

**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.

Nel marzo 2016 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di canagliflozin ha informato l'EMA che, secondo lo studio clinico in corso (CANVAS) sugli eventi cardiovascolari (CV), sponsorizzato dal titolare stesso, è stato registrato un aumento di circa il doppio delle amputazioni di arti inferiori nei soggetti trattati con canagliflozin in confronto al placebo. Inoltre, da un'analisi dello studio renale in corso (CANVAS-R) con una popolazione analoga a quella dello studio CANVAS, è emerso uno squilibrio numerico per quanto riguarda i casi di amputazione.

Oltre alle informazioni ricevute dall'EMA, il Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) per gli studi CANVAS e CANVAS-R, che ha accesso a tutti i dati sulla sicurezza e sugli esiti CV dopo il loro smascheramento, ha raccomandato di proseguire lo studio, di intervenire per ridurre al minimo questo rischio potenziale e di informare adeguatamente i partecipanti in merito a tale rischio.

La Commissione europea (CE) ha avviato una procedura a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 del 15 aprile 2016; è stato richiesto al PRAC di valutare l'impatto sul rapporto rischi-benefici per i prodotti medicinali contenenti canagliflozin, al fine di stabilire se si tratti di un problema che riguarda anche gli altri medicinali della stessa classe, e di formulare una raccomandazione entro il 31 marzo 2017 che indichi se le autorizzazioni pertinenti all'immissione in commercio vadano mantenute, modificate, sospese o revocate e se sia necessario adottare misure provvisorie per garantire l'uso sicuro ed efficace di tali medicinali.

Il 2 maggio 2016 è stata divulgata una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per informarli che, in una sperimentazione clinica con canagliflozin, è stata riscontrata un'incidenza due volte maggiore di amputazione degli arti inferiori (riguardanti principalmente le dita dei piedi); è stata inoltre sottolineata l'importanza della cura preventiva di routine del piede da raccomandare ai pazienti. La comunicazione invitava inoltre gli operatori sanitari a prendere in considerazione la sospensione del trattamento per i pazienti che sviluppano eventi prodromici all'amputazione.

Inoltre, secondo il PRAC non si può escludere un effetto di classe poiché tutti gli inibitori del SGLT2 presentano lo stesso meccanismo d'azione, non è noto il potenziale meccanismo che provoca un aumento del rischio di amputazione e, al momento, non è possibile individuare una causa sottostante specifica per i soli medicinali contenenti canagliflozin. Di conseguenza, il 6 luglio 2016 la CE ha richiesto di estendere la procedura attuale a tutti i prodotti autorizzati appartenenti alla classe degli inibitori del SGLT2.

## **Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC**

Dopo aver tenuto conto di tutti i dati disponibili, il PRAC era del parere che i dati in aumento sulle amputazioni negli studi CANVAS e CANVAS-R confermassero un incremento del rischio di amputazione per quanto riguarda canagliflozin; è improbabile che la differenza tra il rischio riscontrato con canagliflozin e quello riscontrato con il placebo sia un caso fortuito. Il PRAC ritiene inoltre che i dati riguardanti i casi di amputazione emersi dalle sperimentazioni cliniche e dai controlli successivi all'immissione in commercio per i medicinali contenenti dapagliflozin ed empagliflozin non siano disponibili in egual misura rispetto ai medicinali contenenti canagliflozin o che si siano verificate alcune limitazioni nella raccolta dei dati.

Il PRAC considera altresì che non sia attualmente possibile individuare una causa sottostante per gli squilibri osservati in merito al rischio di amputazione, che sarebbe specificamente attribuibile ai medicinali contenenti canagliflozin e non agli altri prodotti della classe. Tutti i medicinali della classe presentano infatti lo stesso meccanismo d'azione e non è stato confermato un meccanismo sottostante specifico per canagliflozin. Pertanto, non è ancora chiaro il meccanismo d'azione che permetterebbe di capire quali pazienti siano a rischio.

