

## **Viðauki IV**

### **Vísindalegar niðurstöður**

## Vísindalegar niðurstöður

SGLT2-hemlar eru notaðir ásamt mataræði og æfingum hjá sjúklingum með sykursýki 2, annað hvort einir og sér eða ásamt öðrum sykursýkislyfjum.

Í mars 2016 fékk EMA upplýsingar frá markaðsleyfishafa canagliflosín um u.þ.b. tvöföldun í fjölda aflimunar neðri útlíma hjá þeim sem fengu canagliflósín samanborið við þá sem höfðu fengið lyfleysu í CANVAS rannsókn, sem styrkt var af markaðsleyfishafanum. Auk þess sýndi greining á CANVAS-R rannsókn með svipuðu úrtaki og CANVAS ójafnvægi í fjölda hvað varðar tilvik aflimana.

Auk þeirra upplýsinga sem EMA fékk, mælti óháða gagnaeftirlitsnefndin, IDMC, fyrir CANVAS og CANVAS-R rannsóknirnar, sem hefur aðgang að öllum niðurstöðum úr opnum rannsóknum, með að halda ætti rannsókninni áfram, að grípa ætti til aðgerða til að draga úr mögulegri hættu og að upplýsa ætti þátttakendur með fullnægjandi hætti um áhættuna.

Evrópuráðið setti í gang ferli í samræmi við grein 20 í reglugerð nr. 726/2004 hinn 15. apríl 2016. PRAC var beðin um að meta áhrif á jafnvægi ávinnings og áhættu af lyfjum sem innihalda canagliflosín, til að meta hvort um einkenni flokks væri að ræða og til að gefa út ráðleggingar fyrir 31. mars 2017 um hvort markaðsleyfi ætti að standa óbreytt, vera breytt, setja í bið eða afturkalla og hvort aðgerða væri þörf til að tryggja örugga og virka notkun á þessum lyfjum.

Bréf til heilbrigðisstarfsmanna (DHPC) var sent hinn 2. maí til að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk um að vart hafið orðið við tvöföldun tilvika aflimunar neðri útlíma (einkum á tám) í klínískum rannsóknum á canagliflosín og eins um þörfina á að gefa sjúklingum ráðgjöf um mikilvægi fyrirbyggjandi fótameðferðar. Í bréfinu var heilbrigðisstarfsfólk einnig beðið um að meta hvort hætta ætti meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér einkenni sem gætu verið fyrirboðar aflimunar.

Að auki var það mat PRAC að ekki væri útilokað að um einkenni lyfjaflokks væri að ræða þar sem allir SGLT2-hemlar hafa sama verkunarhátt og sá verkunarháttur sem leiðir til aflimunar er ekki kunnur og vegna þess að ekki er hægt að auðkenna undirliggjandi ástæðu sem tengist lyfjum sem innihalda canagliflosín að svo stöddu. Þess vegna fór EB fram á það hinn 6. júlí 2016 að nügildandi verklag yrði framlengt til að það tæki til allra leyfðra lyfja af flokki SGLT-hemla.

## Almenn samantekt á vísindalegu mati PRAC

Að teknu tilliti til allra tiltækra gagna var það álit PRAC að aukin gögn um aflimun í CANVAS og CANVAS-R staðfesti aukna hættu á aflimun fyrir canagliflosín. Ólíklegt er að sá munur sem er á hættu á aflimun sem sést hjá canagliflosín annars vegar og lyfleysu hins vegar sé tilviljun. PRAC tók einnig tillit til þess að gögn um aflimanir frá klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu fyrir lyf sem innihalda dapagliflosín og empagliflosín eru annað hvort ekki til í sama magni og fyrir lyf sem innihalda canagliflosín eða takmarkanir voru á gagnasöfnun.

PRAC var einnig á þeirri skoðun að ekki sé mögulegt að greina undirliggjandi ástæðu fyrir því ójafnvægi sem orðið hefur vart við í tíðni aflimana sem hægt væri að tengja sérstaklega við lyf sem innihalda canagliflosín og ekki önnur lyf í flokknum. Öll lyfin í flokknum hafa sama verkunarhátt og enginn undirliggjandi verkunarháttur á eingöngu við um canagliflosín. Sá verkunarháttur sem myndi útskýra hvaða sjúklingar eru í áhættuhópi er því enn á huldu.

PRAC tók fram að aðeins hefur orðið vart við aukna áhættu á aflimun hjá canagliflosín til þessa, en stór hjarta- og æðarannsókn (DECLARE) er enn í gangi fyrir dapagliflosín og aflimunartilvik voru ekki greind kerfisbundið í stórri hjarta- og æðarannsókn sem gerð var á empagliflosín og er lokið (EMPA-REG). Því er ekki hægt að skera úr um hvort aukin hætta á aflimun sé einkennandi fyrir lyf af þessum flokki eða ekki.

