

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) inhibitorokat 2-es típusú cukorbetegéknél alkalmazzák diéta és testmozgás mellett önmagukban vagy egyéb diabétesz gyógyszerekkel kombinálva.

2016 márciusában a kanagliflozin forgalomba hozatali engedély jogosultja arról értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által szponzorált, folyamatban lévő, a kardiovaszkuláris eseményekkel kapcsolatos, CANVAS elnevezésű vizsgálatban a placebóhoz képest a kanagliflozinnal kezelt alanyoknál az alsó végtagi amputációk száma hozzávetőleg megkétszereződött. Ezenfelül a vesével kapcsolatosan folyamatban lévő, a CANVAS-hoz hasonló populációt tanulmányozó CANVAS-R vizsgálat elemzése számbeli kiegyensúlyozatlanságot mutatott az amputációs eseményeket illetően.

Az Európai Gyógyszerügynökség által kapott információkon felül a CANVAS és CANVAS-R vizsgálatok független adatfigyelő bizottsága (IDMC), amely hozzáfér valamennyi, a titkosítás alól feloldott, kardiovaszkuláris kimeneteli és biztonságossági adathoz, azt javasolta, hogy folytassák a vizsgálatot, tegyenek intézkedéseket a lehetséges kockázat minimalizálása érdekében, és megfelelően tájékoztassák a résztvevőket erről a kockázatról.

Az Európai Bizottság 2016. április 15-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást kezdeményezett; felkérték a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profiljára kifejtett hatást, hogy vizsgálja meg, hogy ez egy osztály probléma-e, és 2017. március 31-ig fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e, valamint szükség van-e időszakos intézkedésekre az ilyen gyógyszerek biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása érdekében.

2016. május 2-án az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást (DHPC) adtak ki az egészségügyi szakemberek részére, miszerint egy kanagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatban az alsó végtagi (főként lábujj) amputációk előfordulási gyakorisága kétszer magasabb volt; ezenfelül hangsúlyozták a betegek felvilágosításának szükségességét a rutin megelőző lábápolás fontosságáról. A tájékoztatásban arra is megkérték az egészségügyi szakembereket, hogy mérleeljék a kezelés felfüggesztését azoknál a betegeknél, akiknél amputációt megelőző események alakulnak ki.

Továbbá a PRAC úgy vélte, hogy az osztályhatás nem zárható ki, mivel valamennyi SGLT2 inhibitor hatásmechanizmusa azonos, az amputáció kockázatának növekedéséhez vezető, lehetséges mechanizmus nem ismert, valamint jelenleg nem azonosítható a háttérben olyan ok, amely kizárólag a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekre lenne specifikus. Ennek következtében az Európai Bizottság 2016. július 6-án a jelen eljárás kiterjesztését kérte az SGLT2 inhibitorok osztályába tartozó, valamennyi engedélyezett készítményre.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Az összes rendelkezésre álló adat mérlegelését követően a PRAC azon a véleményen volt, hogy a CANVAS és a CANVAS-R vizsgálatokban előforduló amputációkra vonatkozó, egyre több adat megerősíti a fokozott amputációs kockázatot a kanagliflozin alkalmazásával kapcsolatosan; nem valószínű, hogy az amputációs kockázatban a placebóhoz képest a kanagliflozin kapcsán megfigyelt különbség véletlen egybeesés lenne. A PRAC továbbá úgy vélte, hogy a dapagliflozin és empagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében az amputációs eseményekre vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó adatok nem álltak rendelkezésre ugyanolyan mértékben, mint a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében, vagy az adatgyűjtés bizonyos korlátokkal bírt.

A PRAC ezenfelül azon a véleményen volt, hogy az amputációs kockázatot illetően megfigyelt kiegyensúlyozatlanságok háttérében jelenleg nem azonosítható olyan ok, amely specifikusan a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekhez, és nem az osztály többi készítményéhez lenne köthető. Az osztály minden tagjának azonos a hatásmódja, és nem létezik olyan igazolt háttérmechanizmus, amely a kanagliflozinra specifikus lenne. Ezért még nem világos az a hatásmechanizmus, amely lehetővé tenné annak megértését, hogy mely betegek vannak kockázatnak kitéve.

A PRAC megjegyezte, hogy eddig csupán a kanagliflozin esetében vált nyilvánvalóvá a fokozott amputációs kockázat, azonban a dapagliflozinnal még folyamatban van egy nagy méretű kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálat (DECLARE), és az amputációs eseményeket nem jegyezték fel szisztematikusan az empagliflozinnal végzett, már befejezett kardiovaszkuláris kimenetel vizsgálatban. Így jelenleg nem lehet megállapítani, hogy a fokozott amputációs kockázat osztályhatás-e vagy sem.

