

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT2-Inhibitoren) werden zusammen mit Diät und körperlicher Bewegung bei Patienten mit Diabetes Typ 2 entweder alleine oder in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet.

Im März 2016 wurde die EMA vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Canagliflozin über einen etwa zweifachen Anstieg von Amputation in den unteren Gliedmaßen bei mit Canagliflozin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo informiert; dieser Anstieg wurde in der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gesponserten laufenden Studie CANVAS zu kardiovaskulären Ereignissen beobachtet. Darüber hinaus zeigte eine Analyse der laufenden Studie CANVAS-R zu renalen Ereignissen mit einer ähnlichen Population wie CANVAS ein numerisches Ungleichgewicht in Bezug auf Amputationsereignisse.

Zusätzlich zu den von der EMA erhaltenen Informationen empfahl das unabhängige Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) für die Studien CANVAS und CANVAS-R, das Zugang zu allen unverblindeten kardiovaskulären Ergebnissen und Sicherheitsdaten hat, die Studie fortzusetzen, Maßnahmen zur Minimierung dieses potenziellen Risikos zu ergreifen und die Teilnehmer angemessen über dieses Risiko aufzuklären.

Die Europäische Kommission leitete am 15. April 2016 ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein; der PRAC wurde aufgefordert, die Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Canagliflozin enthaltenden Arzneimitteln zu bewerten, zu beurteilen, ob dies ein Problem einer gesamten Klasse ist, und bis zum 31. März 2017 eine Empfehlung auszugeben, ob die entsprechenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten und ob provisorische Maßnahmen erforderlich sind, um die sichere und wirksame Anwendung dieser Arzneimittel sicherzustellen.

Eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) wurde am 2. Mai 2016 in Umlauf gebracht, um Angehörige der Gesundheitsberufe darüber zu informieren, dass in einer klinischen Prüfung zu Canagliflozin ein um das Zweifache erhöhter Anstieg von Amputationen in den unteren Gliedmaßen (vor allem des Zehs) beobachtet wurde; darüber hinaus wurde der Bedarf, Patienten über die Wichtigkeit einer präventiven Fußpflege zu informieren, betont. Die Mitteilung bat Angehörige der Gesundheitsberufe zudem, ein Beenden der Behandlung bei Patienten in Erwägung zu ziehen, bei denen einer Amputation vorangehende Ereignisse auftreten.

Außerdem war der PRAC der Auffassung, dass ein Klasseneffekt nicht ausgeschlossen werden kann, da alle SGLT2-Inhibitoren den gleichen Wirkmechanismus haben, der potenzielle Mechanismus, der zu einem erhöhten Amputationsrisiko führt, unbekannt ist und eine zugrunde liegende, nur für Canagliflozin enthaltende Arzneimittel spezifische Ursache bisher nicht identifiziert werden konnte. Daher forderte die Europäische Kommission am 6. Juli 2016 eine Ausweitung des aktuellen Verfahrens auf alle zugelassenen Arzneimittel der Klasse der SGLT2-Inhibitoren.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten war der PRAC der Ansicht, dass die zunehmenden Daten zu Amputationen in den Studien CANVAS und CANVAS-R ein erhöhtes Amputationsrisiko für Canagliflozin bestätigen; es ist unwahrscheinlich, dass der Unterschied beim Amputationsrisiko, der unter Canagliflozin im Vergleich zu Placebo beobachtet wurde, ein Zufallsbefund ist. Der PRAC war auch der Auffassung, dass Daten zu Amputationsereignissen aus klinischen Prüfungen und der Überwachung nach der Zulassung für Dapagliflozin und Empagliflozin enthaltende Arzneimittel

entweder nicht in gleichem Ausmaß wie für Canagliflozin enthaltende Arzneimittel verfügbar sind oder hier einige Beschränkungen bei der Datenerfassung vorliegen.

Der PRAC war zudem der Ansicht, dass es derzeit nicht möglich ist, eine zugrunde liegende Ursache für die beobachteten Ungleichgewichte beim Amputationsrisiko zu identifizieren, die spezifisch auf Canagliflozin enthaltende Arzneimittel zurückzuführen wäre und nicht auf andere Arzneimittel dieser Klasse. Alle Mitglieder der Arzneimittelklasse haben den gleichen Wirkmechanismus und es gibt keinen bestätigten zugrunde liegenden Mechanismus, der für Canagliflozin spezifisch ist. Der Wirkmechanismus, der es zuliebe zu verstehen, welche Patienten einem erhöhten Risiko unterliegen, ist daher noch unklar.

Der PRAC stellte fest, dass ein erhöhtes Amputationsrisiko bisher nur unter Canagliflozin festgestellt wurde. Jedoch läuft noch eine großangelegte kardiovaskuläre Ergebnisstudie (DECLARE) zu Dapagliflozin und in der abgeschlossenen großangelegten kardiovaskulären Ergebnisstudie zu Empagliflozin (EMPA-REG) wurden Amputationseignisse nicht systematisch erfasst. Somit ist es derzeit nicht möglich zu ermitteln, ob ein erhöhtes Amputationsrisiko ein Klasseneffekt ist oder nicht.