Eftir að hafa tekið tillit til allra innsendra gagna og í ljósi ofangreinds komst áhættumatsnefndin að því að jafnvægi ávinnings og áhættu hjá ofangreindum lyfjum sé enn jákvætt en telur að ástæða sé til breytinga á upplýsingum um lyf fyrir alla leyfða SGLT2-hemla þar sem upplýsingum um áhættuna á aflimun á neðanverðum útlimum sé bætt við sem og að aðrar lyfjagátaraðgerðir komi fram í áætlun um áhættustjórnun. Áætlað er að CANVAS og CANVAS-R rannsóknunum og CREDENCE og DECLARE rannsóknunum ljúki árið 2017 annars vegar og árið 2020 hins vegar. Lokagreining á þessum áætlunum eftir að gögn hafa verið birt munu veita frekari upplýsingar um kosti/áhættu SGLT2-hemla, sér í lagi áhættuna á aflimun neðri útlíma.

## Ástæður ráðleggingar PRAC

Þar sem

- PRAC tók tillit til þeirra verklagsreglna í grein 20 í reglugerð Evrópuþingsins og ráðsins (EB) nr. 726/2004 um þau lyf sem koma fram í viðauka A;
- PRAC fór yfir öll þau gögn sem markaðsleyfishafar veittu í tengslum við áhættu á aflimun neðri útlíma hjá sjúklingum sem fengu SGLT2-hemla vegna sykursýki af tegund 2;
- PRAC tók tillit til þess að tiltæk gögn um aflimun í CANVAS og CANVAS-R rannsóknunum staðfesta að meðferð með canagliflosín kann að leiða til aukinnar áhættu á aflimun neðri útlíma, sér í lagi tám;
- PRAC var einnig á þeirri skoðun að verkunarháttur sem varpar ljósi á hvaða sjúklingar eru í áhættuhópi er enn ekki skýr.
- PRAC var á þeirri skoðun að ekki sé mögulegt að greina undirliggjandi ástæðu fyrir því ójafnvægi sem orðið hefur vart við hvað varðar áhættu á aflimun sem hægt væri að tengja sérstaklega við lyf sem innihalda canagliflosín og ekki önnur lyf í flokknum.
- PRAC tók fram að gögn um aflimun úr klínískum rannsóknum og eftirlit eftir markaðssetningu fyrir lyf sem innihalda dapagliflosín og empagliflosín eru annað hvort ekki fyrir hendi í sama magni og fyrir lyf sem innihalda canagliflosín eða að takmarkanir voru á gagnasöfnum um þessi atvik;
- PRAC telur því að áhættan kunni að fela í sér möguleg áhrif sem tilheyra lyfjaflokki;
- Ekki var hægt að koma auga á neina sérstaka áhættuþætti fyrir utan almenna áhættuþætti fyrir aflimun er það mat PRAC að sjúklingar skuli fá ráðgjöf um reglulega fyrirbyggjandi fótameðferð og að innbyrða nægilegan vökva til að koma í veg fyrir aflimun.
- Það var því álit áhættumatsnefndarinnar að áhættunnar á aflimun neðri útlíms væri getið í upplýsingum um lyf fyrir þau lyf sem koma fram í viðauka A, með viðvörðun þar sem heilbrigðisstarfsfólk og sjúklingar eru látnir vita um mikilvægi reglulegrar fyrirbyggjandi fótameðferðar. Viðvörðun fyrir canagliflosín inniheldur einnig upplýsingar um að ráðlegt gæti verið að hætta meðferð hjá sjúklingum sem þróa með sér einkenni sem kunna að vera undanboði aflimunar. Fyrir canagliflosín er aflimunar neðri útlíma (sér í lagi á tám) einnig getið sem aukaverkunar í upplýsingum um lyfið;
- Áhættumatsnefndin telur einnig að viðbótarupplýsingum um aflimunartilvik ætti að safna frá viðeigandi tilvikaskýrslum fyrir klínískar rannsóknir, eftirfylgnispurningum fyrir eftirmarkaðstilvik, lista yfir MedDRA-heiti fyrir undanboða aflimunar og viðeigandi lýsigreiningu á stærri rannsóknum, þ.m.t. stórum hjarta- og æðarannsóknum. Allar áætlanir um

áhættustjórnun ætti að uppfæra til samræmis með viðeigandi breytingum sem senda skal inn eigi síðar en einum mánuði eftir ákvörðun Evrópuráðsins;

Í framhaldi af þessu komst PRAC að þeirri niðurstöðu að jafnvægi ávinnings/áhættu hjá lyfjum sem innihalda SGLT2-hemla og getið er í Viðauka A sé enn jákvætt, háð þeim breytingum sem samþykktar hafa verið á upplýsingum um lyf og öðrum lyfjagátaraðgerðum sem koma skulu fram í áætlun um áhættustjórnun.

Því mælir PRAC með að ástæða sé fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfis fyrir ofangreind lyf sem getið er í Viðauka A, og hverra viðkomandi hluta í samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli er fjallað um í Viðauka III í ráðleggingu PRAC.

### **Álit CHMP**

Eftir að hafa skoðað ráðleggingar áhættumatsnefndarinnar er CHMP sammála heildarniðurstöðu nefndarinnar og ástæðum ráðleggingarinnar.

### **Heildarályktun**

Í framhaldi af því telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy sé áfram hagstætt ef ofangreindar breytingar eru gerðar á upplýsingunum um lyfin.

CHMP mælir því með að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt fyrir Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance og Synjardy.