

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Natriumglucose-cotransporter-2-remmers (SGLT2-remmers) worden gebruikt in combinatie met een dieet en lichaamsbeweging bij patiënten met diabetes type 2, ofwel alleen ofwel in combinatie met andere diabetesmiddelen.

In maart 2016 werd het EMA door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van canagliflozine in kennis gesteld van een ongeveer tweevoudige toename van het aantal amputaties van de onderste ledematen bij patiënten die met canagliflozine werden behandeld ten opzichte van placebo in het door de vergunninghouder gesponsorde lopende CANVAS-onderzoek naar cardiovasculaire voorvallen. Daarnaast wees een analyse van het lopende nieronderzoek CANVAS-R bij een populatie die vergelijkbaar was met die van CANVAS, op een numerieke disbalans met betrekking tot amputatievoorvallen.

Naar aanleiding van de door het EMA ontvangen informatie deed de onafhankelijke datamonitoringcommissie voor CANVAS en CANVAS-R, die toegang heeft tot alle ongeblindeerde cardiovasculair uitkomsten en veiligheidsgegevens, de aanbeveling om het onderzoek voort te zetten, maatregelen te nemen om dit potentiële risico tot een minimum te beperken en deelnemers goed over dit risico te informeren.

De Europese Commissie (EC) zette op 15 april 2016 een procedure in gang krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004. Het PRAC werd verzocht het effect van de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die canagliflozine bevatten te beoordelen, na te gaan of er sprake is van een klasse-effect en uiterlijk 31 maart 2017 een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante handelsvergunningen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken en of voorlopige maatregelen nodig zijn om een veilig en doeltreffend gebruik van deze geneesmiddelen te waarborgen.

Op 2 mei 2016 werd een rechtstreeks schrijven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg verspreid om professionele zorgverleners erop te wijzen dat een tweemaal zo hoge incidentie van amputaties van de onderste ledematen (vooral van tenen) was waargenomen in een klinisch onderzoek met canagliflozine. Bovendien werd benadrukt dat patiënten moet worden gewezen op het belang van preventieve standaardvoetverzorging. In het schrijven werd professionele zorgverleners ook gevraagd te overwegen de behandeling stop te zetten bij patiënten bij wie voorvallen voorafgaand aan amputatie optreden.

Verder was het PRAC van oordeel dat een klasse-effect niet kon worden uitgesloten, aangezien alle SGLT2-remmers hetzelfde werkingsmechanisme hebben, aangezien het mechanisme dat mogelijk tot een verhoogd risico op amputatie leidt niet bekend is en aangezien op dit moment geen onderliggende oorzaak specifiek voor canagliflozine-bevattende geneesmiddelen kan worden vastgesteld. Daarom heeft de EC op 6 juli 2016 een verzoek gedaan om alle goedgekeurde producten van de klasse van SGLT2-remmers in de huidige procedure op te nemen.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Na bestudering van alle beschikbare gegevens was het PRAC van mening dat de toenemende hoeveelheid gegevens over amputatie in CANVAS en CANVAS-R een verhoogd risico op amputatie voor canagliflozine bevestigt; het is onwaarschijnlijk dat het verschil in amputatierisico dat bij canagliflozine wordt waargenomen ten opzichte van placebo aan toeval kan worden toegeschreven. Het PRAC was ook van oordeel dat gegevens over amputatievoorvallen afkomstig van klinische onderzoeken en post-marketing surveillance voor dapagliflozine- en empagliflozine-bevattende geneesmiddelen niet in

dezelfde mate beschikbaar zijn als voor canagliflozine-bevattende geneesmiddelen of dat er sprake was van enkele beperkingen met betrekking tot het verzamelen van gegevens.

Het PRAC was ook van mening dat het momenteel niet mogelijk is een onderliggende oorzaak voor de waargenomen disbalans in het amputatierisico vast te stellen die specifiek toe te schrijven is aan canagliflozine-bevattende geneesmiddelen en niet aan de andere geneesmiddelen van de klasse. Alle middelen van de klasse hebben hetzelfde werkingsmechanisme en er is geen bevestigd onderliggend mechanisme specifiek voor canagliflozine. Het werkingsmechanisme op basis waarvan zou kunnen worden ingeschat welke patiënten een risico lopen, is derhalve nog onduidelijk.

Het PRAC merkte op dat een verhoogd risico op amputatie tot nu toe alleen bij canagliflozine werd waargenomen, maar dat er nog één groot onderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten voor dapagliflozine loopt (DECLARE) en dat amputatievoorvallen niet systematisch werden geregistreerd in het voltooide grote onderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten dat werd uitgevoerd met empagliflozine (EMPA-REG). Derhalve is het momenteel niet mogelijk vast te stellen of het verhoogde amputatierisico wel of geen klasse-effect is.

