

## **Anexo IV**

### **Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) são utilizados, juntamente com dieta e exercício físico, em doentes com diabetes de tipo 2, em monoterapia ou em associação com outros medicamentos para a diabetes.

Em março de 2016, a EMA foi informada pelo titular da autorização de introdução no mercado (titular da AIM) da canagliflozina acerca da quase duplicação dos casos de amputações dos membros inferiores em indivíduos tratados com canagliflozina em comparação com o placebo, no estudo em curso CANVAS, promovido pelo titular da AIM, relativo a acontecimentos cardiovasculares (CV). Além disso, uma análise do estudo renal em curso CANVAS-R com uma população semelhante à do CANVAS revelou uma desproporção numérica relativamente aos acontecimentos de amputação.

Na sequência da informação recebida pela EMA, o Comité Independente de Monitorização de Dados (CIMD) para os estudos CANVAS e CANVAS-R, que tem acesso a todos os dados desocultados de segurança e resultados CV, recomendou a continuação do estudo, a tomada de medidas para minimizar este potencial risco e que os participantes devem ser adequadamente informados acerca deste risco.

Em 15 de abril de 2016, a Comissão Europeia (CE) desencadeou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004; foi solicitado ao PRAC que avaliasse o impacto na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm canagliflozina, que determinasse se é um problema da classe e que emitisse uma recomendação até 31 de março de 2017 sobre se as autorizações de introdução no mercado relevantes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas e se são necessárias medidas provisórias para garantir o uso seguro e eficaz destes medicamentos.

Em 2 de maio de 2016, foi distribuída uma Comunicação Direta aos Profissionais de Saúde (CDPS) para informar os profissionais de saúde de que foi observada, num ensaio clínico com canagliflozina, uma incidência duas vezes maior de amputação dos membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés); além disso, foi realçada a necessidade de aconselhar os doentes sobre a importância de cuidados podológicos preventivos de rotina. A comunicação também pedia aos profissionais de saúde para considerarem a descontinuação do tratamento em doentes que desenvolvam acontecimentos precedentes de amputação.

Além disso, o PRAC considerou que não era possível excluir um efeito de classe, pois todos os inibidores do SGLT2 partilham o mesmo mecanismo de ação, o potencial mecanismo que leva a um risco aumentado de amputação não é conhecido e não foi possível, até ao momento, identificar nenhuma causa subjacente específica apenas dos medicamentos que contêm canagliflozina. Consequentemente, a CE solicitou, em 6 de julho de 2016, a extensão do atual procedimento de modo a incluir todos os medicamentos autorizados da classe dos inibidores do SGLT2.

### **Resumo da avaliação científica pelo PRAC**

Após considerar todos os dados disponíveis, o PRAC foi da opinião de que os dados crescentes relativos a amputações nos ensaios CANVAS e CANVAS-R confirmam um risco aumentado de amputação para a canagliflozina; é improvável que a diferença no risco de amputação verificada com a canagliflozina em comparação com o placebo seja um fruto do acaso. O PRAC também considerou que os dados provenientes de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização relativos a acontecimentos de amputação para os medicamentos que contêm dapagliflozina e empagliflozina não estão disponíveis na mesma medida que para os medicamentos que contêm canagliflozina ou existiam algumas limitações na recolha de dados.

O PRAC foi também da opinião de que, atualmente, não é possível identificar uma causa subjacente para as desproporções observadas no risco de amputação que seja atribuível especificamente aos medicamentos que contêm canagliflozina e não aos outros medicamentos da classe. Todos os membros da classe partilham o mesmo modo de ação e não existe nenhum mecanismo subjacente confirmado que seja específico da canagliflozina. Por conseguinte, o mecanismo de ação que permitiria compreender que doentes estão em risco ainda não é claro.

O PRAC observou que, até agora, só se tornou aparente um risco aumentado de amputação com a canagliflozina; contudo, ainda está a decorrer um estudo de resultados cardiovasculares de grandes dimensões (DECLARE) relativamente à dapagliflozina e os acontecimentos de amputação não foram recolhidos de modo sistemático no estudo de resultados cardiovasculares de grandes dimensões concluído relativamente à empagliflozina (EMPA-REG). Portanto, de momento, não é possível determinar se o risco aumentado de amputação é um efeito de classe ou não.

