

Vedlegg IV

Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2)-hemmere brukes sammen med kosthold og trening hos pasienter med type 2 diabetes, enten alene eller i kombinasjon med andre legemidler mot diabetes.

I mars 2016 ble EMA informert av innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) av canagliflozin om en ca. 2 ganger økning i amputasjoner av underekstremitet hos canagliflozin-behandlede personer, sammenlignet med placebo i den MAH-sponsede pågående vaskulære (CV) hendelsesstudien CANVAS. I tillegg viste en analyse av den pågående nyrestudien CANVAS-R, som har en lignende befolkning som CANVAS, en numerisk ubalanse med hensyn til amputasjonshendelser.

Videre, til informasjonen mottatt av EMA, den uavhengige komiteen for dataovervåking (Independent Data Monitoring Committee - IDMC) for studiene CANVAS og CANVAS-R, som har tilgang til alle ikke-blindstudiers CV-resultater og sikkerhetsdata, anbefalte at studien skulle fortsette, at tiltak for å redusere den potensielle risikoen burde tas og at deltakerne skulle bli informert tilstrekkelig om denne risikoen.

EU-kommisjonen (EC) innledet en prosedyre i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 den 15 april 2016; PRAC ble bedt om å vurdere virkningen på nytte-risiko-forholdet av legemidler som inneholder canagliflozin, vurdere om dette er et klasseproblem og til å utstede en anbefaling innen 31. mars 2017 om de relevante markedsføringstillatelsene bør opprettholdes, endres eller suspenderes og om midlertidige tiltak er nødvendige for å sikre trygg og effektiv bruk av disse legemidlene.

En direkte kommunikasjon med helsepersonell (Direct Healthcare Professional Communication -DHPC) ble sendt den 2. mai 2016, for å informere helsepersonell om at en to ganger høyere forekomst av amputering av underekstremitet (primært av tå) hadde blitt observert i en klinisk studie med canagliflozin. I tillegg ble behovet for å informere pasientene om viktigheten av rutineforebyggende fotpleie uthevet. Kommunikasjonen ba også helsepersonell om å vurdere stans i behandlingen hos pasienter som utvikler foregående amputasjonshendelser.

PRAC vurderte videre at en klasse-effekt ikke kunne utelukkes da alle SGLT2-hemmere har samme virkningsmekanisme, den potensielle mekanismen som fører til økt amputasjonsrisiko ikke er kjent, og da en underliggende årsak som er spesifikk for legemidler som bare inneholder canagliflozin, for tiden ikke kan identifiseres. Følgelig anmodet EF den 6. juli 2016 om å utvide den nåværende fremgangsmåten til å omfatte alle godkjente produkter i klassen SGLT2-hemmere.

Generell oppsummering av den vitenskapelige evalueringen utført av PRAC

Etter å ha vurdert alle tilgjengelige data, var PRAC av den oppfatning at den økende informasjonen om amputasjon i studien CANVAS og CANVAS-R bekrefter at canagliflozin medfører en økt risiko for amputasjon; det er usannsynlig at forskjellen i risiko for amputasjon i forhold til canagliflozin, sammenlignet med placebo, er et tilfeldig funn. PRAC vurderte også at data om hendelser med amputasjon fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av dapagliflozin og legemidler som inneholder empagliflozin, enten ikke er tilgjengelige i samme grad som for legemidler som inneholder canagliflozin, eller at datainnsamlingen var begrenset.

PRAC var også av den oppfatning at det for tiden ikke er mulig å identifisere en underliggende årsak til de observerte ubalansene i risiko for amputasjon som spesielt kan tilskrives legemidler som inneholder canagliflozin og ikke til de andre produktene i klassen. Alle stoffene i klassen har samme virkningsmekanisme og det finnes ingen bekreftet underliggende mekanisme som er spesifikk for canagliflozin. Virkningsmekanismen som ville gi forståelse om hvilke pasienter som er i faresonen, er derfor fremdeles uklar.

PRAC bemerket at økt risiko for amputasjon så langt bare er blitt tydelig med canagliflozin; men en omfattende vaskulær endepunktstudie (DECLARE) pågår fremdeles for dapagliflozin, og hendelser med amputasjon er ikke blitt systematisk fanget opp innenfor den ferdige, omfattende vaskulære endepunktstudien med empagliflozin (EMPA-REG). Derfor er det for tiden ikke mulig å fastslå om den økte risikoen for amputasjon er en klasse-effekt eller ei.

