

**Příloha IV**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2) se používají spolu s dietou a cvičením u pacientů s diabetem 2. typu, a to samostatně nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky.

V březnu 2016 držitel rozhodnutí o registraci informoval agenturu EMA, že během probíhající studie kardiovaskulárních (KV) příhod s názvem CANVAS sponzorované držitelem rozhodnutí o registraci bylo zjištěno, že ve srovnání s placebem byl u pacientů užívajících kanagliflozin zaznamenán přibližně dvojnásobný nárůst amputací dolních končetin. Navíc z analýzy probíhající studie ledvinných funkcí CANVAS-R zahrnující podobnou populaci jako studie CANVAS vyplývá číselný nepoměr s ohledem na amputace.

V návaznosti na údaje předložené agentuře EMA nezávislý výbor pro sledování dat (IDMC) pro studie CANVAS a CANVAS-R, který má přístup ke všem odslepeným údajům o kardiovaskulárních výsledcích a bezpečnosti, doporučil, aby studie pokračovala, aby bylo přijato opatření k minimalizaci možného rizika a aby byli účastníci studie o tomto riziku adekvátně informováni.

Evropská komise (EK) dne 15. dubna 2016 zahájila postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004. Výbor PRAC byl vyzván, aby posoudil vliv léčivých přípravků obsahujících kanagliflozin na poměr přínosů a rizik, aby posoudil, zda se jedná o problematiku související s lékovou třídou a aby do 31. března 2017 vydal doporučení o tom, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci ponechána, pozměněna, pozastavena nebo stažena a zda jsou nutná předběžná opatření k zajištění bezpečného a účinného používání těchto léčivých přípravků.

Dne 2. května 2016 bylo rozesláno přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům s cílem informovat zdravotníky o tom, že v klinické studii kanagliflozinu byl zaznamenán dvojnásobně vyšší výskyt amputací dolních končetin (především prstů). Kromě toho byla zdůrazněna nutnost poučit pacienty o důležitosti běžné preventivní péče o nohy. Ve sdělení byli zdravotníci rovněž požádáni, aby zvážili přerušování léčby u pacientů, u kterých dojde k rozvoji příhody, jež předchází amputaci.

Kromě toho výbor PRAC dospěl k názoru, že nelze vyloučit účinek lékové třídy vzhledem k tomu, že všechny inhibitory SGLT2 mají stejný mechanismus účinku, že potenciální mechanismus vedoucí ke zvýšenému riziku amputace je neznámý a že základní příčinu specifickou pro léčivé přípravky obsahující pouze kanagliflozin nelze v tuto chvíli identifikovat. Proto Evropská komise požádala dne 6. července 2016 o rozšíření stávajícího postupu na všechny registrované přípravky třídy inhibitorů SGLT2.

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC**

Po zvážení všech dostupných údajů byl výbor PRAC toho názoru, že přibývající údaje týkající se amputace ve studiích CANVAS a CANVAS-R potvrzují zvýšené riziko amputace v souvislosti s kanagliflozinem. Je nepravděpodobné, že rozdíl v riziku amputace zaznamenaný v souvislosti s kanagliflozinem ve srovnání s placebem je náhodným zjištěním. Výbor PRAC rovněž vzal v úvahu, že údaje o amputacích z klinických studií a po uvedení léčivých přípravků obsahujících dapagliflozin a empagliflozin na trh buď nejsou k dispozici ve stejném rozsahu jako u přípravků obsahujících kanagliflozin, nebo že byl sběr údajů souvisejících s těmito příhodami určitým způsobem omezený.

Výbor PRAC byl také toho názoru, že v současné době není možné s ohledem na riziko amputace stanovit základní příčinu pozorovaných odchylek, kterou by bylo možné přisoudit konkrétně léčivým přípravkům obsahujícím kanagliflozin, a nikoli dalším přípravkům ze stejné třídy. Všechny přípravky této třídy mají stejný mechanismus účinku a základní mechanismus specifický pro kanagliflozin nebyl potvrzen. Mechanismus účinku, jenž by umožnil pochopit, kteří pacienti jsou ohroženi, je tedy stále nejasný.

Výbor PRAC poznamenal, že zvýšené amputační riziko je zřejmé zatím pouze u kanagliflozinu, nicméně v současné době stále probíhá velká studie kardiovaskulárních výsledků (DECLARE) pro dapagliflozin a v dokončené rozsáhlé studii kardiovaskulárních výsledků (EMPA-REG) pro empagliflozin nebyly amputace systematicky zaznamenávány. Proto není v současné době možné určit, zda je zvýšené riziko amputací účinek třídy, či nikoliv.

