

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2) се използват заедно с диета и упражнения при пациенти с диабет тип 2, самостоятелно или в комбинация с други лекарства за диабет.

През март 2016 г. притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) на канаглифлозин информира ЕМА за приблизително двукратно увеличение на броя на ампутиациите в долни крайници при лекувани с канаглифлозин пациенти в сравнение с плацебо в спонсорираното от ПРУ изпитване CANVAS за сърдечносъдови (СС) събития, което се провежда понастоящем. В допълнение, анализът на проведеното понастоящем бъбречно изпитване CANVAS-R с популация, подобна на тази в CANVAS, показва числен дисбаланс по отношение на събитията, свързани с ампутиация.

В допълнение към информацията, получена от ЕМА, Независимият комитет за мониторинг на данните (IDMC) за изпитванията CANVAS и CANVAS-R, който има достъп до всички нескрити данни за последствията от СС събития и безопасността, препоръчва изпитването да продължи, да се предприемат мерки за минимизиране на този потенциален риск и участниците да бъдат информирани в достатъчна степен за този риск.

На 15 април 2016 г. Европейската комисия (ЕК) стартира процедура по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004; от Комитета за оценка на риска беше поискано при проследяването на лекарствената безопасност (PRAC) да оцени влиянието на съдържащите канаглифлозин лекарствени продукти върху съотношението полза — риск, да оцени дали това е класов въпрос и до 31 март 2017 г. да издаде препоръка за това дали съответните разрешения за употреба трябва да се продължат, изменят, отложат или отменят, и дали са необходими временни мерки за гарантиране на безопасната и ефективна употреба на тези лекарствени продукти.

На 2 май 2016 г. е изпратено директно съобщение до медицинските специалисти (DHCP), за да ги информира, че в едно клинично проучване с канаглифлозин се наблюдават два пъти повече случаи на ампутиация в долните крайници (главно на палеца на крака). Освен това се акцентира върху необходимостта пациентите да бъдат посъветвани, че е важно да полагат рутинна превантивна грижа за краката. В съобщението се препоръчва също медицинските специалисти да обмислят прекратяване на лечението при пациенти, които развиват събития, предхождани ампутиация.

Освен това PRAC счита, че класовият ефект не може да бъде изключен, защото всички SGLT2 инхибитори споделят един и същ механизъм на действие, не е известен потенциалният механизъм, който води до увеличен риск от ампутиация, и към момента не може да се определи основната причина, която е специфична само за съдържащите канаглифлозин продукти. В резултат на това на 6 юли 2016 г. ЕК поиска удължаване на настоящата процедура, което да включи всички одобрени продукти от класа на SGLT2 инхибиторите.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

След като разгледа всички налични данни PRAC изразява становището, че нарастващите данни за ампутиации в проучванията CANVAS и CANVAS-R потвърждават увеличаване на риска от ампутиация за канаглифлозин; малко вероятно е разликата в риска от ампутиация при канаглифлозин в сравнение с плацебо да е случайна находка. PRAC счита също, че данните от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение за събития на ампутиация за лекарствени продукти, съдържащи дапаглифлозин и емпаглифлозин, или не са налични в същата степен, в каквато са за съдържащите канаглифлозин лекарства, или са налице известни ограничения при събирането на данните.

PRAC изразява и становището, че понастоящем не е възможно да се определи основната причина за наблюдаваните диспропорции в риска от ампутация, която би била присъща само за съдържащите канаглифлозин лекарства, а не за другите продукти от този клас. Всички членове на класа споделят един и същ механизъм на действие и няма потвърден основен механизъм, който е специфичен за канаглифлозин. Поради тази причина все още не е ясен механизъмът на действие, който би позволил да се разбере кои пациенти са с риск.

PRAC отбелязва, че увеличеният риск от ампутация засега е очевиден само за канаглифлозин, но понастоящем все още се провежда едно голямо изпитване с дапаглифлозин за последствия от сърдечносъдови събития (DECLARE) и в рамките на приключеното голямо изпитване, проведено с емпаглифлозин, за последствия от сърдечносъдови събития (EPMA-REG) не са получени данни за системни събития на ампутация. Следователно понастоящем не е възможно да се определи дали увеличеният риск от ампутация е класов ефект, или не.

