

IV priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Natrio gliukozės 2 nešiklio (angl. *Sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2) inhibitoriai kartu su dieta ir mankšta skiriami pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu; jie vartojami vieni arba kartu su kitais vaistais nuo diabeto.

2016 m. kovo mėn. kanagliflozino registruotojas Europos vaistų agentūrai (EMA) pranešė apie maždaug 2 kartus didesnę (palyginti su placebo grupe) apatinių galūnių amputacijos atvejų skaičių kanagliflozino gydytų tiriamųjų grupėje, atliekant dar neužbaigtą registruotojo finansuojamą širdies ir kraujagyslių sistemos (ŠKS) reiškinų tyrimą CANVAS. Be to, atlikus šiuo metu tebevykdomo inkstų veiklos sutrikimų tyrimo CANVAS-R, kuriame dalyvaujantys pacientai panašūs į dalyvaujančius tyrime CANVAS, duomenų analizę, nustatyta amputacijos atvejų skaičiaus pokyčių.

Atsižvelgdamas į EMA gautą informaciją, nepriklausomas tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenų stebėjimo komitetas (IDMC), kuris turi galimybę susipažinti su visais išskoduotais su ŠKS susijusiais gydymo rezultatais ir saugumo duomenimis, rekomendavo tęsti tyrimą, taip pat imtis veiksmų šiai galimai rizikai sumažinti ir tinkamai informuoti dalyvius apie šią riziką.

2016 m. balandžio 15 d. Europos Komisija (EK) inicijavo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą; Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) buvo paprašyta įvertinti duomenų apie amputacijos atvejus poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, naudos ir rizikos santykiui, taip pat įvertinti, ar tai yra su visa šių vaistų klase susijusi problema, ir iki 2017 m. kovo 31 d. pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų keisti atitinkamų registracijos pažymėjimų sąlygų, juos panaikinti, sustabdyti jų galiojimo, ar juos reikėtų palikti galioti, ir ar nėra būtinybės taikyti laikinąsias priemones, siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šių vaistinių preparatų vartojimą.

2016 m. gegužės 2 d. buvo išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo siekta sveikatos priežiūros specialistus informuoti apie tai, kad atliekant kanagliflozino klinikinį tyrimą, buvo nustatytas du kartus didesnis apatinių galūnių (daugiausia kojos piršto) amputacijos atvejų skaičius; be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad reikia informuoti pacientus apie nuolatinės prevencinės pėdų priežiūros svarbą. Šiame pranešime sveikatos priežiūros specialistų taip pat buvo prašoma apsvarstyti galimybę nutraukti pacientų, kuriems prasidėję reiškiniai, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, gydymą šiuo vaistu.

Be to, PRAC laikėsi nuomonės, jog negalima atmesti galimybės, kad tai yra visiems šios klasės vaistams būdingas poveikis, kadangi visų SGLT2 inhibitorių veikimo principas toks pats, o galimas veikimo mechanizmas, dėl kurio padidėja amputacijos rizika, nežinomas, ir esminės priežasties, kurią būtų galima susieti tik su tais vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, šiuo metu neįmanoma nustatyti. Dėl šios priežasties 2016 m. liepos 6 d. EK rekomendavo išplėsti šią procedūrą, į ją įtraukiant visus įregistruotus SGLT2 inhibitorių klasės preparatus.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Apsvarstęs visus turimus duomenis, PRAC nusprendė, kad gausėjantys tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenys apie amputacijos atvejus patvirtina padidėjusią amputacijos riziką vartojant kanaglifloziną; mažai tikėtina, kad nustatyta amputacijos rizikos kanagliflozino ir placebo grupėse skirtumą lėmė atsitiktinumas. PRAC taip pat nusprendė, kad arba vaistų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, klinikinių tyrimų ir jų priežiūros po pateikimo rinkai laikotarpiu surinktų duomenų apie amputacijos atvejus nepateikta tiek daug, kiek jų buvo pateikta apie vaistus, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, arba renkant tuos duomenis buvo tam tikrų apribojimų.

PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad šiuo metu neįmanoma nustatyti esminės nustatytų amputacijos rizikos pokyčių priežasties, kurią būtų galima susieti būtent su vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, bet ne kitais šios klasės preparatais. Visų šios klasės vaistų veikimo būdas toks pat, o patvirtinto veikimo mechanizmo, kuris būtų būdingas tik kanagliflozinui, nėra. Todėl veikimo mechanizmas, iš kurio būtų galima suprasti, kuriems pacientams kyla tokia rizika, vis dar neaiškus.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad lig šiol padidėjusi amputacijos rizika išryškėjo tik atliekant kanagliflozino tyrimus, bet šiuo metu vis dar atliekamas vienas didelis dapagliflozino poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimas (DECLARE), o atlikus didelį empagliflozino poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai (EMPA-REG) tyrimą, sistemingų amputacijos atvejų nenustatyta. Taigi, šiuo metu neįmanoma nustatyti, ar padidėjusi amputacijos rizika yra visų šios klasės vaistų keliami rizika, ar ne.

