

Prilog IV.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Inhibitori natrij-glukoze kotransportera 2 (SGLT2) primjenjuju se uz dijetu i tjelovježbu u bolesnika s dijabetesom tipa 2, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa.

U ožujku 2016. nositelj odobrenja za stavljanje kanagliflozina u promet obavijestio je Europsku agenciju za lijekove o gotovo dvostrukom povećanju amputacija donjih udova u ispitanika liječenih kanagliflozinom u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo, što je ustanovljeno u kliničkom ispitivanju kanagliflozina s obzirom na rizik od kardiovaskularnih događaja CANVAS, koje je trenutno u tijeku i koje sponzorira nositelj odobrenja. Osim toga, analizom u okviru trenutnog kliničkog ispitivanja utjecaja kanagliflozina na bubrežne funkcije CANVAS-R, u koje je uključena populacija koja je slična populaciji uključenoj u ispitivanje CANVAS, uočena je razlika u rezultatima u odnosu na broj slučajeva amputacija.

Uz informacije koje je primila Europska agencija za lijekove (EMA), Neovisno povjerenstvo za praćenje podataka za klinička ispitivanja CANVAS i CANVAS-R, koje ima pristup svim podacima o kardiovaskularnim ishodima u otvorenim ispitivanjima i sigurnosnim pojedinostima, preporučilo je nastavak provođenja ispitivanja, poduzimanje koraka kako bi se taj potencijalni rizik sveo na najmanju moguću mjeru te obavješćivanje sudionika o tom riziku na odgovarajući način.

Europska komisija pokrenula je 15. travnja 2016. postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 te je zatražila od Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) da procijeni utjecaj na omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju kanagliflozin, da procijeni je li riječ o problemu na razini razreda te da donese preporuku do 31. ožujka 2017. o tome hoće li predmetna odobrenja za stavljanje lijeka u promet i dalje ostati na snazi ili će ih trebati izmijeniti, obustaviti ili opozvati te je li potrebno uvesti privremene mjere kako bi se zajamčila sigurna i učinkovita uporaba tih lijekova.

Dana 2. svibnja 2016. poslano je pismo zdravstvenim radnicima kako bi ih se obavijestilo o tome da je tijekom kliničkog ispitivanja kanagliflozina zamijećena dvostruko veća incidencija amputacija donjih udova (ponajprije nožnih prstiju). Osim toga, naglašena je potreba savjetovanja bolesnika o važnosti redovite preventivne njege stopala. U pismu se od zdravstvenih radnika također tražilo da razmotre mogućnost prekida primjene tog lijeka u bolesnika sa simptomima koji upućuju na potrebu za amputacijom.

Nadalje, PRAC je također smatrao da se ne može isključiti učinak razreda s obzirom na to da svi SGLT2 inhibitori imaju isti mehanizam djelovanja, da nije poznat mogući mehanizam koji uzrokuje povećan rizik od amputacija i da se trenutno ne može utvrditi glavni uzrok tom riziku koji je svojstven samo lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin. Stoga je Europska komisija 6. srpnja 2016. uputila zahtjev da se postojeći postupak proširi kako bi se njime obuhvatili svi odobreni lijekovi u razredu SGLT2 inhibitora.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Uzimajući u obzir sve dostupne podatke, PRAC je smatrao da se rastućim brojem amputacija u ispitivanjima CANVAS i CANVAS-R potvrđuje povećan rizik od amputacija pri uporabi kanagliflozina. Mala je vjerojatnost da je razlika u riziku od amputacija u bolesnik koji primjenjuju kanagliflozin u usporedbi s bolesnicima koji primjenjuju placebo slučajna. PRAC je također zaključio da podaci o slučajevima amputacija dobiveni u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadržavaju dapagliflozin i empagliflozin te tijekom nadzora nakon stavljanja tih lijekova u promet nisu dostupni u jednakoj mjeri kao podaci za lijekove koji sadržavaju kanagliflozin ili su postajala neka ograničenja u prikupljanju podataka.

PRAC je također smatrao da trenutačno nije moguće utvrditi glavni uzrok uočenih razlika u riziku od amputacija koji bi se konkretno mogao pripisati lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin, a ne ostalim lijekovima u tom razredu. Svi lijekovi u tom razredu imaju isti način djelovanja i nije utvrđen temeljni mehanizam koji je svojstven samo kanagliflozinu. Još nije jasan mehanizam djelovanja s pomoću kojega bi bilo moguće utvrditi koji su bolesnici izloženi riziku.

PRAC je napomenuo da je povećani rizik od amputacija dosad ustanovljen samo u bolesnika koji primjenjuju kanagliflozin, ali da je trenutačno u tijeku veliko ispitivanje o utjecaju dapagliflozina na kardiovaskularne ishode (DECLARE) te da slučajevi amputacija nisu sustavno praćeni u okviru zaključenog velikog ispitivanja o utjecaju na kardiovaskularne ishode primjenom empagliflozina (EMPA-REG). Stoga trenutačno nije moguće utvrditi može li se povećani rizik od amputacija pripisati učinku razreda.