Etter å ha vurdert alle de innsendte data, konkluderte derfor PRAC med at nytte-risiko-forholdet mellom de oppførte produktene fortsatt er positiv, men mente at endringer i produktinformasjonen er berettiget, med ytterligere informasjon om risiko for amputasjon av underekstremitet for alle godkjente SGLT2-hemmere, i tillegg til ytterligere aktiviteter med farmakologisk overvåking som skal reflekteres i RMP. CANVAS og CANVAS-R studiene samt CREDENCE og DECLARE-studiene er planlagt ferdige i henholdsvis 2017 og 2020. Den endelige analysen av disse studiene, etter blind-oppheving, vil gi ytterligere informasjon om nytte/risiko av SGLT2-hemmere, spesielt om risiko for amputasjon av underekstremitet.

Begrunnelse for PRACs anbefaling

Ut fra følgende betraktninger:

- PRAC vurderte fremgangsmåten i henhold til artikkel 20 i forordningen (EF) nr. 726/2004 for produktene som er oppført i vedlegg A;
- PRAC gikk gjennom alle dataene innsendt av innehaverne av markedsføringstillatelsen i forhold til risikoen for amputasjon av underekstremitet hos pasienter som er blitt behandlet med natrium-glukose co-transportør 2 (SGLT2)-hemmere for type 2 diabetes mellitus;
- PRAC vurderte at de tilgjengelige dataene om amputasjon i studiene CANVAS og CANVAS-R bekrefter at behandlingen med canagliflozin kan bidra til en økt risiko for amputasjon av underekstremitet, hovedsakelig av tå;
- PRAC var også av den oppfatning at en virkningsmekanisme som vil gi forståelse for hvilke pasienter som er i faresonen, fremdeles er uklar.
- PRAC mente at det for tiden ikke er mulig å identifisere en underliggende årsak til de observerte ubalansene i risiko for amputasjon som spesielt kan tilskrives legemidler som inneholder canagliflozin, og ikke til de andre produktene i klassen;
- PRAC bemerket at data om hendelser med amputasjon fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring av dapagliflozin og legemidler som inneholder empagliflozin, enten ikke er tilgjengelige i samme grad som for legemidler som inneholder canagliflozin, eller at datainnsamlingen av disse hendelsene var begrenset;
- PRAC vurderte derfor at risikoen kan utgjøre en mulig klasseeffekt;
- Da ingen spesifikke risikofaktorer kunne identifiseres bortsett fra en generell risiko for amputasjon som kunne bidra til hendelsene, anbefalte PRAC at pasientene bør informeres om rutine-forebyggende fotpleie og opprettholdelse av tilstrekkelig hydrering som et generelt råd for å forebygge amputasjon;
- PRAC var derfor av den oppfatning at risikoen for amputasjon av underekstremitet må inkluderes i produktinformasjonen for alle produkter som er oppført i vedlegg A, med en uthevet advarsel til helsepersonell og pasienter om betydningen av rutine-forebyggende fotpleie. Advarselen for canagliflozin inkluderer også informasjon om at for pasienter som

utvikler foregående amputasjonshendelser, kan det vurderes å avslutte behandlingen. For canagliflozin er amputasjon av underekstremitet (hovedsaklig av tå) også inkludert som en bivirkning i preparatomtalen;

- PRAC vurderte også at ytterligere informasjon om amputasjonshendelser bør samles gjennom hensiktsmessige saksrapportskjemaer (CRF) for kliniske studier, bruk av felles MedDRA termlister (PT) for amputasjonsforestående hendelser, samt hensiktsmessige meta-analyser av store studier, inkludert vaskulære endepunktstudier. All RMP må oppdateres tilsvarende via en hensiktsmessig endring som skal sendes senest én måned før EU-kommisjonens avgjørelse;

Som en konsekvens konkluderte PRAC med at nytte-risiko-forholdet av produkter som inneholder SGLT2-hemmeren som er identifisert i vedlegg A, fortsatt er fordelaktig, med forbehold om at de avtalte endringene på produktinformasjonen og de ekstra aktivitetene med farmakologisk overvåking reflekteres i RMP.

PRAC anbefalte derfor at endringen i vilkårene for markedsføringstillatelsen for de ovennevnte produktene nevnt i vedlegg A, der de relevante delene av preparatomtalen og pakningsvedlegget er fastsatt i vedlegg III i PRACs anbefalinger, var berettiget.

CHMPs vurdering

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, sier CHMP seg enig med PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Samlet konklusjon

CHMP beslutter følgelig at nytte-risiko-forholdet for Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy fortsatt er fordelaktig, forutsatt at de ovennevnte endringene i produktinformasjonen gjennomføres.

CHMP anbefaler derfor endring i vilkårene for markedsføringstillatelse for Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.