Todėl, apsvaustę visus pateiktus duomenis, atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad pirmiau išvardytų preparatų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, bet nusprendė, kad reikia keisti visų įregistruotų SGLT2 inhibitorių preparato informacinius dokumentus, juos papildant informacija apie apatinių galūnių amputacijos riziką, o į rizikos valdymo planą reikia įtraukti papildomą farmakologinio budrumo veiklą. Tyrimus CANVAS ir CANVAS-R numatoma užbaigti 2017 m., o tyrimus CREDENCE ir DECLARE – 2020 m. Galutinė šių tyrimų analizė, iškodavus jų duomenis, suteiks išsamesnės informacijos apie SGLT2 inhibitorių naudos ir rizikos santykį, ypač apatinių galūnių amputacijos riziką.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvaustė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl A priede išvardytų preparatų;
- PRAC peržiūrėjo visus registruotojų pateiktus duomenis, susijusius su apatinių galūnių amputacijos rizika pacientams, kurie nuo 2 tipo cukrinio diabeto gydomi natrio gliukozės 2 nešiklio (SGLT2) inhibitoriais;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog turimi tyrimų CANVAS ir CANVAS-R duomenys apie amputacijos atvejus patvirtina, kad gydymas kanagliflozinu gali turėti įtakos apatinių galūnių, daugiausia kojos piršto, amputacijos rizikos padidėjimui;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad veikimo mechanizmas, iš kurio būtų galima suprasti, kuriems pacientams kyla tokia rizika, vis dar neaiškus;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad šiuo metu neįmanoma nustatyti esminės nustatytų amputacijos rizikos pokyčių priežasties, kurią būtų galima susieti būtent su vaistais, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, bet ne kitais šios klasės preparatais;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad arba vaistų, kurių sudėtyje yra dapagliflozino ir empagliflozino, klinikinių tyrimų ir jų priežiūros po pateikimo rinkai laikotarpiu surinktų duomenų apie amputacijos atvejus nepateikta tiek daug, kiek jų buvo pateikta apie vaistus, kurių sudėtyje yra kanagliflozino, arba renkant duomenis apie šiuos reiškinius buvo tam tikrų apribojimų;
- todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad tai gali būti visų šios klasės vaistų keliami rizika;

- kadangi nepavyko nustatyti jokių konkrečių rizikos veiksnių, išskyrus bendro pobūdžio amputacijos rizikos veiksnius, kurie gali paskatinti tokių reiškinių vystymąsi, PRAC rekomendavo informuoti pacientus apie nuolatinę prevencinę pėdų priežiūrą ir patarti jiems nuolat vartoti pakankamai skysčių siekiant išvengti amputacijos;
- todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad į visų A priede nurodytų preparatų informacinius dokumentus reikėtų įtraukti informaciją apie apatinių galūnių amputacijos riziką kartu su įspėjimu, kuriuo būtų atkreiptas sveikatos priežiūros specialistų ir pacientų dėmesys į nuolatinės prevencinės pėdų priežiūros svarbą. Įspėjimas dėl kanagliflozino taip pat apima informaciją apie tai, kad išsivysčius reiškiniams, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, galima apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą šiuo vaistu. Į kanagliflozino preparato informacinius dokumentus apatinių galūnių (daugiausia kojos piršto) amputacija taip pat įtraukta kaip nepageidaujama reakcija į vaistą;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad reikėtų surinkti papildomos informacijos apie amputacijos atvejus naudojant atitinkamas klinikinių tyrimų pranešimo apie individualius atvejus formas (CRF), tolesnio stebėjimo po pateikimo rinkai klausimynus, naudojant bendrus MedDRA terminų, kuriuos rekomenduojama vartoti pranešant apie reiškinius, dėl kurių vėliau tenka atlikti amputaciją, sąrašus, taip pat atlikti atitinkamas didelių tyrimų, įskaitant poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimus, duomenų metaanalizes. Reikėtų atitinkamai atnaujinti visus rizikos valdymo planus – dėl jų ne vėliau kaip per mėnesį nuo Europos Komisijos sprendimo paskelbimo reikia pateikti paraišką dėl atitinkamos variacijos;

taigi, PRAC priėjo prie išvados, kad A priede nurodytų preparatų, kurių sudėtyje yra SGLT2 inhibitorių, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įgyvendinti sutarti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, o į rizikos valdymo planą turi būti įtraukta informacija apie papildomą farmakologinio budrumo veiklą.

Todėl PRAC rekomendavo pripažinti, kad pirmiau minėtų A priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių atitinkamų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrių pakeitimai išdėstyti PRAC rekomendacijos III priede, registracijos pažymėjimo sąlygų keitimas yra pagrįstas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Bendroji išvada

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ir Synjardy naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, bet turi būti padaryti pirmiau nurodyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance ir Synjardy registracijos pažymėjimų sąlygas.