Ezért az összes benyújtott adat vizsgálatát követően, a fentiek tükrében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a fent felsorolt készítmények előny-kockázat profilja pozitív marad, azonban úgy vélte, hogy indokolt valamennyi, engedélyezett SGLT2 inhibitor terméktájékoztatójának módosítása, az alsó végtagi amputációk kockázatáról szóló információk beillesztésével, valamint további farmakovigilanciái tevékenységek, amelyeknek szerepelniük kell a kockázatkezelési tervben. A CANVAS és CANVAS-R vizsgálatokat 2017-ben, a CREDENCE és DECLARE vizsgálatokat pedig 2020-ban tervezik befejezni. Ezen vizsgálatok végleges elemzése a titkosítás feloldását követően további információkkal szolgál az SGLT2 inhibitorok előnyeiről és kockázatairól, különösen az alsó végtagi amputációk kockázatáról.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárást az A. mellékletben felsorolt készítmények vonatkozásában.
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, a 2-es típusú cukorbetegség miatt SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerekkel kezelt betegeknél az alsó végtagi amputáció kockázatával kapcsolatos adatok összességét.
- A PRAC úgy vélte, hogy a CANVAS és CANVAS-R vizsgálatokból az amputációra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok megerősítik, hogy a kanagliflozin kezelés hozzájárulhat az alsó végtagi (főként lábujj) amputációk fokozott kockázatához.
- A PRAC továbbá azon a véleményen volt, hogy a hatásmechanizmus, amely lehetővé tenné annak megértését, hogy mely betegek vannak kockázatnak kitéve, még nem világos.
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy az amputációs kockázatot illetően megfigyelt kiegyensúlyozatlanságok háttérében jelenleg nem azonosítható olyan ok, amely specifikusan a kanagliflozin tartalmú gyógyszerekhez, és nem az osztály többi készítményéhez lenne köthető.
- A PRAC megállapította, hogy a dapagliflozin és empagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében az amputációs eseményekre vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó adatok nem álltak rendelkezésre ugyanolyan mértékben, mint a kanagliflozin tartalmú gyógyszerek esetében, vagy az ilyen eseményekre vonatkozó adatgyűjtés bizonyos korlátokkal bírt.
- A PRAC ezért úgy ítélte meg, hogy a kockázat egy potenciális osztályhatás lehet.

- Mivel az eseményekhez potenciálisan hozzájáruló, általános amputációs kockázati tényezőkön felül nem lehetett specifikus kockázati tényezőket azonosítani, a PRAC azt javasolta, hogy az amputáció megelőzése céljából általános tanácsként fel kell hívni a betegek figyelmét a rutin megelőző lábápolásra és a megfelelő hidráltság fenntartására.
- A PRAC ezért azon a véleményen volt, hogy az alsó végtagi amputáció kockázatát valamennyi, az A mellékletben felsorolt készítmény terméktájékoztatójába bele kell foglalni egy figyelmeztetéssel együtt, amely hangsúlyozza az egészségügyi szakemberek és a betegek számára a rutin megelőző lábápolás fontosságát. A kanagliflozinra vonatkozó figyelmeztetés azt az információt is tartalmazza, hogy az amputációt megelőző események jelentkezése esetén mérlegelhető a kezelés felfüggesztése. A kanagliflozin esetében az alsó végtagi (főként lábujj) amputációkat gyógyszer-mellékhatásként is beillesztették a terméktájékoztatóba.
- A PRAC továbbá úgy vélte, hogy további információkat kell gyűjteni az amputációs eseményekről a klinikai vizsgálatokban megfelelő esettanulmány formanyomtatványokkal, a forgalomba hozatal utáni eseteknél utánkövető kérdőívvel, az amputációt megelőző eseményekre vonatkozóan gyakori MedDRA preferált kifejezés listák alkalmazásával, valamint nagy méretű vizsgálatok, köztük kardiovaszkuláris kimeneteli vizsgálatok, megfelelő metaanalízisei révén. Minden kockázatkezelési tervet ennek megfelelően kell frissíteni, amelyhez a megfelelő módosítást az Európai Bizottság határozatát követő egy hónapon belül kell benyújtani.

Ennek eredményeképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az A mellékletben felsorolt, SGLT2 inhibitor tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai, valamint a kockázatkezelési terve foglalandó, további farmakovigilanciái tevékenységek mellett.

Ezért a PRAC azt javasolta, hogy a fent felsorolt, és az A. mellékletben megtalálható gyógyszerek esetében a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása indokolt, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a PRAC ajánlásának III. melléklete tartalmazza.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Átfogó következtetés

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy az Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance és Synjardy előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CHMP ezért az Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance és Synjardy forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.