

**Allegato IV**

**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) vengono utilizzati con la dieta e l'esercizio fisico nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, da soli o in combinazione con altri medicinali per il diabete. Lo SGLT2 viene espresso nei tubuli prossimali renali ed è responsabile della maggior parte del riassorbimento del glucosio filtrato dal lume tubulare. Bloccando l'azione del SGLT2, queste sostanze inducono l'eliminazione di più glucosio attraverso l'urina, riducendo di conseguenza i livelli di glucosio nel sangue attraverso un meccanismo insulino-indipendente. Nell'UE, tre inibitori del SGLT2 sono attualmente autorizzati tanto come monocomponenti quanto come combinazione a dose fissa con metformina: canagliflozin (Invokana e Vokanamet), dapagliflozin (Forxiga e Xigduo) ed empagliflozin (Jardiance e Synjardy). L'esposizione stimata a queste sostanze a livello globale è pari rispettivamente a 565.000 anni-paziente, 555.470 anni-paziente e a 66.052 anni-paziente.

La chetoacidosi diabetica (DKA) è una condizione grave, spesso potenzialmente letale, che di solito si sviluppa nei pazienti diabetici quando i livelli di insulina sono troppo bassi. In assenza di insulina il metabolismo passa dall'uso della glicogenolisi all'uso della lipolisi come fonte di energia, che produce i corpi chetonici. I corpi chetonici hanno un basso pKa e pertanto il loro accumulo nel sangue porta all'acidosi. Questo può essere parzialmente tamponato con il sistema tampone bicarbonato, ma questo sistema viene sopraffatto rapidamente e altri meccanismi devono lavorare per compensare l'acidosi. Inoltre, i bassi livelli di insulina insieme a un aumento dei livelli plasmatici di glucagone causano il rilascio di glucosio da parte del fegato. Il glucosio viene parzialmente eliminato attraverso le urine, causando poliuria, disidratazione, sete compensatoria e polidipsia. La DKA si manifesta più comunemente nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 (T1DM) ed è accompagnata di solito da elevati livelli di glucosio nel sangue (>250 mg/dL). In uno studio che ha riportato percentuali di DKA basate sulla popolazione, il tasso di incidenza della DKA in pazienti affetti da T2DM, necessitanti di un ricovero in ospedale, era pari allo 0,5 per 1.000 anni-paziente.

È stata svolta una ricerca nel database di EudraVigilance (EV) da parte dell'EMA il 19 maggio 2015 per i tre inibitori del SGLT2. Centodue casi gravi e talvolta potenzialmente letali di DKA riconducibili ad una associazione causale sono stati identificati in pazienti affetti da T2DM per i tre principi attivi, richiedendo quindi una segnalazione relativa alla sicurezza. In alcune di queste relazioni la presentazione della condizione era atipica, con livelli di glucosio nel sangue solo moderatamente aumentati. La presentazione atipica della DKA nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 potrebbe ritardare la diagnosi e il trattamento. Inoltre, 46 casi di DKA sono stati segnalati in pazienti trattati con gli inibitori del SGLT2 per il T1DM, che attualmente non rappresenta ancora un'indicazione autorizzata per questi prodotti. Un avviso di sicurezza relativo alla DKA è stato emanato dalla FDA per questa classe terapeutica nello stesso mese. Tenendo conto della gravità di questi casi e dell'orientamento generale osservato per questi medicinali, la Commissione Europea ha richiesto, il 10 giugno 2015 e ai sensi dell'articolo 20 del regolamento n. 726/2004, il parere dell'Agenzia per stabilire se l'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin debba essere mantenuta, variata, sospesa o revocata.

### Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Prendendo in considerazione tutti i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio provenienti da studi clinici e preclinici, dalle relazioni post-immissione in commercio e dalla letteratura pubblicata, in relazione al rischio di chetoacidosi diabetica (DKA) in associazione con gli inibitori del SGLT2, il PRAC era del parere che un piccolo eccesso di rischio non possa essere escluso nei pazienti affetti da T2DM. La DKA si manifesta tipicamente nei pazienti affetti da T1DM con elevate concentrazioni di glucosio nel sangue. Tuttavia, i casi segnalati con gli inibitori del SGLT2 si sono manifestati sia nei pazienti affetti da T2DM sia in quelli affetti da T1DM. Inoltre, in alcuni casi, i valori di glucosio nel sangue erano moderatamente cresciuti o erano normali. Casi di DKA sono stati segnalati

