstošas izmaiņas, kas jāiesniedz ne vēlāk kā vienu mēnesi pēc Eiropas Komisijas lēmuma;

tādēļ *PRAC* secināja, ka A pielikumā minēto *SGLT2* inhibitoru saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ja tiek veikti apstiprinātie grozījumi zāļu aprakstā un papildu farmakovigilances darbības tiek atspoguļotas riska pārvaldības plānā.

Tādēļ *PRAC* iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas visām iepriekš minētajām, A pielikumā iekļautajām zālēm, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot *PRAC* ieteikuma III pielikumā.

***CHMP* atzinums**

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

Vispārējais secinājums

Rezultātā *CHMP* uzskata, ka *Invokana*, *Vokanamet*, *Forxige*, *Edistride*, *Xigduo*, *Ebymect*, *Jardiance* un *Synjardy* ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ja zāļu aprakstā veic iepriekš minētās izmaiņas.

Tādēļ *CHMP* iesaka veikt izmaiņas zāļu *Invokana*, *Vokanamet*, *Forxige*, *Edistride*, *Xigduo*, *Ebymect*, *Jardiance* un *Synjardy* reģistrācijas apliecības noteikumos.