Proto po zhodnocení veškerých předložených údajů a s ohledem na výše uvedené skutečnosti dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik pro výše uvedené léčivé přípravky zůstává příznivý, nicméně změny v informaci o přípravku pro všechny registrované inhibitory SGLT2 ve smyslu uvedení informací o riziku amputací dolních končetin a uvedení dalších farmakovigilančních činností v RMP je nevyhnutelné. Studie CANVAS a CANVAS-R a studie CREDENCE a DECLARE budou podle plánu dokončeny v letech 2017, resp. 2020. Konečná analýza těchto studií po odslepení poskytne další informace o přínosu/riziku inhibitorů SGLT2, a to zejména riziku amputací dolních končetin.

## **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k těmto důvodům:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravky uvedené v příloze A;
- výbor PRAC vyhodnotil celkové údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci v souvislosti s rizikem amputace dolní končetiny u pacientů s diabetem mellitus 2. typu léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu 2 (SGLT2);
- výbor PRAC dospěl k názoru, že dostupné údaje o amputaci ze studií CANVAS a CANVAS-R potvrzují, že léčba kanagliflozinem může přispívat ke zvýšenému riziku amputace dolní končetiny – zejména prstů;
- výbor PRAC byl také toho názoru, že mechanismus účinku umožňující pochopit, kteří pacienti jsou ohroženi, je stále nejasný;
- výbor PRAC dospěl k názoru, že v současné době není možné určit základní příčinu pozorovaných odchylek ohledně amputačního rizika, kterou by bylo možné přisoudit konkrétně léčivým přípravkům obsahujícím kanagliflozin, a nikoli dalším přípravkům ze stejné třídy;
- výbor PRAC poznamenal, že údaje o amputacích z klinických studií a dozoru po uvedení léčivých přípravků obsahujících dapagliflozin a empagliflozin na trh buď nejsou k dispozici ve stejném rozsahu jako u přípravků obsahujících kanagliflozin, nebo byl sběr údajů souvisejících s těmito příhodami určitým způsobem omezený;
- výbor PRAC tedy uvedl, že riziko může spočívat v možném účinku třídy;
- vzhledem k tomu, že kromě obecných rizikových faktorů amputace, které se na příhodách mohly podílet, nebyly identifikovány žádné specifické rizikové faktory, výbor PRAC doporučil v rámci obecných doporučení pro prevenci amputace poučit pacienty o běžné preventivní péči o nohy a udržování dostatečné hydratace;
- výbor PRAC byl tedy toho názoru, že riziko amputace dolní končetiny by mělo být zahrnuto do informací o přípravku pro všechny přípravky uvedené v příloze A s upozorněním pro zdravotníky a pacienty zdůrazňujícím běžnou preventivní péči o nohy. Upozornění týkající se kanagliflozinu obsahuje také informace, že u pacientů, u kterých dojde k rozvoji příhody, jež předchází amputaci, je možné zvážit přerušování léčby. Do informace o přípravku pro

kanagliflozin byly jako nežádoucí účinek přípravku rovněž zahrnuty amputace dolních končetin (především prstů);

- výbor PRAC měl rovněž za to, že dodatečné informace o případech amputací by měly být shromažďovány prostřednictvím příslušných formulářů záznamů (CRF) pro klinická hodnocení, navazujících dotazníků pro případy po uvedení přípravku na trh, využívání seznamů upřednostňovaných termínů společné terminologie MedDRA pro příhody předcházející amputaci, a příslušné meta-analýzy velkých studií, včetně studií kardiovaskulárních výsledků. Všechny plány řízení rizik by měly být odpovídajícím způsobem aktualizovány prostřednictvím vhodné variace, které mají být předloženy nejpozději do jednoho měsíce od rozhodnutí Evropské komise;

výbor PRAC následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících inhibitory SGLT2 uvedených v příloze A zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku a v plánech řízení rizik budou zohledněny další farmakovigilanční aktivity.

Výbor PRAC proto doporučil, že změna podmínek rozhodnutí o registraci pro výše uvedené léčivé přípravky uvedené v příloze A, jejichž příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III doporučení výboru PRAC, je opodstatněná.

#### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

#### ***Celkový závěr***

Výbor CHMP tudíž nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravky Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu v registraci pro přípravky Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy.