

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Natrium-glukos kotransportör 2-hämmare (SGLT2) används tillsammans med kost och motion för patienter med typ 2-diabetes, antingen ensamt eller i kombination med andra diabetesläkemedel.

I mars 2016 informerades EMA av innehavaren av godkännande för försäljning av kanagliflozin om en cirka fördubblad incidens av nedre extremitetsamputationer hos kanagliflozin-behandlade patienter jämfört med placebo i den pågående kardiovaskulära biverkningsstudien CANVAS, som sponsras av innehavaren av godkännande för försäljning. En analys av den pågående njurstudien CANVAS-R med en liknande population som CANVAS visade dessutom på en numerisk obalans för amputationshändelser.

Mot bakgrund av informationen till EMA rekommenderade den oberoende dataövervakningskommittén ("Independent Data Monitoring Committee" – IDMC) för studierna CANVAS och CANVAS-R, som har tillgång till alla avkodade kardiovaskulära data avseende resultat och säkerhet, att studien bör fortsätta, att åtgärder bör vidtas för att minimera denna potentiella risk och att deltagarna bör informeras om risken på lämpligt sätt.

Den 15 april 2016 inledde Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) ombads att bedöma effekten på nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller kanagliflozin, att bedöma huruvida detta är en fråga om läkemedelsklass och att till den 31 mars 2017 utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas, samt huruvida det krävs preliminära åtgärder för att garantera säker och effektiv användning av dessa läkemedel.

Den 2 maj 2016 spreds ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev) till sjukvårdspersonal för att informera dem om att en fördubblad incidens av nedre extremitetsamputation (främst av tå) hade setts i en klinisk prövning med kanagliflozin. Dessutom betonades det att patienter behöver få råd om vikten av rutinmässig förebyggande fotvård. I informationsbrevet ombads även sjukvårdspersonalen att överväga behandlingsavbrott för patienter där utveckling av händelser som föregår amputation ses.

Dessutom fann PRAC att en klasseffekt inte kunde uteslutas med tanke på att alla SGLT2-hämmare delar samma verkningsmekanism, eftersom den potentiella mekanism som leder till en förhöjd amputationsrisk inte är känd, och eftersom en bakomliggande orsak som är specifik för endast kanagliflozin-innehållande läkemedel inte kan identifieras för tillfället. Följaktligen begärde Europeiska kommissionen den 6 juli 2016 att det aktuella förfarandet skulle utökas till att innefatta samtliga godkända läkemedel inom klassen SGLT2-hämmare.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Efter att ha beaktat alla tillgängliga uppgifter fann PRAC att den ökande mängden data om amputation i CANVAS- och CANVAS-R-prövningen bekräftar en förhöjd amputationsrisk för kanagliflozin, och att det är osannolikt att skillnaden i amputationsrisk som sågs med kanagliflozin jämfört med placebo är ett slumpmässigt fynd. PRAC fann även att data om amputationshändelser från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning av dapagliflozin och empagliflozin-innehållande läkemedel antingen inte är tillgängliga i samma grad som för kanagliflozin-innehållande läkemedel eller att det fanns vissa begränsningar i datainsamlingen.

PRAC ansåg även att det för närvarande inte är möjligt att fastställa en bakomliggande orsak till de iakttagna obalanserna i amputationsrisken som skulle hänföra sig specifikt till kanagliflozin-innehållande läkemedel och inte till de andra läkemedlen i klassen. Alla medel i klassen delar samma

verkningsmekanism och det finns ingen bekräftad bakomliggande mekanism som är specifik för kanagliflozin. Verkningsmekanismen som skulle göra det möjligt att förstå vilka patienter som är i riskzonen är därför fortfarande oklar.

PRAC noterade att en förhöjd amputationsrisk hittills bara har framgått med kanagliflozin, men att en storskalig studie om kardiovaskulära resultat (DECLARE) fortfarande pågår för dapagliflozin och att amputationshändelser inte fångades upp systematiskt inom den slutförda stora studien om kardiovaskulära resultat som utfördes med empagliflozin (EMPA-REG). Det är för tillfället därför inte möjligt att fastställa huruvida den förhöjda amputationsrisken är en klasseffekt eller inte.