Por conseguinte, tendo considerado todos os dados submetidos, face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos supramencionados permanece positiva, mas considerou que são necessárias alterações à informação do medicamento de todos os inibidores do SGLT2 autorizados, adicionando informação relativa ao risco de amputações dos membros inferiores, bem como atividades de farmacovigilância adicionais a refletir no PGR. Prevê-se que os estudos CANVAS e CANVAS-R e os estudos CREDENCE e DECLARE sejam concluídos em 2017 e 2020, respetivamente. A análise final destes estudos, após desocultação, irá fornecer mais informações acerca da relação benefício-risco dos inibidores do SGLT2, em particular do risco de amputações dos membros inferiores.

## **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para os medicamentos indicados no Anexo A;
- O PRAC analisou a totalidade dos dados apresentados pelos titulares das autorizações de introdução no mercado relativamente ao risco de amputações dos membros inferiores em doentes tratados com inibidores do cotransportador de sódio-glucose 2 (SGLT2) para a diabetes mellitus de tipo 2;
- O PRAC considerou que os dados disponíveis relativos a amputações nos ensaios CANVAS e CANVAS-R confirmam que o tratamento com canagliflozina pode contribuir para um risco aumentado de amputações dos membros inferiores, principalmente dos dedos dos pés;
- O PRAC foi também da opinião de que ainda não é claro um mecanismo de ação que permita compreender que doentes estão em risco;
- O PRAC foi da opinião de que, atualmente, não é possível identificar uma causa subjacente para as desproporções observadas no risco de amputação que seja atribuível especificamente aos medicamentos que contêm canagliflozina e não aos outros medicamentos da classe;
- O PRAC observou que os dados provenientes de ensaios clínicos e da vigilância pós-comercialização relativos a acontecimentos de amputação para os medicamentos que contêm dapagliflozina e empagliflozina não estão disponíveis na mesma medida que para os medicamentos que contêm canagliflozina ou existiam algumas limitações na recolha de dados desses acontecimentos;

- Por conseguinte, o PRAC considerou que o risco poderá constituir um possível efeito de classe;
- Dado que não foi possível identificar fatores de risco específicos à exceção dos fatores de risco gerais de amputação que podem contribuir para os acontecimentos, o PRAC recomendou que os doentes sejam aconselhados sobre cuidados podológicos preventivos de rotina e a manter uma hidratação adequada como conselho geral para prevenir amputações;
- Por conseguinte, o PRAC foi da opinião de que o risco de amputações dos membros inferiores deve ser incluído na informação do medicamento para todos os medicamentos indicados no Anexo A, com uma advertência a realçar para os profissionais de saúde e para os doentes a importância de cuidados podológicos preventivos de rotina. A advertência para a canagliflozina também inclui a informação de que, em doentes que desenvolvam acontecimentos precedentes de amputação, pode ser considerada a descontinuação do tratamento. Para a canagliflozina, as amputações dos membros inferiores (principalmente dos dedos dos pés) também foram incluídas na informação do medicamento como uma reação adversa medicamentosa;
- O PRAC também considerou que deve ser recolhida informação adicional sobre acontecimentos de amputação através de formulários de notificação de casos (CRF) apropriados para ensaios clínicos, questionários de seguimento para casos pós-comercialização, uso de listas comuns de termos preferidos (TP) MedDRA para acontecimentos precedentes de amputação e meta-análises apropriadas de estudos de grandes dimensões, incluindo estudos de resultados cardiovasculares. Todos os PGR devem ser atualizados em conformidade através de uma alteração apropriada a submeter não mais do que um mês após a decisão da Comissão Europeia;

O PRAC concluiu, por conseguinte, que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm inibidores do SGLT2 identificados no Anexo A permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas da informação do medicamento e das atividades adicionais de farmacovigilância a refletir no PGR.

Por conseguinte, o PRAC recomendou que era necessária a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos supramencionados identificados no Anexo A, para os quais as secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III da recomendação do PRAC.

#### **Parecer do CHMP**

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

#### ***Conclusão geral***

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco de Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento descritas anteriormente.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy.