

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2) se uporabljajo poleg prehrane in telesne vadbe pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, bodisi samostojno bodisi v kombinaciji z drugimi zdravili za sladkorno bolezen.

Marca 2016 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom kanagliflozinom obvestil agencijo EMA o približno dvakratnem povečanju števila amputacij spodnjih okončin pri preiskovancih, zdravljenih s kanagliflozinom, v primerjavi s placebom v potekajoči študiji kardiovaskularnih dogodkov CANVAS, ki jo sponzorira imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Poleg tega je analiza potekajoče ledvične študije CANVAS-R, ki vključuje podobno populacijo kot študija CANVAS, pokazala številčno neravnovesje v zvezi z amputacijami.

Glede na informacije, ki jih je prejela agencija EMA, je neodvisni odbor za spremljanje podatkov za študiji CANVAS in CANVAS-R, ki ima dostop do nezakritih kardiovaskularnih izidov in podatkov o varnosti, priporočil, da se študija nadaljuje, da je treba uvesti ukrepe za zmanjševanje tega morebitnega tveganja in da je treba udeležence o tveganju ustrezno obvestiti.

Evropska komisija je 15. aprila 2016 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004. Odbor PRAC je bil zaprosen, da oceni vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo kanagliflozin. Ugotoviti je moral, ali gre za učinek razreda zdravil, in do 31. marca 2017 izdati priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti, in o tem, ali so potrebni začasni ukrepi za zagotovitev varne in učinkovite uporabe teh zdravil.

Dne 2. maja 2016 so z neposrednimi obvestili za zdravstvene delavce slednje obvestili, da so v kliničnem preskušanju s kanagliflozinom opazili dvakrat večjo pojavnost amputacij spodnjih okončin (zlasti prstov). Poleg tega so poudarili, da je potrebno svetovati bolnikom o pomenu rutinske preventivne nege stopal. V sporočilu so zdravstvene delavce prosili, naj pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki, ki napovedujejo amputacijo, razmislijo o prekinitvi zdravljenja.

Nadalje je odbor PRAC menil, da učinka razreda zdravil ni mogoče izključiti, ker imajo vsi zaviralci SGLT2 enak mehanizem delovanja, ker morebitni mehanizem, ki vodi do povečanega tveganja za amputacijo, ni znan in ker osnovnega vzroka, značilnega samo za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, ta trenutek ni mogoče določiti. Zato je Evropska komisija dne 6. julija 2016 zahtevala podaljšanje trenutnega postopka in vanj vključila vsa odobrena zdravila iz razreda zaviralcev SGLT2.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Potem ko je odbor PRAC pregledal vse razpoložljive podatke, je menil, da naraščajoče število podatkov o amputacijah v preskušanih CANVAS in CANVAS-R potrjujejo obstoj povečanega tveganja za amputacije pri kanagliflozinu. Ni namreč verjetno, da je razlika v tveganju za amputacijo, opažena pri kanagliflozinu v primerjavi s placebom, naključen izsledek. Odbor PRAC je menil tudi, da podatki o amputacijah iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja za zdravila, ki vsebujejo dapagliflozin in empagliflozin, bodisi niso na voljo v takem obsegu kot podatki za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, bodisi obstajajo omejitve pri zbiranju podatkov.

Odbor PRAC je prav tako menil, da trenutno ni mogoče določiti osnovnega vzroka za opaženo neravnovesje v tveganju za amputacijo, ki bi ga lahko pripisali samo zdravilom, ki vsebujejo kanagliflozin, in ne tudi drugim zdravilom iz istega razreda. Vsi člani razreda imajo enak način delovanja in osnovni mehanizem, ki bi bil specifičen za kanagliflozin, ni potrjen. Mehanizem delovanja, ki bi omogočil razumevanje, kateri bolniki so ogroženi, torej še ni jasen.

Odbor PRAC je opozoril tudi, da se je povečano tveganje za amputacijo do zdaj pokazalo samo pri kanagliflozinu. Za dapagliflozin še vedno poteka velika študija kardiovaskularnih izidov (DECLARE), v zaključeni veliki študiji kardiovaskularnih dogodkov z empagliflozinom (EMPA-REG) pa amputacij niso sistematično beležili. Zato trenutno ni mogoče ugotoviti, ali je povečano tveganje za amputacijo učinek razreda zdravil ali ne.

