

Aneks IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) są stosowane łącznie z dietą i aktywnością fizyczną u pacjentów z cukrzycą typu 2, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

W marcu 2016 r. posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (MAH) kanagliflozyny poinformował EMA o około dwukrotnym wzroście przypadków amputacji kończyny dolnej u pacjentów leczonych kanagliflozyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, stwierdzonym podczas prowadzonego obecnie i sponsorowanego przez posiadacza pozwolenia badania dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych CANVAS. Ponadto analiza trwającego badania CANVAS-R obejmującego nerki, z udziałem podobnej liczby pacjentów jak w przypadku badania CANVAS, wykazała brak równowagi w odniesieniu do liczby przypadków amputacji.

Obok informacji otrzymanych przez EMA Niezależna Komisja ds. Monitorowania Danych (IDMC) dotyczących badań CANVAS i CANVAS-R, która ma dostęp do wszystkich danych dotyczących badań prowadzonych na zasadach próby otwartej i danych dotyczących bezpieczeństwa, zaleciła kontynuowanie badania, podjęcie działań mających na celu minimalizację potencjalnego ryzyka amputacji oraz odpowiednie informowanie pacjentów o tym ryzyku.

Komisja Europejska (KE) wszczęła procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z dnia 15 kwietnia 2016 r.; zwrócono się do Komitetu PRAC o ocenę wpływu produktów leczniczych zawierających kanagliflozynę na stosunek korzyści do ryzyka, o ocenę, czy jest to kwestia efektu klasy, oraz o wydanie do dnia 31 marca 2017 r. zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione, oraz czy dla zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania tych produktów konieczne są środki tymczasowe.

Bezpośredni komunikat adresowany do personelu medycznego rozprowadzono w dniu 2 maja 2016 r. w celu poinformowania personelu, że w trakcie badania klinicznego z zastosowaniem kanagliflozyny zaobserwowano dwukrotnie większą liczbę przypadków amputacji kończyny dolnej (przede wszystkim palca u nogi); podkreślono ponadto potrzebę udzielania pacjentom porad na temat znaczenia rutynowej profilaktycznej dbałości o stopy. W komunikacie poproszono także personel medyczny o rozważenie zaprzestania leczenia pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację.

Ponadto PRAC uznał, że nie można wykluczyć efektu klasy, gdyż wszystkie inhibitory SGLT2 charakteryzują się takim samym mechanizmem działania, potencjalny mechanizm prowadzący do podwyższenia ryzyka amputacji pozostaje nieznanym, a określenie specyficznej przyczyny tylko w odniesieniu do leków zawierających kanagliflozynę nie jest w tej chwili możliwe. W związku z tym w dniu 6 lipca 2016 r. KE zwróciła się z wnioskiem o rozszerzenie obecnej procedury w celu włączenia wszystkich zatwierdzonych produktów z klasy inhibitorów SGLT2.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Po rozważeniu wszystkich dostępnych danych PRAC stwierdził, że wzrastająca ilość danych dotyczących amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R potwierdza zwiększone ryzyko amputacji w przypadku stosowania kanagliflozyny; jest nieprawdopodobne, by różnica w zakresie ryzyka amputacji obserwowana w przypadku kanagliflozyny w porównaniu z placebo była kwestią przypadku. PRAC uznał także, że dane dotyczące przypadków amputacji, zgromadzone w wyniku badań klinicznych i nadzoru po wprowadzeniu do obrotu leków zawierających dapagliflozynę i empagliflozynę, nie są dostępne w takim samym stopniu jak dla leków zawierających kanagliflozynę, lub w ich przypadku miały miejsce pewne ograniczenia w gromadzeniu danych.

PRAC stwierdził ponadto, że obecnie nie jest możliwe określenie przyczyny zaobserwowanych przypadków nierównowagi w odniesieniu do ryzyka amputacji, którą można byłoby przypisać lekom zawierającym kanagliflozynę, a nie innym produktom tej klasy. Wszystkie leki należące do tej samej klasy charakteryzują się takim samym trybem działania i nie ma potwierzonego mechanizmu stanowiącego przyczynę specyficzną dla kanagliflozyny. Zatem mechanizm działania, który umożliwiłby ustalenie, którzy pacjenci są zagrożeni, nadal pozostaje niejasny.

PRAC zauważył, że jak dotąd podwyższone ryzyko amputacji stało się widoczne tylko w przypadku kanagliflozyny, ale ciągle trwa jedno duże badanie oceniające wpływ dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy (DECLARE), a w ramach zakończonego analogicznego dużego badania oceniającego wpływ empagliflozyny (EMPA-REG) na ten układ nie gromadzono w sposób systematyczny danych dotyczących przypadków amputacji. W związku z tym obecnie nie można ustalić, czy podwyższone ryzyko amputacji stanowi efekt klasy, czy też nie.