Efter att ha övervägt samtliga inlämnade data fann PRAC av denna anledning att nytta-riskförhållandet för läkemedlen i ovanstående förteckning är fortsatt positivt, men ansåg samtidigt att ändringar var nödvändiga i produktinformationen till alla godkända SGLT2-hämmare med tillägg av information om risken för nedre extremitetsamputationer, liksom att kompletterande biverkningsbevakning bör återges i riskhanteringsplanen. Studierna CANVAS och CANVAS-R och studierna CREDENCE och DECLARE beräknas vara avslutade under 2017 respektive 2020. En slutgiltig analys av dessa studier efter avkodning ska ge ytterligare information om nytta-riskförhållandet för SGLT2-hämmare, särskilt om risken för nedre extremitetsamputationer.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för läkemedlen enligt förteckningen i bilaga A.
- PRAC har granskat samtliga data som har lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning vad gäller nedre extremitetsamputation hos patienter som behandlas med natriumglukos kotransportör 2-hämmare (SGLT2) för typ 2-diabetes mellitus.
- PRAC fann att de tillgängliga uppgifterna om amputation i CANVAS- och CANVAS-R-prövningarna bekräftar att behandling med kanagliflozin kan bidra till en förhöjd risk för nedre extremitetsamputation, främst av tån.
- PRAC ansåg även att en verkningsmekanism som gör det möjligt att förstå vilka patienter som är i riskzonen fortfarande är oklar.
- PRAC ansåg att det för närvarande inte är möjligt att fastställa en bakomliggande orsak till de iakttagna obalanserna i amputationsrisken som skulle hänföra sig specifikt till kanagliflozin-innehållande läkemedel och inte till de andra läkemedlen i klassen.
- PRAC noterade att data om amputationshändelser från kliniska prövningar och övervakning efter godkännande för försäljning av dapagliflozin och empagliflozin-innehållande läkemedel antingen inte är tillgängliga i samma grad som för kanagliflozin-innehållande läkemedel eller att det fanns vissa begränsningar i datainsamlingen av dessa biverkningar.
- PRAC fann därför att risken kan utgöra en möjlig klasseffekt.
- Eftersom ingen specifik riskfaktor kunde identifieras utöver allmänna amputationsriskfaktorer som potentiellt bidrar till biverkningarna, rekommenderade PRAC att patienterna bör få råd om rutinmässig förebyggande fotvård och att de som allmänt råd bör bevara adekvat hydrering för att förebygga amputation.

- PRAC ansåg därför att risken för nedre extremitetsamputation bör ingå i produktinformationen till alla läkemedel i bilaga A, med en varning för vårdpersonal och patienter som betonar vikten av rutinmässig förebyggande fotvård. Varningen för kanagliflozin innefattar även information om att avbruten behandling kan övervägas för patienter där utveckling av händelser som föregår amputation ses. För kanagliflozin har nedre extremitetsamputationer (främst av tå) också tagits med som en biverkning i produktinformationen.
- PRAC fann även att ytterligare information bör samlas in om amputationshändelser med hjälp av lämpliga formulär med fallstudier (CRF) för kliniska prövningar, uppföljningsformulär för fall efter godkännande för försäljning, användning av listor med MedDRA:s vanligen föredragna termer (PT) för händelser som föregår amputation, samt lämpliga metaanalyser av stora studier inbegripet studier av kardiovaskulära resultat. Alla riskhanteringsplaner ska uppdateras i enlighet med detta via en lämplig ändring som ska lämnas in senast en månad efter Europeiska kommissionens beslut.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller SGLT2-hämmare i bilaga A är fortsatt gynnsamt, förutsatt att avtalade ändringar införs i produktinformationen och kompletterande biverkningsbevakning återges i riskhanteringsplanen.

PRAC rekommenderade därför att ändringen av villkoren för godkännande för försäljning för de ovanstående läkemedlen som tas upp i bilaga A, för vilka de relevanta avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga III i PRAC:s rekommendation, var nödvändig.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsatser

CHMP anser därför att nytta-riskförhållandet för Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance och Synjardy är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance och Synjardy.