Daher gelangte der PRAC unter Berücksichtigung aller eingereichten Daten angesichts der oben genannte Punkte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der oben aufgeführten Arzneimittel weiterhin positiv ist, war jedoch der Auffassung, dass Änderungen an den Produktinformationen aller zugelassenen SGLT2-Inhibitoren, d. h. das Hinzufügen von Informationen zum Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen, sowie zusätzliche im Risikomanagementplan dargelegte Pharmakovigilanzaktivitäten gerechtfertigt sind. Die Studien CANVAS und CANVAS-R sowie die Studien CREDENCE und DECLARE werden planmäßig 2017 bzw. 2020 abgeschlossen. Eine abschließende Analyse dieser Studien nach Entblindung wird weitere Informationen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von SGLT2-Inhibitoren liefern, insbesondere zum Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für die in Anhang A aufgeführten Arzneimittel.
- Der PRAC überprüfte alle von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten in Bezug auf das Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen bei Patienten in Behandlung mit Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT2-Inhibitoren) gegen Diabetes mellitus Typ 2.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die verfügbaren Daten zu Amputationen in den Studien CANVAS und CANVAS-R bestätigen, dass die Behandlung mit Canagliflozin zu einem erhöhten Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen, vor allem des Zehs, beitragen kann.
- Der PRAC war auch der Meinung, dass ein Wirkmechanismus, der es zuliebe zu verstehen, welche Patienten einem erhöhten Risiko unterliegen, noch unklar ist.
- Der PRAC war der Ansicht, dass es derzeit nicht möglich ist, eine zugrunde liegende Ursache für die beobachteten Ungleichgewichte beim Amputationsrisiko zu identifizieren, die spezifisch auf Canagliflozin enthaltende Arzneimittel zurückzuführen wäre und nicht auf andere Arzneimittel dieser Klasse.

- Der PRAC stellte fest, dass Daten zu Amputationsereignissen aus klinischen Prüfungen und der Überwachung nach der Zulassung für Dapagliflozin und Empagliflozin enthaltende Arzneimittel entweder nicht in gleichem Ausmaß wie für Canagliflozin enthaltende Arzneimittel verfügbar sind oder hier einige Beschränkungen bei der Datenerfassung dieser Ereignisse vorliegen.
- Der PRAC war daher der Auffassung, dass das Risiko einen möglichen Klasseneffekt darstellt.
- Da keine spezifischen Risikofaktoren identifiziert werden konnten, abgesehen von allgemeinen potenziell zu den Ereignissen beitragenden Amputationsrisikofaktoren, empfahl der PRAC, dass Patienten über eine präventive Routinefußpflege und eine angemessene Hydrierung als allgemeine Ratschläge zur Vorbeugung von Amputationen aufgeklärt werden sollten.
- Der PRAC war daher der Ansicht, dass das Risiko für Amputationen in den unteren Gliedmaßen in die Produktinformationen aller in Anhang A aufgelisteten Arzneimittel zusammen mit einem Warnhinweis für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten in Bezug auf die Wichtigkeit einer präventiven Routinefußpflege aufgenommen werden sollte. Der Warnhinweis für Canagliflozin beinhaltet auch die Information, dass bei Patienten, bei denen einer Amputation vorangehende Ereignisse auftreten, ein Beenden der Behandlung in Erwägung gezogen werden sollte. Bei Canagliflozin wurden Amputationen in den unteren Gliedmaßen (vor allem des Zehs) auch als unerwünschte Arzneimittelwirkung in die Produktinformationen aufgenommen.
- Der PRAC war zudem der Ansicht, dass zusätzliche Informationen zu Amputationsereignissen mithilfe von entsprechenden Prüfbögen für klinische Prüfungen, Nachbeobachtungsfragebögen für Fälle nach der Markteinführung, der Nutzung von Listen häufiger bevorzugter Bezeichnungen (PT) des MedDRA für einer Amputation vorangehende Ereignisse und einer geeigneten Metaanalyse großangelegter Studien, einschließlich Studien zu kardiovaskulären Ergebnissen, erfasst werden sollten. Alle Risikomanagementpläne sollten entsprechend über eine angemessene Änderung, die bis spätestens einen Monat nach dem Beschluss der Europäischen Kommission einzureichen ist, aktualisiert werden –

gelangte der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der SGLT2-Inhibitoren enthaltenden Arzneimittel, die in Anhang A aufgeführt sind, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten, die im Risikomanagementplan dargelegt werden sollten, weiterhin positiv ist.

Der PRAC empfahl daher, dass die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für alle in Anhang A genannten Arzneimittel, für die die Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III der Empfehlung des PRAC dargelegt sind, gerechtfertigt ist.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Gesamtschlussfolgerung

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance und Synjardy vorbehaltlich der oben genannten Änderungen der Produktinformation weiterhin als positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance und Synjardy.