

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

Inhibítory sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) sa používajú spolu s diétou a cvičením u pacientov s cukrovkou typu 2 buď v monoterapii, alebo v kombinácii s inými liekmi proti cukrovke.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre kanagliflozín informoval v marci 2016 agentúru EMA o približne 2-násobnom zvýšení amputácií dolnej končatiny u pacientov liečených kanagliflozínom v porovnaní s placebom v prebiehajúcej štúdii CANVAS skúmajúcej kardiovaskulárne udalosti, sponzorovanej držiteľom povolenia na uvedenie na trh. Okrem toho sa na základe analýzy prebiehajúcej renálnej štúdie CANVAS-R s podobnou populáciou ako v štúdii CANVAS preukázala numerická nerovnováha, pokiaľ ide o udalosti amputácie.

Čo sa týka informácií, ktoré prijala agentúra EMA, Nezavislý výbor pre monitorovanie údajov (IDMC) pre štúdie CANVAS a CANVAS-R, ktorý má prístup ku všetkým nezaslepeným kardiovaskulárnym výsledkom a údajom o bezpečnosti odporučil, aby štúdia pokračovala, zaviedli sa opatrenia na minimalizovanie tohto potenciálneho rizika a účastníci boli primerane informovaní o tomto riziku.

Európska komisia (EK) začala 15. apríla 2016 postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004. Výbor PRAC bol požiadaný, aby posúdil vplyv pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich kanagliflozín s cieľom stanoviť, či ide o účinok typický pre triedu liekov. Takisto bol požiadaný, aby do 31. marca 2017 vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť a či sú potrebné predbežné opatrenia na zaistenie bezpečného a účinného používania týchto liekov.

Dňa 2. mája 2016 bola distribuovaná priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC) s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov, že v klinickom skúšaní s kanagliflozínom sa pozoroval dvojnásobne vyšší výskyt amputácie dolnej končatiny (najmä palca). Bola tiež zdôraznená potreba informovať pacientov o dôležitosti bežnej preventívnej starostlivosti o nohy. V tomto oznámení boli tiež zdravotnícki pracovníci požiadaní, aby zvažili prerušenie liečby u pacientov, u ktorých sa vyskytli udalosti predchádzajúce amputácii.

Výbor PRAC tiež usúdil, že účinok typický pre triedu liekov sa nemôže vylúčiť, keďže všetky inhibítory SGLT2 majú rovnaký mechanizmus účinku a vzhľadom na to, že potenciálny mechanizmus vedúci k zvýšenému riziku amputácie nie je známy a základná príčina špecifická len pre lieky obsahujúce kanagliflozín sa v súčasnosti nemôže identifikovať. Preto Európska komisia požiadala 6. júla 2016 o rozšírenie súčasného postupu tak, aby zahŕňal všetky povolené lieky z triedy inhibítorov SGLT2.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky dostupné údaje a dospel k názoru, že pribúdajúce údaje o amputácii v skúšaní CANVAS a CANVAS-R potvrdzujú zvýšené riziko amputácie súvisiace s kanagliflozínom. Je nepravdepodobné, že rozdiel v riziku amputácie pozorovaný v súvislosti s kanagliflozínom v porovnaní s placebom je náhodné zistenie. Výbor PRAC tiež usúdil, že údaje o udalostiach amputácie z klinických skúšaní a dohľadu nad liekmi po uvedení na trh pre lieky obsahujúce dapagliflozín a empagliflozín buď nie sú k dispozícii v rovnakom rozsahu ako pre lieky obsahujúce kanagliflozín, alebo v zbere údajov boli určité nedostatky.

Výbor PRAC dospel tiež k názoru, že v súčasnosti nemožno identifikovať základnú príčinu pozorovanej nerovnováhy v riziku amputácie, ktoré by sa mohlo konkrétne pripísať liekom obsahujúcim kanagliflozín a nie iným liekom z tejto triedy. Všetci členovia tejto triedy majú rovnaký spôsob účinku a základný mechanizmus, špecifický pre kanagliflozín, nie je potvrdený. Preto ešte stále nebol objasnený mechanizmus účinku, na základe ktorého by sa dali identifikovať rizikovní pacienti.

Výbor PRAC poznamenal, že zvýšené riziko amputácie je doteraz zjavné len v prípade kanagliflozínu, ale jedna rozsiahla štúdia s kanagliflozínom skúmajúca kardiovaskulárne výsledky (DECLARE) stále prebieha a udalosti amputácie neboli systematicky zachytené v dokončenej rozsiahlej štúdii s empagliflozínom skúmajúcej kardiovaskulárne výsledky (EMPA-REG). Preto v súčasnosti nemožno stanoviť, či zvýšené riziko amputácie je alebo nie je účinok typický pre triedu liekov.

