



ESCALA TÉCNICA DE GESTIÓN DE OO.AA. ESP. SANIDAD Y CONSUMO, ACCESO LIBRE

ÁREA DE EVALUACIÓN CLÍNICA Y PRECLÍNICA DE MEDICAMENTOS

CUARTO EJERCICIO

28 de febrero de 2018

Una compañía farmacéutica está desarrollando un nuevo fármaco para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Se trata de la opogliflozina, un inhibidor selectivo y reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). La inhibición del SGLT-2 reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando su eliminación en orina y reduciendo de esta forma la glucemia. Ya hay comercializados otros medicamentos con principio activo de la misma clase farmacológica y similar estructura química.

- 1) Enumere la batería de estudios no-clínicos o preclínicos que se solicitarían en el proceso de autorización del producto empleado para el tratamiento de la diabetes tipo II. Asimismo, opogliflozina mostró resultados positivos en un test *in vitro* de fototoxicidad (3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test). Discuta los estudios específicos de fototoxicidad que serían necesarios.
- 2) Indique si el laboratorio tendría que presentar un plan de investigación pediátrico, en qué momento del desarrollo clínico, qué entidad lo evaluaría y las posibles decisiones que dicho organismo podría tomar. Justifique la respuesta.
- 3) ¿Podría el laboratorio optar indistintamente por presentar el dossier de registro por vía centralizada, descentralizada o nacional? Justifique su respuesta.
- 4) Describa el tipo de ensayo principal (diseño, comparador, duración) que se solicitaría para sustentar una indicación de opogliflozina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en monoterapia.
- 5) Describa las variables de eficacia y seguridad que incluiría en dicho estudio. Enumere qué variables específicas de seguridad incluiría en relación al perfil de reacciones adversas esperable para el grupo farmacológico al que pertenece la opogliflozina.

- 6) Dentro de la evaluación de seguridad del producto, el laboratorio aporta un meta-análisis pre-especificado de acontecimientos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular) en 5 ensayos clínicos de opogliflozina versus comparador activo. Se establece el límite de no inferioridad para el Hazard Ratio (HR) en 1,30. El meta-análisis muestra un HR de 0,98 (IC 95%: 0,75 a 1,22), siguiendo un modelo de efectos fijos y con una p de heterogeneidad de 0,001. Por favor, facilite una interpretación de los resultados y discuta si los mismos son concluyentes o pediría algún tipo de aclaración y/o análisis adicional a la compañía.
- 7) En relación al uso de opogliflozina durante el embarazo, no hay datos en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. ¿En qué sección/es de la ficha técnica incluiría dichos datos y cuáles serían las recomendaciones y medidas de uso relacionadas con el embarazo?
- 8) El medicamento ya ha recibido la opinión positiva del CHMP y le encargan redactar un primer borrador de informe de posicionamiento terapéutico (IPT). ¿Qué aspectos clave generales y qué aspectos específicos en relación al tratamiento de la diabetes incluiría en dicho borrador?
- 9) Tres años después de su comercialización, el laboratorio solicita una asesoría para desarrollar una combinación a dosis fijas de opogliflozina con metformina, tanto para pacientes insuficientemente controlados con los monocomponentes como para terapia de sustitución en pacientes ya controlados con los monocomponentes a las mismas dosis que las solicitadas en la combinación. Indique resumidamente qué tipos de estudios clínicos serían necesarios en cada una de las dos situaciones, y si haría falta realizar ensayos preclínicos para la combinación.
- 10) El Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) está analizando una señal de farmacovigilancia de aumento de riesgo de amputaciones con opogliflozina. La señal deriva de 2 ensayos clínicos en marcha junto con datos de un meta-análisis y notificaciones espontáneas. Se concluye que el fármaco contribuye a aumentar este riesgo. Indique qué cambios se incluirían en la especificación de seguridad del plan de gestión de riesgos y qué medidas dentro del plan de farmacovigilancia podrían tomarse.