

Annexe IV

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont utilisés avec l'alimentation et l'exercice chez les patients présentant un diabète de type 2, soit seuls soit en association avec d'autres médicaments antidiabétiques.

En mars 2016, l'EMA a été informée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) de la canagliflozine d'une incidence environ deux fois plus élevée d'amputations d'un membre inférieur chez les patients traités par canagliflozine comparativement à ceux traités par placebo, observée dans l'étude CANVAS sur les effets cardiovasculaires (CV), actuellement en cours et parrainée par le TAMM. Par ailleurs, une analyse de l'étude sur les effets rénaux CANVAS-R, actuellement menée sur une population similaire à celle de CANVAS, a montré un déséquilibre numérique en ce qui concerne les cas d'amputation.

À la suite des informations reçues par l'EMA, le Comité indépendant de surveillance des données des études CANVAS et CANVAS-R, qui a accès à l'ensemble des résultats CV et des données de sécurité non aveugles, a recommandé que l'étude se poursuive, que des mesures soient prises pour minimiser ce risque potentiel et que les participants soient correctement informés au sujet de ce risque.

La Commission européenne (CE) a ouvert une procédure en vertu de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 le 15 avril 2016. Il a été demandé au PRAC d'évaluer l'impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de canagliflozine, de déterminer s'il s'agit d'un problème de classe et de formuler une recommandation au plus tard le 31 mars 2017 sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché concernées doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées et si des mesures provisoires sont nécessaires pour assurer l'utilisation sûre et efficace de ces médicaments.

Une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) a été distribuée le 2 mai 2016 afin d'informer ceux-ci qu'une incidence deux fois plus élevée d'amputations d'un membre inférieur (principalement de l'orteil) avait été observée dans un essai clinique portant sur la canagliflozine. Par ailleurs, la nécessité de conseiller les patients en ce qui concerne l'importance des soins préventifs de routine des pieds a été soulignée. Dans la communication, il était également demandé aux professionnels de la santé d'envisager l'interruption du traitement chez les patients qui développent des facteurs de risque d'amputation.

Par ailleurs, le PRAC a estimé qu'un effet de classe ne pouvait être exclu, étant donné que tous les inhibiteurs du SGLT2 partagent le même mécanisme d'action, que le mécanisme qui pourrait être à l'origine d'un risque d'amputation accru n'est pas connu, et qu'une cause sous-jacente spécifique aux seuls médicaments à base de canagliflozine ne peut être identifiée pour le moment. Par conséquent, la CE a demandé, le 6 juillet 2016, d'étendre la procédure actuelle à tous les produits autorisés de la classe des inhibiteurs du SGLT2.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Après évaluation de l'ensemble des données disponibles, le PRAC a estimé que les données de plus en plus nombreuses sur l'amputation dans les essais cliniques CANVAS et CANVAS-R confirment un risque d'amputation accru lié à la canagliflozine; il est peu probable que la différence entre le risque d'amputation observé sous canagliflozine et celui observé sous placebo soit due au hasard. Le PRAC a également considéré que les données sur les cas d'amputation issues des essais cliniques et de la surveillance après mise sur le marché relatives aux médicaments à base de dapagliflozine et d'empagliflozine ne sont pas disponibles dans la même mesure que celles relatives aux médicaments à base de canagliflozine, ou que la collecte de données présentait certaines limites.

Le PRAC a également estimé qu'il est actuellement impossible d'identifier une cause sous-jacente des déséquilibres observés au niveau du risque d'amputation qui serait imputable de manière spécifique aux médicaments à base de canagliflozine et non aux autres produits de la classe. Tous les membres de la classe partagent le même mode d'action et il n'existe aucun mécanisme sous-jacent confirmé spécifique à la canagliflozine. Le mécanisme d'action qui permettrait de comprendre quels patients sont exposés à ce risque est par conséquent toujours méconnu.

Le PRAC a constaté qu'un risque d'amputation accru n'apparaît jusqu'à présent que sous canagliflozine, mais une étude de grande envergure sur les effets cardiovasculaires (DECLARE) est toujours en cours pour la dapagliflozine et des cas d'amputation n'ont pas été systématiquement observés dans le cadre d'une étude de grande envergure sur les effets cardiovasculaires menée avec l'empagliflozine (EMPA-REG). Il est donc actuellement impossible d'établir que le risque d'amputation accru est un effet de classe ou non.

Par conséquent, après évaluation de l'ensemble des données soumises, au vu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits visés ci-dessus reste positif, mais a estimé que des modifications des informations sur le produit de tous les inhibiteurs du SGLT2 autorisés, à savoir l'ajout d'informations sur le risque d'amputation d'un membre inférieur, ainsi que des activités de pharmacovigilance supplémentaires à refléter dans le plan de gestion des risques, sont justifiées. Les études CANVAS et CANVAS-R et les études CREDENCE et DECLARE devraient se terminer respectivement en 2017 et 2020. L'analyse finale de ces études, après levée de l'insu, fournira des informations supplémentaires sur le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs du SGLT2, plus particulièrement en ce qui concerne le risque d'amputation d'un membre inférieur.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- le PRAC a tenu compte de la procédure relevant de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour les produits énumérés à l'annexe A;
- le PRAC a examiné la totalité des données soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché en relation avec le risque d'amputation d'un membre inférieur chez les patients traités par inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) pour le diabète de type 2;
- le PRAC a estimé que les données disponibles sur l'amputation dans les essais cliniques CANVAS et CANVAS-R confirment que le traitement par canagliflozine peut contribuer à un risque accru d'amputation d'un membre inférieur, principalement de l'orteil;
- le PRAC a également estimé que le mécanisme d'action, permettant de comprendre quels patients sont exposés à ce risque, est toujours méconnu;
- le PRAC a considéré qu'il est actuellement impossible d'identifier une cause sous-jacente des déséquilibres observés au niveau du risque d'amputation qui serait imputable de manière spécifique aux médicaments à base de canagliflozine et non aux autres produits de la classe;
- le PRAC a constaté que les données sur les cas d'amputation issues des essais cliniques et de la surveillance après mise sur le marché relatives aux médicaments à base de dapagliflozine et d'empagliflozine ne sont pas disponibles dans la même mesure que celles relatives aux médicaments à base de canagliflozine, ou que la collecte de données présentait certaines limites;

- le PRAC a par conséquent considéré que le risque peut constituer un éventuel effet de classe;
- étant donné qu'aucun facteur de risque spécifique n'a pu être identifié à l'exception des facteurs de risque d'amputation généraux contribuant potentiellement à ces cas, le PRAC a recommandé que les patients soient conseillés sur les soins préventifs de routine des pieds et sur l'importance de veiller à une bonne hydratation en tant que conseils généraux pour prévenir l'amputation;
- le PRAC a donc estimé que le risque d'amputation d'un membre inférieur doit être inclus dans les informations sur le produit de tous les produits énumérés à l'annexe A, avec une mise en garde destinée aux professionnels de la santé et aux patients soulignant l'importance des soins préventifs de routine des pieds. La mise en garde relative à la canagliflozine comprend également des informations selon lesquelles il peut être envisagé d'interrompre le traitement chez les patients qui développent des facteurs de risque d'amputation. En ce qui concerne la canagliflozine, les amputations d'un membre inférieur (principalement de l'orteil) ont également été incluses dans les informations sur le produit en tant qu'effet indésirable;
- le PRAC a également estimé que des informations supplémentaires sur les cas d'amputation devaient être collectées au moyen de cahiers d'observation (CRF - *case report forms*) adéquats pour les essais cliniques, de questionnaires de suivi pour les cas survenus après mise sur le marché, de l'utilisation des listes de termes privilégiés fréquents MedDRA pour les facteurs de risque d'amputation, et de méta-analyses d'études de grande envergure, y compris des études sur les effets cardiovasculaires. Tous les plans de gestion des risques doivent être mis à jour en conséquence au moyen d'une modification adéquate à présenter au plus tard un mois après la décision de la Commission européenne.

Le PRAC a donc conclu que le rapport bénéfice/risque des produits à base d'inhibiteurs du SGLT2 identifiés à l'annexe A reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit et des activités de pharmacovigilance supplémentaires à refléter dans le plan de gestion des risques.

Par conséquent, le PRAC a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des produits visés ci-dessus énoncés à l'annexe A, pour lesquels les rubriques concernées des résumés des caractéristiques du produit et des notices sont exposées à l'annexe III des recommandations du PRAC.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Conclusions générales

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance et Synjardy reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance et Synjardy.