Поради това, предвид всички представени данни с оглед на гореизложеното, PRAC заключи, че съотношението полза — риск на изброените по-горе продукти остава положително, но счита, че промените в продуктовата информация на всички одобрени SGLT2 инхибитори с добавяне на информация за риска от ампутации в долните крайници, както и отразяването на допълнителни дейности за лекарствената безопасност в ПУР, са оправдани. Планира се изпитванията CANVAS и CANVAS-R и изпитванията CREDENCE и DECLARE да приключат съответно през 2017 и 2020 година. Окончателният анализ на тези изпитвания след разкриването на данните им ще предостави допълнителна информация за ползата/риска на SGLT2 инхибиторите и в частност за риска от ампутации в долните крайници.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004 за продуктите, изброени в Приложение А;
- PRAC направи преглед на всички данни, представени от притежателите на разрешение за употреба по отношение на риска от ампутация в долните крайници при пациенти, лекувани с инхибитори на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2) за захарен диабет тип 2;
- PRAC счита, че наличните данни за ампутации в проучванията CANVAS и CANVAS-R потвърждават, че лечението с канаглифлозин може да допринесе за увеличен риск от ампутация в долните крайници, главно на палеца на крака;
- PRAC изразява също становището, че механизъмът на действие, позволяващ да се разбере кои пациенти са с риск, все още не е ясен;
- PRAC изразява становището, че понастоящем не е възможно да се определи основната причина за наблюдаваните диспропорции в риска от ампутация, която би била присъща само за съдържащите канаглифлозин лекарства, а не за другите продукти от този клас;
- PRAC отбелязва, че данните от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение за събития на ампутация за лекарствени продукти, съдържащи дапаглифлозин и емпаглифлозин, или не са налични в същата степен, в каквата са за съдържащите канаглифлозин лекарства, или са налице известни ограничения при събирането на данните;

- Поради това PRAC счита, че рискът може да представлява възможен ефект на класа;
- Тъй като не могат да се определят специфични рискови фактори освен общите рискови фактори за ампутация, които вероятно допринасят за събитията, PRAC препоръчва пациентите да бъдат посъветвани да полагат рутинна превантивна грижа за краката и да поддържат адекватна хидратация като общ съвет за предотвратяване на ампутация;
- Поради това PRAC изразява становището, че рискът от ампутация в долните крайници трябва да бъде включен в продуктовата информация за всички продукти, изброени в Приложение А, под формата на предупреждение, което насочва вниманието на медицинските специалисти и пациентите към значението на рутинната превантивна грижа за краката. Предупреждението за канаглифлозин трябва също да включва информацията, че при пациенти, които развиват предхождащи ампутация събития, трябва да се обмисли прекратяване на лечението. Ампутациите в долните крайници (главно на палеца на крака) също трябва да бъдат включени като нежелана лекарствена реакция за канаглифлозин в продуктовата информация;
- PRAC счита също, че трябва да бъде събрана допълнителна информация за събития на ампутация чрез формуляри на доклад за случай (CRF) за клинични проучвания, проследяващи въпросници за постмаркетингови случаи, използване на общите списъци на MedDRA за предпочитан термин (ПТ) за предшествващи ампутация събития и съответните мета-анализи на големи изпитвания, в това число изпитвания за последствията от сърдечносъдови събития. Всички ПУР трябва да се актуализират съответно чрез представяне на подходящо изменение не по-късно от един месец след решението на Европейската комисия;

В резултат PRAC заключава, че съотношението полза — риск за съдържащите SGLT2 инхибитор продукти, посочени в Приложение А, остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените изменения и в ПУР се отразят допълнителни действия, свързани с лекарствената безопасност.

Поради това PRAC счита, че изменението на условията на разрешенията за употреба на горепосочените лекарствените продукти, изброени в Приложение А, за които в Приложение III от препоръката на PRAC са поместени съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката, е оправдано.

Становище на СМНР

След като преразгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

Общо заключение

В резултат на това СМНР счита, че съотношението полза — риск на Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebyumect, Jardiance и Synjardy остава благоприятно при условията на измененията в продуктовата информация, описани по-горе.

Следователно СМНР препоръчва изменение в условията на разрешенията за употреба на Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebyumect, Jardiance и Synjardy.