Stoga, uzevši u obzir sve dostavljene podatke i imajući u vidu ono što je navedeno u prethodnu tekstu, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika prethodno navedenih lijekova i dalje povoljan, ali je također smatrao da je potrebno izmijeniti informacije o lijeku za sve odobrene SGLT2 inhibitore na način da se dodaju informacije o riziku od amputacija donjih udova te da je nužno da se u planu upravljanja rizikom predvide dodatne farmakovigilancijske aktivnosti. Predviđa se da će ispitivanja CANVAS i CANVAS-R te ispitivanja CREDENCE i DECLARE biti dovršena 2017., odnosno 2020. godine. Konačnom analizom tih ispitivanja, nakon njihova otkrivanja, pružit će se daljnje informacije o omjeru koristi i rizika SGLT2 inhibitora, osobito rizika od amputacija donjih udova.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmatrao postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijekove navedene u Prilogu A;
- PRAC je pregledao sve podatke koje su podnijeli nositelji odobrenja u vezi s rizikom amputacija donjih udova u bolesnika s dijabetesom melitus tipa 2 i koji su liječeni inhibitorima natrij-glukoze kotransportera 2 (SGLT2).
- PRAC je smatrao da dostupni podaci o amputacijama u ispitivanjima CANVAS i CANVAS-R potvrđuju da liječenje kanagliflozinom može prouzročiti povećan rizik od amputacija donjih udova, ponajprije nožnih prstiju;
- PRAC je također smatrao da i dalje nije jasan mehanizam djelovanja s pomoću kojega bi se moglo utvrditi koji su bolesnici izloženi riziku;
- PRAC je smatrao da trenutačno nije moguće utvrditi glavni uzrok uočenih razlika u riziku od amputacija koji bi se konkretno mogao pripisati lijekovima koji sadržavaju kanagliflozin, a ne ostalim lijekovima u tom razredu;
- PRAC je napomenuo da podaci o slučajevima amputacija dobiveni u kliničkim ispitivanjima lijekova koji sadržavaju dapagliflozin i empagliflozin te tijekom nadzora nakon stavljanja tih lijekova u promet nisu dostupni u jednakoj mjeri kao podaci za lijekove koji sadržavaju kanagliflozin ili su postajala neka ograničenja u prikupljanju podataka o tim slučajevima;
- PRAC je stoga smatrao da se spomenuti rizik može pripisati mogućem učinku razreda;
- s obzirom na to da osim općih čimbenika rizika od amputacija nisu utvrđeni nikakvi posebni čimbenici rizika koji mogu pridonijeti slučajevima amputacija, PRAC je preporučio da se

bolesnike savjetuje o redovitoj preventivnoj njezi stopala te pravilnoj hidrataciji organizma kao dio općeg savjeta za prevenciju amputacija;

- PRAC je stoga smatrao da bi se rizik od amputacija donjih udova trebalo navesti u informacijama o lijeku za sve lijekove navedene u Prilogu A, zajedno s upozorenjem zdravstvenim radnicima i bolesnicima o važnosti redovite preventivne njege stopala. Upozorenje za kanagliflozin također sadržava informacije o tome da bi se trebala razmotriti mogućnost prestanka davanja tog lijeka bolesnicima sa simptomima koji upućuju na potrebu za amputacijom. Što se tiče kanagliflozina, u informacijama o lijeku također se navodi da je moguća nuspojava lijeka mogućnost amputacija donjih udova (ponajprije nožnih prstiju);
- PRAC je također smatrao da bi dodatne informacije o slučajevima amputacija trebalo prikupiti s pomoću odgovarajućih obrazaca prikaza slučaja ispitanika (CRF-ova) za klinička ispitivanja i popratnih upitnika za lijekove koji su već stavljeni na tržište, uporabom popisa općih pojmova iz Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) kojima se daje prednost za simptome koji prethode amputaciji te odgovarajućim metaanalizama velikih ispitivanja, uključujući ispitivanja o utjecaju na kardiovaskularne ishode. Sve planove upravljanja rizikom trebalo bi na odgovarajući način ažurirati njihovom izmjenom koja se mora dostaviti najkasnije jedan mjesec nakon donošenja odluke Europske komisije.

Slijedom navedenoga, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju SGLT2 inhibitore i koji su navedeni u Prilogu A i dalje povoljan, pod uvjetom da se usuglašene izmjene unesu u informacije o lijeku i da se u planu upravljanja rizikom predvide dodatne farmakovigilancijske aktivnosti.

PRAC je stoga preporučio izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za prethodno navedene lijekove iz Priloga A, a relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku za predmetne lijekove navedeni su u Prilogu III. preporuke PRAC-a.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Opći zaključak

CHMP slijedom toga zaključuje da je omjer koristi i rizika lijekova Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy i dalje povoljan, pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu prethodno opisane izmjene.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance i Synjardy.