in tutti e tre gli SGLT2 attualmente autorizzati nell'UE, riconducibili ad un effetto di classe. Sebbene i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbiano stimato tassi di incidenza leggermente diversi, questi non sono stati tutti calcolati secondo gli standard internazionali per il calcolo dei tassi di incidenza. Inoltre, nei programmi di sviluppo clinico dei prodotti sono stati usati criteri diversi di inclusione ed esclusione; pertanto, le popolazioni potrebbero non condividere lo stesso rischio basale per la DKA e ciascun confronto diretto dell'incidenza deve essere preso in attenta considerazione. Sulla base dei dati disponibili, il PRAC ha ritenuto che non ci fossero indicazioni di un rischio diverso tra questi prodotti. Questo è inoltre supportato dal meccanismo d'azione verosimilmente comune. In considerazione di quanto sopra, il PRAC ha ritenuto che la DKA debba essere inclusa nelle informazioni sul prodotto di tutti gli inibitori del SGLT2 con una frequenza rara.

La presentazione atipica dei casi di DKA nei pazienti diabetici trattati con SGLT2, insieme ai sintomi altrimenti aspecifici manifestati dai pazienti affetti da DKA, potrebbe ritardare la diagnosi e quindi portare allo sviluppo di condizioni più gravi o potenzialmente letali. Al fine di ridurre questo rischio, il PRAC ha ritenuto che i medici e i pazienti debbano essere avvertiti attraverso le informazioni sul prodotto di prendere in considerazione il rischio di DKA atipica che si manifesta sotto forma di sintomi aspecifici quali nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, sete eccessiva, difficoltà respiratoria, confusione mentale, stanchezza insolita o sonnolenza. Ai pazienti deve essere raccomandato di contattare un medico per essere sottoposti ad esami per la chetoacidosi e di interrompere il trattamento con gli inibitori del SGLT2 in caso di DKA sospetta o diagnosticata.

Inoltre, il PRAC ha ritenuto che "la DKA con presentazione atipica" debba essere aggiunta come un importante rischio identificato al Piano di gestione del rischio (RMP) di questi prodotti. Numerosi studi di sicurezza post-autorizzazione sono in programma o in corso per confrontare l'incidenza della DKA negli inibitori del SGLT2 e in altri agenti anti-iperlicemici. Inoltre, ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio viene chiesto di chiarire il meccanismo tramite il quale gli inibitori del SGLT2 causano la DKA. Studi meccanicistici preclinici relativi ai prodotti contenenti dapagliflozin ed empagliflozin sono in programma o in corso; tali studi devono essere intrapresi anche dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti contenenti canagliflozin. Si prevede che tali studi consentiranno una migliore caratterizzazione del rischio di DKA e del suo meccanismo e dovranno essere inclusi nel piano di gestione del rischio di questi prodotti. Inoltre, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono analizzare la fattibilità della raccolta di ormoni plasmatici in sperimentazioni nuove o in corso al fine di identificare i modelli di squilibrio ormonale che possono spiegare ulteriormente il meccanismo d'azione degli inibitori del SGLT2 nella chetoacidosi.

Il PRAC ha inoltre concluso che un rischio di DKA, anche con presentazione atipica, è associato al trattamento con gli inibitori del SGLT2 nei pazienti affetti da T1DM. Questa non è una indicazione approvata per i prodotti contenenti gli inibitori del SGLT2. Dati limitati provenienti dalle sperimentazioni cliniche suggeriscono che la DKA si manifesta con frequenza comune nei pazienti affetti da T1DM. Il PRAC ha ritenuto che tale informazione debba essere inclusa nelle informazioni sul prodotto e, dal momento che la sicurezza e l'efficacia degli inibitori del SGLT2 non sono state accertate nei pazienti affetti da T1DM, agli operatori professionali deve essere ricordato che tali inibitori non devono essere usati in questa indicazione. Gli studi sull'utilizzazione del medicinale (DUS) in programma e in corso per i prodotti contenenti dapagliflozin ed empagliflozin permetteranno di ottenere più informazioni relative all'entità e alla natura dell'uso off-label. Ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio viene chiesto di presentare all'EMA la relazione finale sullo studio non appena disponibile. Inoltre, ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio viene chiesto di avviare uno studio sull'utilizzazione del medicinale, idealmente basato su dati osservazionali secondari tramite database esistenti, relativo ai prodotti contenenti canagliflozin. Il piano di gestione del rischio di tutti questi prodotti deve essere aggiornato di conseguenza.