Vzhľadom na všetky predložené údaje a vzhľadom na uvedené skutočnosti preto výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre uvedené lieky ostáva pozitívny, ale usúdil, že sú potrebné zmeny v informácii o lieku pre všetky povolené inhibítory SGLT2, pričom sa majú pridať informácie týkajúce sa rizika amputácie dolnej končatiny, ako aj ďalšie farmakovigilančné činnosti, ktoré sa majú odzrkadliť v RMP. Dokončenie štúdií CANVAS a CANVAS-R sa plánuje v roku 2017 a dokončenie štúdií CREDENCE a DECLARE sa plánuje v roku 2020. Finálna analýza týchto štúdií po odslepení poskytne ďalšie informácie o pomere prínosu a rizika inhibítorov SGLT2, najmä o riziku amputácie dolnej končatiny.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže:

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre lieky uvedené v prílohe A,
- výbor PRAC preskúmal celkové údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s rizikom amputácie dolnej končatiny u pacientov liečených inhibítormi sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2) na ochorenie diabetes mellitus typu 2,
- výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o amputácii v skúšaniach CANVAS a CANVAS-R potvrdzujú, že liečba kanagliflozínom môže prispieť k zvýšenému riziku amputácie dolnej končatiny, hlavne palca,
- výbor PRAC dospel tiež k názoru, že mechanizmus účinku umožňujúci pochopiť, ktorým pacientom hrozí riziko, stále nie je jasný,
- Výbor PRAC dospel k názoru, že v súčasnosti nemožno identifikovať základnú príčinu pozorovanej nerovnováhy v riziku amputácie, ktoré by sa mohlo konkrétne pripísať liekom obsahujúcim kanagliflozín a nie iným liekom z tejto triedy,
- Výbor PRAC poznamenal, že údaje o udalostiach amputácie z klinických skúšaní a dohľadu nad liekmi po uvedení na trh pre lieky obsahujúce dapagliflozín a empagliflozín buď nie sú k dispozícii v rovnakom rozsahu ako pre lieky obsahujúce kanagliflozín, alebo v zbere údajov o týchto udalostiach boli určité nedostatky,
- výbor PRAC preto usúdil, že riziko môže predstavovať možný účinok typický pre triedu liekov,
- keďže okrem všeobecných rizikových faktorov pre amputáciu, ktoré potenciálne prispievajú k týmto udalostiam, nemohli byť identifikované konkrétne rizikové faktory, výbor PRAC odporučil, aby pacienti boli informovaní o bežnej preventívnej starostlivosti o nohy a udržiavaní primeranej hydratácie v rámci všeobecného odporúčania na prevenciu amputácie,
- výbor PRAC preto dospel k názoru, že riziko amputácie dolnej končatiny má byť uvedené v informácii o lieku pre všetky lieky uvedené v prílohe A s upozornením, ktoré zdravotníckemu pracovníkovi a pacientom zdôrazňuje dôležitosť bežnej preventívnej starostlivosti o nohy. Upozornenie týkajúce sa kanagliflozínu tiež zahŕňa informáciu, že u pacientov, u ktorých sa vyskytli udalosti predchádzajúce amputácii, možno zvážiť prerušenie liečby. V informáciách o

lieku pre kanagliflozín sa tiež uvádza amputácia dolnej končatiny (hlavne palca) ako nežiaduci účinok,

- výbor PRAC tiež usúdil, že je potrebné získať ďalšie informácie o udalostiach amputácie prostredníctvom príslušných formulárov prípadových hlásení (CRF) pre klinické skúšania, dotazníkov týkajúcich sa sledovania pre prípady po uvedení na trh, použitia spoločného zoznamu preferovaných výrazov (PT) podľa databázy MedDRA pre udalosti predchádzajúce amputácii a príslušných meta-analýz rozsiahlych štúdií vrátane štúdií skúmajúcich kardiovaskulárne výsledky. Preto sa majú aktualizovať všetky plány RMP prostredníctvom predloženia žiadosti o príslušnú zmenu najneskôr jeden mesiac po vydaní rozhodnutia Európskej komisie.

Preto výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce inhibítora SGLT2 identifikované v prílohe A ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších farmakovigilančných činnosti, ktoré sa majú odzrkadľovať v pláne RMP.

Výbor PRAC preto odporučil, že je potrebná zmena podmienok vydania povolenia na uvedenie na trh pre uvedené lieky z prílohy A, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k odporúčaniam výboru PRAC.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu podmienok vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance a Synjardy.