

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2) se utilizan junto con la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes de tipo 2, tanto solos como en combinación con otros antidiabéticos.

En marzo de 2016, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de la canagliflozina informó a la EMA de un aumento de los casos de amputación de miembros inferiores en pacientes tratados con canagliflozina de aproximadamente el doble en comparación con el placebo en el estudio de episodios cardiovasculares (CV) CANVAS en curso patrocinado por el TAC. Por otro lado, un análisis del estudio renal CANVAS-R en curso, con una población similar a la del estudio CANVAS, mostró un desequilibrio del número de amputaciones.

Además de la información recibida por la EMA, el Comité Independiente de Vigilancia de los Datos (CIVD) de los estudios CANVAS y CANVAS-R, que tiene acceso a todos los datos de seguridad y resultados CV desenmascarados, recomendó continuar con el estudio, que se adoptaran medidas para reducir al mínimo este riesgo potencial y que se informara adecuadamente a los participantes sobre este riesgo.

La Comisión Europea (CE) puso en marcha un procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n° 726/2004 el 15 de abril de 2016; se solicitó al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) que evaluara el impacto en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen canagliflozina, que valorara si se trata de un problema de los fármacos de esa clase y que emitiera una recomendación antes del 31 de marzo de 2017 sobre si las autorizaciones de comercialización correspondientes deben mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse y si es necesario adoptar medidas provisionales para garantizar el uso seguro y eficaz de estos medicamentos.

El 2 de mayo de 2016 se distribuyó una comunicación dirigida a los profesionales sanitarios (DHPC) para informar a dicho colectivo de que se había observado una incidencia dos veces mayor de amputaciones de miembros inferiores (principalmente de dedos de los pies) en un ensayo clínico de canagliflozina; además, se destacó la necesidad de asesorar a los pacientes acerca de la importancia del cuidado preventivo periódico de los pies. En la comunicación también se pedía a los profesionales sanitarios que valorasen suspender el tratamiento en los pacientes que presentasen acontecimientos que pudieran desembocar en una amputación.

Por otro lado, el PRAC consideró que no podía descartarse un efecto de clase, ya que todos los inhibidores del SGLT2 comparten un mismo mecanismo de acción, que se desconoce el posible mecanismo que conduce al aumento del riesgo de amputación y que, por el momento, no se ha identificado una causa subyacente específica de los medicamentos que contienen canagliflozina. En consecuencia, el 6 de julio de 2016, la CE solicitó que se ampliase el procedimiento actual para incluir todos los productos autorizados de la clase de los inhibidores del SGLT2.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Una vez valorados todos los datos disponibles, el PRAC determinó que el creciente número de datos sobre amputaciones de los ensayos CANVAS y CANVAS-R confirmaba el mayor riesgo de amputación de la canagliflozina; es improbable que la diferencia en el riesgo de amputación observada con la canagliflozina en comparación con el placebo sea un hallazgo casual. El PRAC también consideró que no se dispone de la misma cantidad de datos sobre amputaciones en ensayos clínicos y durante el seguimiento en la comercialización de los medicamentos que contienen dapagliflozina y empagliflozina

que de los medicamentos que contienen canagliflozina, o bien que hubo alguna limitación en la recopilación de datos.

El PRAC también dictaminó que, actualmente, no es posible identificar una causa subyacente para los desequilibrios observados en el riesgo de amputación que pueda atribuirse específicamente a los medicamentos que contienen canagliflozina y no a otros productos de su clase. Todos los fármacos de esta clase tienen el mismo modo de acción y no se ha confirmado la existencia de un mecanismo subyacente que sea específico de la canagliflozina. Por tanto, todavía no está claro el mecanismo de acción que permitiría averiguar qué pacientes están en riesgo.

El PRAC señaló que, hasta el momento, el aumento del riesgo de amputación se ha observado únicamente con la canagliflozina, pero todavía está en marcha un amplio estudio de resultados cardiovasculares (DECLARE) con dapagliflozina; además, en el extenso estudio de resultados cardiovasculares realizado con empagliflozina (EMPA-REG) que ya ha finalizado no se hizo un registro sistemático de las amputaciones. Así, en estos momentos no es posible determinar si el aumento del riesgo de amputación es o no un efecto de clase.

Por tanto, una vez valorados todos los datos presentados, y a la vista de lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos indicados anteriormente sigue siendo positiva, pero consideró necesario introducir cambios en la información sobre el producto de todos los inhibidores del SGLT2 autorizados para añadir información sobre el riesgo de amputación de miembros inferiores, así como reflejar actividades de farmacovigilancia adicionales en el plan de gestión de riesgos (PGR). Está previsto que los estudios CANVAS y CANVAS-R y los estudios CREDENCE y DECLARE finalicen en 2017 y 2020, respectivamente. El análisis final de estos estudios, después del desenmascaramiento, proporcionará más información sobre la relación riesgo/beneficio de los inhibidores del SGLT2, en especial del riesgo de amputación de miembros inferiores.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC evaluó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 para los productos enumerados en el Anexo A;
- El PRAC analizó la totalidad de los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización en relación con el riesgo de amputación de miembros inferiores en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2) para la diabetes mellitus de tipo 2;
- El PRAC consideró que los datos disponibles sobre amputaciones de los ensayos CANVAS y CANVAS-R confirman que el tratamiento con canagliflozina puede contribuir al aumento del riesgo de amputación de miembros inferiores, principalmente de los dedos de los pies;
- El PRAC también señaló que aún no se conoce un mecanismo de acción que permita saber qué pacientes están en riesgo;
- El PRAC opinó que, actualmente, no es posible identificar una causa subyacente para los desequilibrios observados en el riesgo de amputación que pueda atribuirse específicamente a los medicamentos que contienen canagliflozina y no a los otros productos de su clase;
- El PRAC indicó que no se dispone de la misma cantidad de datos sobre amputaciones en ensayos clínicos y durante el seguimiento en la comercialización de los medicamentos que contienen dapagliflozina y empagliflozina que de los medicamentos que contienen

canagliflozina, o bien que hubo alguna limitación en la recopilación de datos sobre estos acontecimientos;

- Por lo tanto, el PRAC consideró que el riesgo podría constituir un posible efecto de clase;
- Dado que no se pudieron identificar factores de riesgo específicos aparte de los factores de riesgo de amputación generales que pueden contribuir a este tipo de acontecimientos, el PRAC recomendó que se asesorara a los pacientes en el cuidado preventivo periódico de los pies y el mantenimiento de una hidratación adecuada como consejos generales para evitar la amputación;
- Por tanto, el PRAC consideró que el riesgo de amputación de miembros inferiores se debería incluir en la información sobre el producto de todos los medicamentos enumerados en el Anexo A, con una advertencia destacada sobre la importancia del cuidado preventivo periódico de los pies dirigida a los profesionales sanitarios y los pacientes. La advertencia para la canagliflozina incluye también información de que, ante la aparición de acontecimientos que pudieran desembocar en una amputación, debe valorarse la suspensión del tratamiento. En el caso de la canagliflozina, se han incluido también las amputaciones de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) como reacción adversa en la información sobre el producto;
- El PRAC también consideró necesario recopilar información complementaria sobre las amputaciones a través de cuadernos de recogida de datos (CRD) adecuados en los ensayos clínicos, cuestionarios de seguimiento para los casos aparecidos después de la comercialización, el uso de listas comunes de términos preferentes (PT) del MedDRA para los acontecimientos que pueden desembocar en una amputación y la realización de metanálisis apropiados de grandes estudios, incluidos los estudios de resultados cardiovasculares. Deben actualizarse en consecuencia todos los PGR mediante la correspondiente modificación, que se presentará, como máximo, un mes después de la decisión de la Comisión Europea;

El PRAC concluyó, por consiguiente, que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen inhibidores del SGLT2 señalados en el Anexo A continúa siendo favorable, sujeta a las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y las actividades de farmacovigilancia complementarias que deben reflejarse en el plan de gestión de riesgos.

Por tanto, el PRAC recomendó modificar las condiciones de la autorización de comercialización de los medicamentos enumerados anteriormente a los que se hace referencia en el Anexo A, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el Anexo III de la recomendación del PRAC.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

Conclusiones generales

El CHMP, en consecuencia, considera que la relación riesgo/beneficio de Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance y Synjardy sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Por consiguiente, el CHMP recomienda modificar las condiciones de la autorización de comercialización de Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance y Synjardy.