Gezien het bovenstaande concludeerde het PRAC na beoordeling van alle ingediende gegevens derhalve dat de baten-risicoverhouding van de bovengenoemde producten positief blijft, maar was het van oordeel dat wijzigingen in de productinformatie van alle goedgekeurde SGLT2-remmers in de vorm van aanvullende informatie over het risico op amputaties van de onderste ledematen, alsook in het risicobeheerplan op te nemen aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten gerechtvaardigd zijn. De afronding van de CANVAS- en CANVAS-R-onderzoeken en de CREDENCE- en DECLARE-onderzoeken is gepland voor respectievelijk 2017 en 2020. De definitieve analyse van deze onderzoeken zal, na opheffing van de blindering, verdere informatie opleveren over baten/risico's van SGLT2-remmers, met name met betrekking tot het risico op amputaties van de onderste ledematen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor de in bijlage A vermelde producten in acht genomen;
- het PRAC heeft alle door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld met het oog op het risico op amputatie van de onderste ledematen bij patiënten die worden behandeld met natriumglucose-cotransporter-2-remmers (SGLT2-remmers) voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus;
- het PRAC was van oordeel dat de beschikbare gegevens over amputatie in de onderzoeken CANVAS en CANVAS-R bevestigen dat de behandeling met canagliflozine kan bijdragen tot een verhoogd risico op amputaties van de onderste ledematen, vooral van tenen;
- het PRAC was ook van mening dat het werkingsmechanisme op basis waarvan kan worden ingeschat welke patiënten een risico lopen, nog onduidelijk is;
- het PRAC was van mening dat het momenteel niet mogelijk is een onderliggende oorzaak voor de waargenomen disbalans in het amputatierisico vast te stellen die specifiek toe te schrijven is aan canagliflozine-bevattende geneesmiddelen en niet aan de andere geneesmiddelen van de klasse;
- het PRAC merkte op dat gegevens over amputatievoorvallen afkomstig van klinische onderzoeken en post-marketing surveillance voor dapagliflozine- en empagliflozine-bevattende

geneesmiddelen niet in dezelfde mate beschikbaar zijn als voor canagliflozine-bevattende geneesmiddelen of dat er sprake was van enkele beperkingen met betrekking tot het verzamelen van gegevens over deze voorvallen;

- het PRAC was derhalve van oordeel dat het risico mogelijk een klasse-effect is;
- omdat er, afgezien van algemene risicofactoren met betrekking tot amputatie die mogelijk bijdragen aan de voorvallen, geen specifieke risicofactoren konden worden vastgesteld, deed het PRAC de aanbeveling om patiënten te wijzen op het belang van preventieve standaardvoetverzorging en adequate hydratatie als een algemeen advies voor de preventie van amputatie;
- het PRAC was derhalve van mening dat het risico op amputatie van de onderste ledematen moet worden opgenomen in de productinformatie van alle in bijlage A vermelde producten, met een waarschuwing waarin professionele zorgverleners en patiënten wordt gewezen op het belang van preventieve standaardvoetverzorging; de waarschuwing voor canagliflozine bevat ook de informatie dat, bij patiënten bij wie voorvallen voorafgaand aan amputatie optreden, kan worden overwogen de behandeling stop te zetten; voor canagliflozine zijn amputaties van de onderste ledematen (vooral van tenen) ook als bijwerking opgenomen in de productinformatie;
- het PRAC was ook van oordeel dat aanvullende informatie over amputatievoorvallen moet worden verzameld door middel van passende case report forms (CRF's) voor klinisch onderzoek, vervolgvragenlijsten voor gevallen na het in de handel brengen, gemeenschappelijke lijsten met voorkeustermen (PT) van MedDRA voor voorvallen voorafgaand aan amputatie en passende meta-analyses van grote onderzoeken waaronder onderzoeken naar cardiovasculaire uitkomsten; alle risicobeheerplannen moeten dienovereenkomstig worden gewijzigd door middel van een daartoe passende wijzigingsaanvraag die uiterlijk één maand na het besluit van de Europese Commissie moet worden ingediend;

concludeerde het PRAC dientengevolge dat de baten-risicoverhouding van de in bijlage A genoemde producten die SGLT2-remmers bevatten gunstig blijft, met inachtneming van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en in het risicobeheerplan op te nemen aanvullende geneesmiddelenbewakingsactiviteiten.

Het PRAC was daarom van oordeel dat de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van de bovengenoemde geneesmiddelen die in bijlage A worden vermeld, waarvoor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III van de aanbeveling van het PRAC, gerechtvaardigd was.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algemene conclusie

Als gevolg hiervan concludeert het CHMP dat de baten-risicoverhouding van Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance en Synjardy gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance en Synjardy.