Z upoštevanjem vseh predloženih podatkov in zgoraj navedenega je odbor PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zgoraj navedenih zdravil ostaja pozitivno, vendar je menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za vse odobrene zaviralce SGLT2, in sicer je treba dodati informacije o tveganju za amputacije na spodnjih okončinah, v načrt za obvladovanje tveganja pa je treba vključiti dodatne farmakovigilancijske dejavnosti. V skladu z načrti bosta študiji CANVAS in CANVAS-R zaključeni leta 2017, študiji CREDENCE in DECLARE pa leta 2020. Končna analiza teh študij bo po razkritju zagotovila več informacij o razmerju med tveganji in koristmi zaviralcev SGLT2, zlasti o tveganju za amputacije spodnjih okončin.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravila, navedena v Prilogi A;
- odbor PRAC je proučil vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v povezavi s tveganjem za amputacijo spodnjih okončin pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci natrijevih glukočnih koprenašalcev 2 (SGLT2) zaradi sladkorne bolezni tipa 2;
- odbor PRAC je menil, da razpoložljivi podatki o amputacijah iz preskušanj CANVAS in CANVAS-R potrjujejo, da zdravljenje s kanagliflozinom lahko prispeva k povečanemu tveganju za amputacijo spodnjih okončin, predvsem prstov;
- odbor PRAC je prav tako menil, da mehanizem delovanja, ki bi omogočil razumevanje, kateri bolniki so ogroženi, še ni jasen;
- odbor PRAC je menil, da trenutno ni mogoče določiti osnovnega vzroka za opaženo neravnovesje v tveganju za amputacijo, ki bi ga lahko pripisali samo zdravilom, ki vsebujejo kanagliflozin, in ne tudi drugim zdravilom iz istega razreda;
- odbor PRAC je opozoril, da podatki o amputacijah iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja za zdravila, ki vsebujejo dapagliflozin in empagliflozin, bodisi niso na voljo v takem obsegu kot podatki za zdravila, ki vsebujejo kanagliflozin, bodisi obstajajo določene omejitve pri zbiranju podatkov o teh dogodkih;
- odbor PRAC je zato menil, da je tveganje morda morebiten učinek razreda zdravil;
- ker poleg splošnih dejavnikov tveganja za amputacijo ni bilo mogoče določiti specifičnih dejavnikov tveganja, ki bi prispevali k dogodkom, je odbor PRAC priporočil, da je treba bolnikom svetovati rutinsko preventivno nego stopal in vzdrževanje primerne hidracije kot splošen nasvet za preprečevanje amputacije;
- odbor PRAC je torej menil, da je treba tveganje za amputacijo spodnjih okončin vključiti v informacije o zdravilu za vsa zdravila, navedena v Prilogi A, z opozorilom za zdravstvene delavce in bolnike o pomenu rutinske preventivne nege stopal. Opozorilo za kanagliflozin vključuje tudi informacije o tem, da je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki, ki

napovedujejo amputacijo, razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Za kanagliflozin so bile amputacije spodnjih okončin (zlasti prstov) kot neželeni učinek že vključene v informacije o zdravilu;

- odbor PRAC je menil tudi, da je treba zbrati dodatne informacije o amputacijah, in sicer z ustreznimi obrazci za poročila o primerih v kliničnih preskušanjih, vprašalniki za spremljanje primerov v obdobju trženja, uporabo seznamov prednostnih izrazov MedDRA za znake, ki napovedujejo amputacijo, in ustreznimi metaanalizami velikih študij, vključno s študijami kardiovaskularnih izidov. Vse načrte za obvladovanje tveganja je treba ustrezno posodobiti prek ustrezne vloge za spremembo, ki jo je treba predložiti najpozneje en mesec po sklepu Evropske komisije;

posledično je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo zaviralec SGLT2 in so navedena v Prilogi A, še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu ter dodatne farmakovigilancijske dejavnosti, vključene v načrt za obvladovanje tveganja.

Odbor PRAC je zato priporočil, da je potrebna sprememba pogojev dovoljenj za promet z zgornjimi zdravili, ki so navedena v Prilogi A, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III k priporočilu odbora PRAC.

Mnenje CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance in Synjardy še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance in Synjardy.