Il tempo di insorgenza relativamente lungo osservato nelle sperimentazioni cliniche è riconducibile ai fattori che contribuiscono a favorire lo sviluppo della DKA. Inoltre, i fattori di rischio segnalati nei casi sono coerenti con quelli precedentemente segnalati nella letteratura e con i fattori di rischio inerenti alla popolazione dei pazienti (per es. pazienti con una bassa riserva funzionale di cellule beta, con una limitata assunzione di cibo o una grave disidratazione, con un'improvvisa riduzione della dose di insulina e un incremento del fabbisogno di insulina dovuto a una malattia medica acuta, a un intervento chirurgico o ad abuso di alcol). Il PRAC ha ritenuto che questi devono essere inclusi nelle informazioni sul prodotto e che i medici devono essere invitati a considerare la storia del paziente prima di iniziare il trattamento con gli inibitori del SGLT2. In aggiunta il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sono ricoverati per interventi chirurgici maggiori o per gravi malattie mediche acute. Inoltre, non è raccomandato riprendere il trattamento con il farmaco inibitore del SGLT2 nei pazienti con precedente DKA manifestatasi durante il trattamento a meno che un altro chiaro fattore scatenante venga identificato e risolto. Non è possibile identificare nessun sottogruppo della popolazione ad alto rischio in base all'analisi dei casi segnalati negli studi clinici. Non è possibile trarre conclusioni definitive in relazione alla correlazione con il dosaggio o all'effetto protettivo o aggravante dei medicinali concomitanti. Complessivamente, i casi segnalati erano scarsamente documentati e ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di sviluppare dei questionari di controllo mirati, al fine di documentare informazioni consistenti relative ai casi.

Il PRAC ha ritenuto che l'efficacia di questi prodotti sia stata adeguatamente dimostrata nelle indicazioni attualmente autorizzate nella monoterapia e nella terapia di combinazione in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti adulti affetti da T2DM.

In conclusione, il PRAC ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici per i prodotti contenenti gli inibitori del SGLT2 è rimasto favorevole, e ha stabilito che vengano attuate le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto e al piano di gestione del rischio.

#### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerato che,

- Il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 derivante dai dati di farmacovigilanza, per i medicinali contenenti gli inibitori del SGLT2.
- Il PRAC ha riesaminato tutti i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione al rischio di DKA in associazione con i prodotti contenenti gli inibitori del SGLT2 e a sostegno dell'efficacia dei prodotti contenenti gli inibitori del SGLT2.
- Il PRAC ha ritenuto che l'efficacia di questi prodotti sia stata adeguatamente dimostrata nelle indicazioni attualmente autorizzate nella monoterapia e nella terapia di combinazione in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per migliorare il controllo glicemico nei pazienti adulti affetti da T2DM.
- Il PRAC ha concluso che un piccolo eccesso di rischio di DKA associato al trattamento con gli inibitori del SGLT2 nei pazienti affetti da T2DM non può essere escluso. Inoltre, la DKA con una presentazione atipica può manifestarsi in associazione con gli inibitori del SGLT2.
- Il PRAC quindi, era del parere che il rischio di DKA debba essere ridotto al minimo attraverso il suo inserimento nelle informazioni sul prodotto con un'avvertenza che segnali agli operatori sanitari e ai pazienti la possibile presentazione atipica della DKA sotto forma di sintomi aspecifici, insieme ai fattori di rischio e alle raccomandazioni relative all'interruzione del trattamento.

- Il PRAC ha inoltre concluso che un rischio di DKA, anche con presentazione atipica, è associato all'uso degli inibitori del SGLT2 nei pazienti affetti da T1DM. Questa non è una indicazione approvata per i prodotti contenenti gli inibitori del SGLT2, nondimeno il PRAC ha ritenuto che gli operatori professionali debbano essere avvisati di tale rischio e avvertiti che i pazienti affetti da T1DM non devono essere trattati con gli inibitori del SGLT2.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici di Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance e Synjardy rimane favorevole, fatte salve le modifiche approvate alle informazioni sul prodotto.

Il PRAC, di conseguenza, ha raccomandato la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti contenenti gli inibitori del SGLT2.

#### **Posizione del CHMP**

Considerata la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni generali del PRAC e con i motivi della sua raccomandazione.