

Liite IV

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjiä käytetään ruokavalioon ja liikuntaan yhdistettynä tyypin 2 diabeteksen hoitoon joko yksinään tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa.

Kanagliflotsiinin myyntiluvan haltija ilmoitti Euroopan lääkevirastolle maaliskuussa 2016, että kanagliflotsiinilla hoidetuilla potilailla alaraajaan liittyvien amputaatioiden määrä oli lähes kaksinkertaistunut verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin meneillään olleessa kardiovaskulaarisia tapahtumia koskevassa tutkimuksessa (CANVAS), jota myyntiluvan haltija rahoitti. Lisäksi meneillään olleen munuaistutkimuksen (CANVAS-R), jonka populaatio oli samanlainen kuin CANVAS-tutkimuksessa, analyysi osoitti amputaatiotapahtumiin liittyvää numeerista epätasapainoa.

Euroopan lääkeviraston saamien tietojen lisäksi CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimusten riippumaton seurantaryhmä (IDMC), jolla on käytettävissään kaikki sokkouttamattomat kardiovaskulaariset tulokset ja turvallisuustiedot, suositteli, että tutkimusta pitäisi jatkaa ja että on ryhdyttävä toimiin tämän mahdollisen riskin pienentämiseksi ja että tutkimuspotilaille on tiedotettava riittävästi tästä riskistä.

Euroopan komissio aloitti 15. huhtikuuta 2016 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRACia) pyydettiin arvioimaan kanagliflotsiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhdetta sekä arvioimaan, koskeeko tämä ongelma lääkeluokkaa, ja antamaan 31. maaliskuuta 2017 mennessä suosituksen siitä, olisiko asiaan liittyvät myyntiluvat säilytettävä, olisiko niitä muutettava vai olisiko ne peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan. Lisäksi komiteaa pyydettiin pohtimaan, ovatko väliaikaiset toimet tarpeen näiden lääkevalmisteiden turvallisen ja tehokkaan käytön varmistamiseksi.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (DHPC) lähetettiin 2. toukokuuta 2016, ja siinä terveydenhuollon ammattilaisille tiedotettiin, että kanagliflotsiinia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa oli havaittu alaraajaan liittyvien (pääasiassa varpaan) amputaatioiden kaksinkertainen esiintymistiheys. Lisäksi kirjeessä korostettiin, että on tärkeää muistuttaa potilaille tavanomaisen ehkäisevän jalkahoidon merkityksestä. Kirjeessä terveydenhuollon ammattilaisia pyydettiin myös harkitsemaan hoidon lopettamista potilailla, joille kehittyi amputaatiota ennakoivia tapahtumia.

PRAC katsoi myös, ettei luokkavaikutusta voida sulkea pois, koska kaikkien SGLT2:n estäjien vaikutusmekanismi on sama ja koska mahdollista mekanismia, joka johtaa suurentuneeseen amputaatoriskiin, ei tunneta, ja koska tällä hetkellä ei voida myöskään määrittää vain kanagliflotsiinia sisältäviin lääkkeisiin liittyvää perimmäistä syytä. Näin ollen Euroopan komissio pyysi 6. heinäkuuta 2016, että menettelyä laajennettaisiin koskemaan kaikki SGLT2:n estäjien luokkaan kuuluvat myyntiluvan saaneet valmisteet.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot PRAC katsoi, että CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimuksissa amputaatioita koskevien tietojen lisääntyminen vahvistaa kanagliflotsiiniin liittyvän amputaatoriskin suurenemisen ja että on epätodennäköistä, että kanagliflotsiinin yhteydessä havaitun amputaatoriskin ero lumelääkkeeseen verrattuna olisi sattumanvarainen löydös. Lisäksi PRAC totesi, että tietoa amputaatiotapahtumista dapagliflotsiinia ja empagliflotsiinia sisältävien lääkkeiden kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta joko ei ole saatavana yhtä paljon kuin kanagliflotsiinia sisältävistä lääkkeistä tai näiden tutkimusten tiedonkeruussa on ollut joitakin rajoituksia.

PRAC katsoi myös, ettei tällä hetkellä ole mahdollista määrittää amputaatoriskissä havaitun epätasapainon perimmäistä syytä, joka liittyisi nimenomaan kanagliflotsiinia sisältäviin lääkkeisiin mutta ei muihin saman luokan valmisteisiin. Kaikkien luokan valmisteiden vaikutustapa on sama, eikä mitään sellaista mekanismia ole vahvistettu, joka liittyisi vain kanagliflotsiiniin. Näin ollen vaikutustapa, jonka perusteella olisi mahdollista saada käsitys riskissä olevista potilaista, on edelleen epäselvä.

PRAC totesi, että suurentunut amputaatoriski on käynyt ilmi tähän mennessä vain kanagliflotsiinin yhteydessä, mutta dapagliflotsiinista on yhä meneillään laaja kardiovaskulaarisia tuloksia koskeva tutkimus (DECLARE), eikä päättyneessä laajassa kardiovaskulaarisia tuloksia koskevassa tutkimuksessa, joka tehtiin empagliflotsiinista (EMPA-REG), käsitelty amputaatiotapahtumia järjestelmällisesti. Näin ollen sitä, onko suurentunut amputaatoriski luokkavaikutus vai ei, ei voida tällä hetkellä vahvistaa.

Kaikkien toimitettujen tietojen ja edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että edellä lueteltujen valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, mutta että kaikkien hyväksytyjen SGLT2:n estäjien valmistetietoja on muutettava lisäämällä niihin tietoa alaraajaan liittyvien amputaatioiden riskistä. Lisäksi riskinhallintasuunnitelmaan on lisättävä maininta lääketurvatoiminnan lisätoimista. Suunnitelmien mukaan CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimukset valmistuvat vuonna 2017 ja CREDENCE- ja DECLARE-tutkimukset vuonna 2020. Näiden tutkimusten sokkouttamisen purkamisen jälkeisestä lopullisesta analyysistä saadaan lisätietoa SGLT2:n estäjien hyöty-riskisuhteesta etenkin alaraajaan liittyvien amputaatioiden riskin osalta.

Perusteet lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukselle

Ottaen huomioon, että

- PRAC aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski liitteessä A lueteltuja valmisteita;
- PRAC arvioi kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot, jotka koskivat alaraajaan liittyvien amputaatioiden riskiä natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjillä hoidetuilla tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla;
- PRAC totesi, että CANVAS- ja CANVAS-R-tutkimuksista saatavilla olevat tiedot amputoinneista vahvistavat, että kanagliflotsiinihoito saattaa vaikuttaa alaraajaan, pääasiassa varpasiin, liittyvän amputaation suurentuneeseen riskiin;
- PRAC katsoi myös, että vaikutusmekanismi, jonka perusteella voitaisiin ymmärtää, ketkä potilaat ovat riskissä, on yhä epäselvä;
- PRACin mukaan tällä hetkellä ei ole mahdollista määrittää amputaatoriskissä havaitun epätasapainon perimmäistä syytä, joka liittyisi nimenomaan kanagliflotsiinia sisältäviin lääkkeisiin mutta ei muihin saman luokan valmisteisiin;
- PRAC totesi, että tietoa amputaatiotapahtumista dapagliflotsiinia ja empagliflotsiinia sisältävien lääkkeiden kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta joko ei ole saatavana yhtä paljon kuin kanagliflotsiinia sisältävistä lääkkeistä tai tiedonkeruussa näistä tapahtumista on ollut joitakin rajoituksia;
- PRAC katsoi näin ollen, että riskissä voi olla kyse mahdollisesta luokkavaikutuksesta;

- Koska yleisten amputaatioon liittyvien riskitekijöiden lisäksi ei voitu määrittää mitään erityisiä tapahtumiin mahdollisesti vaikuttavia riskitekijöitä, PRAC suositteli, että potilaita on ohjeistettava huolehtimaan tavanomaisesta ehkäisevästä jalkahoidosta ja riittävästä nesteytyksestä amputaation estämiseksi;
- PRAC katsoi, että maininta alaraajaan liittyvän amputaation riskistä on lisättävä kaikkien liitteessä A lueteltujen valmisteiden valmistetietoihin varoitukseksi, jolla terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille korostetaan tavanomaisen ehkäisevän jalkahoidon tärkeyttä. Kanagliflotsiinia koskeva varoitus sisältää myös tiedon siitä, että jos potilaalle kehittyy amputaatiota ennakoivia tapahtumia, on harkittava hoidon lopettamista. Kanagliflotsiinin osalta alaraajaan (pääasiassa varpasiin) liittyvät amputaatiot on sisällytetty valmistetietojen haittavaikutuksia käsittelevään kohtaan;
- Lisäksi PRAC totesi, että kliinisistä tutkimuksista on kerättävä lisätietoa amputaatiotapahtumista asianmukaisten tapausselostelomakkeiden ja markkinoille tulon jälkeisten tapahtumien osalta seurantakyselyjen avulla sekä käyttämällä yleisiä MedDRAn suosittelomia termiluetteloja amputaatiota ennakoivien tapahtumien osalta ja tekemällä asianmukaisia meta-analyyssejä laajoista tutkimuksista ja kardiovaskulaarisia tuloksia käsittelevistä tutkimuksista. Kaikki riskinhallintasuunnitelmat on päivitettävä vastaavasti asianmukaisen muutosmenettelyn kautta ja toimitettava viimeistään kuukauden kuluttua Euroopan komission päätöksestä;

Näin ollen PRAC katsoi, että liitteessä A määritettyjen SGLT2:n estäjiä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja kunhan riskinhallintasuunnitelmaan lisätään lääketurvatoimintaan liittyvät lisätoimet.

PRAC suositteli myyntilupien ehtojen muuttamista kaikkien edellä lueteltujen ja liitteessä A mainittujen lääkevalmisteiden osalta, joiden valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden asianmukaisesti kohtiin tehtävät muutokset esitetään PRACin suosituksen liitteessä III.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Päätelmät

Lääkevalmistekomitea katsoo, että Invokana-, Vokanamet-, Forxige-, Edistride-, Xigduo-, Ebymect-, Jardiance- ja Synjardy-lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Lääkevalmistekomitea suosittelee, että Invokanan, Vokanametin, Forxigen, Edistriden, Xigduon, Ebymectin, Jardiancen ja Synjardyn myyntiluvan ehtoja muutetaan.