Z tego powodu, po rozważeniu wszystkich przedłożonych danych i w świetle powyższych argumentów, PRAC stwierdził, że w przypadku wyżej wymienionych produktów stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny, ale uznał za uzasadnione wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych dotyczących wszystkich zatwierdzonych inhibitorów SGLT2, obejmujących dodanie informacji na temat ryzyka amputacji kończyny dolnej, a także odzwierciedlenie w planie zarządzania ryzykiem dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Termin planowanego zakończenia badań CANVAS i CANVAS-R oraz badań CREDENCE i DECLARE przypada odpowiednio w 2017 i 2020 r. Końcowa analiza tych badań, po ujawnieniu, dostarczy dalszych informacji na temat stosunku korzyści do ryzyka w przypadku inhibitorów SGLT2, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka amputacji kończyny dolnych.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, że:

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w odniesieniu do produktów wymienionych w aneksie A;
- PRAC dokonał przeglądu całości danych przedłożonych przez posiadaczy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dotyczących ryzyka amputacji kończyn dolnych u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2);
- PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące amputacji w badaniach CANVAS i CANVAS-R potwierdzają, iż leczenie kanagliflozyną może przyczynić się do podwyższenia ryzyka amputacji kończyny dolnej, przede wszystkim palca u nogi;
- PRAC wyraził także opinię, że mechanizm działania, który umożliwiłby ustalenie, którzy pacjenci są zagrożeni, nadal jest niejasny;
- PRAC stwierdził, że obecnie nie jest możliwe określenie przyczyny zaobserwowanej nierównowagi w odniesieniu do ryzyka amputacji, którą można byłoby przypisać lekom zawierającym kanagliflozynę, a nie innym produktom należącym do tej klasy;
- PRAC zauważył, że dane dotyczące przypadków amputacji, zgromadzone w wyniku badań klinicznych oraz nadzoru po wprowadzeniu do obrotu leków zawierających dapagliflozynę i empagliflozynę, nie są dostępne w takim samym stopniu jak w przypadku leków zawierających kanagliflozynę lub wystąpiły pewne ograniczenia w gromadzeniu danych na temat tych przypadków;

- w związku z tym PRAC uznał, że ryzyko może ewentualnie stanowić efekt klasy;
- ponieważ nie można określić specyficznych czynników ryzyka, PRAC zalecił, by oprócz ogólnych czynników ryzyka amputacji potencjalnie przyczyniających się do tych przypadków, pacjentów informowano o znaczeniu rutynowej profilaktycznej dbałości o stopy i utrzymaniu odpowiedniego stopnia nawilżenia w ramach ogólnej porady mającej na celu zapobieganie amputacji;
- PRAC wyraził więc opinię, że ryzyko amputacji kończyny dolnej należy włączyć do druków informacyjnych dotyczących wszystkich produktów wymienionych w aneksie A oraz skierować do personelu medycznego i pacjentów ostrzeżenie z podkreśleniem znaczenia rutynowej profilaktycznej dbałości o stopy. W przypadku kanagliflozyny ostrzeżenie powinno także zawierać informację, że u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, można rozważyć zaprzestanie leczenia. W drukach informacyjnych dotyczących kanagliflozyny uwzględniono także amputację kończyny dolnej (przede wszystkim palca u nogi) jako niepożądane działanie leku;
- PRAC uznał także, że dodatkowe informacje dotyczące przypadków amputacji należy gromadzić, korzystając z odpowiednich kart obserwacji klinicznej w przypadku badań klinicznych, kwestionariuszy uzupełniających w odniesieniu do przypadków obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, wykazów terminów powszechnie zalecanych przez MedDRA w odniesieniu do zdarzeń poprzedzających amputację oraz odpowiednich metaanaliz dużych badań, w tym badań oceniających wpływ produktu na układ sercowo-naczyniowy. Wszystkie plany zarządzania ryzykiem należy odpowiednio zaktualizować przez wprowadzenie właściwej zmiany i przedłożyć w terminie jednego miesiąca od daty decyzji Komisji Europejskiej.

Z tego powodu PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka przy stosowaniu produktów zawierających inhibitory SGLT2, określonych w aneksie A, pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych i podjęcia dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, znajdujących odzwierciedlenie w planie zarządzania ryzykiem.

W związku z tym PRAC zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wyżej wymienionych produktów, o których mowa w aneksie A, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie III do zalecenia PRAC.

Opinia CHMP

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

Wnioski ogólne

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy pozostaje korzystny, z zastrzeżeniem wprowadzenia do druków informacyjnych poprawek, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy.