

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) se utilizează în asociere cu regim alimentar și exercițiu fizic la pacienții cu diabet de tip 2, în monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antidiabetice.

În martie 2016, EMA a fost informată de deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a canagliflozinului cu privire la o creștere de până la de 2 ori a amputărilor membrelor inferioare la pacienții tratați cu canagliflozin față de cei tratați cu placebo în studiul CANVAS privind evenimentele cardiovasculare (CV), aflat în derulare și sponsorizat de DAPP. În plus, o analiză a studiului CANVAS-R privind afecțiunile renale, aflat în derulare, care cuprinde o populație asemănătoare cu cea din studiul CANVAS, a demonstrat un dezechilibru numeric în ceea ce privește evenimentele soldate cu amputare.

În urma informațiilor primite de EMA, Comitetul independent de monitorizare a datelor (IDMC) pentru studiile CANVAS și CANVAS-R, care are acces la toate datele decodificate privind efectele CV și siguranța, a recomandat continuarea studiului, luarea de măsuri pentru reducerea la minimum a riscului potențial și informarea corespunzătoare a participanților cu privire la acest risc.

La 15 aprilie 2016, Comisia Europeană (CE) a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004; s-a solicitat ca PRAC să evalueze impactul raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin canagliflozin, să evalueze dacă aceasta este o problemă a clasei de medicamente și să emită o recomandare până la 31 martie 2017 prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate și dacă sunt necesare măsuri provizorii pentru a se garanta utilizarea sigură și eficace a acestor medicamente.

La 2 mai 2016 a fost difuzată o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) pentru a-i informa pe aceștia că, într-un studiu clinic cu canagliflozin, s-a observat o dublare a incidenței amputării membrelor inferioare (în special a degetului mare de la picior); în plus, a fost evidențiată necesitatea informării pacienților cu privire la importanța îngrijirii preventive regulate a piciorului. De asemenea, comunicarea a solicitat profesioniștilor din domeniul sănătății să aibă în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care prezintă evenimente premergătoare amputării.

În plus, PRAC a considerat că efectul de clasă nu poate fi exclus, întrucât toți inhibitorii SGLT2 au același mecanism de acțiune, deoarece mecanismul potențial care duce la o creștere a riscului de amputare nu este cunoscut și pentru că, pentru moment, nu a putut fi identificată o cauză subiacentă specifică doar medicamentelor care conțin canagliflozin. În consecință, la 6 iulie 2016, CE a solicitat extinderea procedurii curente pentru a include toate medicamentele autorizate din clasa inhibitorilor SGLT2.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

După analizarea tuturor datelor disponibile, PRAC a considerat că numărul în creștere al informațiilor privind amputările din studiile CANVAS și CANVAS-R confirmă o creștere a riscului de amputare pentru canagliflozin; este puțin probabil ca diferențele observate între canagliflozin și placebo în privința riscului de amputare să fie întâmplătoare. De asemenea, PRAC a considerat că datele privind evenimentele soldate cu amputare obținute din studiile clinice și din supravegherea postautorizare a medicamentelor care conțin dapagliflozin și empagliflozin fie nu sunt disponibile în aceeași măsură ca cele pentru medicamentele care conțin canagliflozin, fie au existat anumite limitări în colectarea datelor.

Totodată, PRAC a considerat că în prezent nu se poate identifica o cauză subiacentă pentru dezechilibrele observate în riscul de amputare, care să poată fi atribuită în mod specific medicamentelor care conțin canagliflozin, dar nu și celorlalte medicamente din clasă. Toate produsele clasei au același mod de acțiune și nu există niciun mecanism subiacent confirmat care să fie specific canagliflozinului. Prin urmare, deocamdată nu este clar mecanismul de acțiune care ar permite să se înțeleagă care sunt pacienții expuși riscului.

PRAC a reținut că până acum creșterea riscului de amputare a devenit evidentă numai în asociere cu canagliflozinul, însă este încă în derulare un studiu amplu privind efectele cardiovasculare (DECLARE) pentru dapagliflozin, iar evenimentele soldate cu amputare nu au fost înregistrate în mod sistematic în studiul amplu, deja finalizat, privind efectele cardiovasculare ale empagliflozinului (EMPA-REG). De aceea, în prezent nu este posibil să se stabilească dacă riscul mai mare de amputare este sau nu un efect de clasă.

Prin urmare, după analizarea tuturor datelor prezentate și ținând cont de cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele menționate mai sus rămâne pozitiv, dar a considerat că se justifică modificarea informațiilor referitoare la produs pentru toți inhibitorii SGLT2 autorizați, prin adăugarea informațiilor privind riscul de amputare a membrelor inferioare, precum și reflectarea în PMR a activităților suplimentare de farmacovigilență. Finalizarea studiilor CANVAS și CANVAS-R și a studiilor CREDENCE și DECLARE este planificată pentru 2017 și, respectiv, 2020. Analiza finală a acestor studii, după decodificare, va oferi informații suplimentare privind raportul beneficiu-risc pentru inhibitorii SGLT2, în special privind riscul de amputări ale membrelor inferioare.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pentru medicamentele enumerate în anexa A;
- PRAC a evaluat toate datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în legătură cu riscul de amputare a membrelor inferioare la pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2) pentru diabetul zaharat de tip 2;
- PRAC a considerat că datele privind amputarea disponibile din studiile CANVAS și CANVAS-R confirmă că tratamentul cu canagliflozin poate contribui la o creștere a riscului de amputare a membrului inferior, în special a degetului mare;
- de asemenea, PRAC a considerat că mecanismul de acțiune încă nu este clar pentru a permite să se înțeleagă care pacienți sunt expuși riscului;
- PRAC a considerat că în prezent nu se poate identifica o cauză subiacentă pentru dezechilibrele observate în privința riscului de amputare, care să poată fi atribuită în mod specific medicamentelor care conțin canagliflozin, dar nu și celorlalte medicamente din clasă;
- PRAC a reținut că datele privind evenimentele soldate cu amputare obținute din studiile clinice și din supravegherea postautorizare a medicamentelor care conțin dapagliflozin și empagliflozin fie nu sunt disponibile în aceeași măsură ca cele pentru medicamentele care conțin canagliflozin, fie au existat anumite limitări în colectarea datelor cu privire la aceste evenimente;
- prin urmare, PRAC a considerat că riscul poate reprezenta un posibil efect de clasă;

- întrucât în afara factorilor de risc generali privind amputarea nu au putut fi identificați factori de risc specifici care să aibă potențialul de a contribui la evenimente, PRAC a recomandat ca pacienților să li se recomande îngrijirea preventivă regulată a piciorului și menținerea unei hidratari corespunzătoare, ca recomandare de ordin general pentru prevenirea amputării;
- prin urmare, PRAC a considerat că riscul de amputare a membrului inferior trebuie inclus în informațiile referitoare la produs pentru toate medicamentele enumerate în anexa A, împreună cu o avertizare care să evidențieze pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți importanța îngrijirii preventive regulate a piciorului. Avertizarea pentru canagliflozin include și informația că trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care dezvoltă evenimente premergătoare amputării. Pentru canagliflozin, amputările membrilor inferioare (în special ale degetului mare de la picior) au fost incluse în informațiile referitoare la produs, ca reacție adversă la medicament;
- de asemenea, PRAC a considerat că trebuie colectate informații suplimentare privind evenimentele soldate cu amputare, prin intermediul unor foi de observație pentru studiile clinice, al unor chestionare de urmărire a cazurilor postautorizare, prin utilizarea listelor de termeni frecvenți preferați de MedDRA pentru evenimentele premergătoare amputării și prin meta-analize corespunzătoare ale studiilor ample, inclusiv ale studiilor privind efectele cardiovasculare. Toate PMR-urile trebuie actualizate în consecință, prin intermediul unei modificări corespunzătoare, care trebuie prezentată nu mai târziu de o lună de la decizia Comisiei Europene.

În consecință, PRAC a concluzionat că rămâne favorabil raportul beneficiu-risc pentru medicamentele identificate în anexa A, care conțin inhibitori SGLT2, sub rezerva modificărilor convenite ale informațiilor referitoare la produs și a reflectării în PMR a activităților suplimentare de farmacovigilență.

Prin urmare, PRAC a recomandat ca fiind justificată modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru medicamentele menționate mai sus, la care se face referire în anexa A și pentru care punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect sunt prezentate în anexa III la recomandarea PRAC.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance și Synjardy rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance și Synjardy.