Il PRAC ha osservato che, finora, l'aumento del rischio di amputazione è emerso soltanto con canagliflozin, ma è ancora in corso un ampio studio degli esiti cardiovascolari (DECLARE) relativo a dapagliflozin e non sono stati individuati sistematicamente casi di amputazione nel vasto studio (concluso) sugli esiti cardiovascolari condotto con empagliflozin (EMPA-REG). Per tale motivo non è possibile stabilire allo stato attuale se l'aumento del rischio di amputazione sia o non sia un effetto di classe.

Ne consegue che, dopo aver preso in considerazione tutti i dati presentati e alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi-benefici dei prodotti sopra elencati rimane favorevole, ma ha affermato che sono giustificate tanto le modifiche apportate alle informazioni sul prodotto di tutti gli inibitori del SGLT2 autorizzati che forniscono ulteriori ragguagli sul rischio di amputazione degli arti inferiori quanto le ulteriori attività di farmacovigilanza che devono riflettersi nell'RMP (piano di gestione del rischio). Si prevede che gli studi CANVAS e CANVAS-R e gli studi CREDENCE e DECLARE saranno completati rispettivamente nel 2017 e nel 2020. Dopo lo smascheramento, l'analisi finale di questi studi offrirà ulteriori informazioni sul rapporto rischi-benefici degli inibitori del SGLT2, in particolare per quanto riguarda il rischio di amputazioni degli arti inferiori.

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

Considerando quanto segue:

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per i prodotti elencati nell'allegato A;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione al rischio di amputazione degli arti inferiori nei pazienti trattati con gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) per il diabete mellito di tipo 2;
- il PRAC ha ritenuto che i dati disponibili sull'amputazione nelle sperimentazioni CANVAS e CANVAS-R confermassero che il trattamento con canagliflozin potesse contribuire ad accrescere il rischio di amputazione degli arti inferiori, in particolare delle dita dei piedi;
- il PRAC è inoltre del parere che non sia ancora chiaramente individuabile un meccanismo d'azione che permetta di capire quali siano i pazienti a rischio;
- il PRAC ritiene che attualmente non sia possibile individuare una causa sottostante per gli squilibri osservati in merito al rischio di amputazione, che sarebbe specificamente attribuibile ai medicinali contenenti canagliflozin e non agli altri prodotti della classe;
- il PRAC ha osservato che i dati relativi ai casi di amputazione emersi dalle sperimentazioni cliniche e dai controlli successivi all'immissione in commercio per i medicinali contenenti dapagliflozin ed empagliflozin non sono disponibili in egual misura rispetto ai medicinali contenenti canagliflozin o che si sono verificate alcune limitazioni nella raccolta dei dati relativi a tali casi;
- pertanto, il PRAC ha ritenuto che il rischio possa costituire un possibile effetto di classe;

- poiché non è stato possibile individuare fattori di rischio specifici, a parte i fattori generali di rischio di amputazione che contribuiscono potenzialmente a tali casi, il PRAC ha raccomandato di fornire ai pazienti consigli generali per prevenire l'amputazione, come una cura preventiva di routine del piede e il mantenimento di un'adeguata idratazione;
- il PRAC è dunque dell'avviso che le informazioni sul prodotto debbano menzionare il rischio di amputazione degli arti inferiori per tutti i prodotti elencati nell'allegato A, con un'avvertenza rivolta agli operatori sanitari e ai pazienti che sottolinei l'importanza della cura preventiva di routine del piede. L'avvertenza riguardante canagliflozin comprende anche un invito a prendere in considerazione la possibilità di sospendere il trattamento per i pazienti che sviluppano eventi prodromici all'amputazione. In relazione a canagliflozin, la menzione del rischio di amputazioni degli arti inferiori (principalmente le dita dei piedi) è stata inclusa fra le reazioni avverse nelle informazioni sul prodotto;
- il PRAC ritiene inoltre che sia necessario raccogliere informazioni supplementari sui casi di amputazione attraverso moduli di segnalazione adeguati per le sperimentazioni cliniche, questionari di follow-up per l'esperienza successiva all'immissione in commercio, il ricorso agli elenchi comuni di termini standard di MedDRA per eventi prodromici all'amputazione e meta-analisi appropriate di grandi studi, inclusi quelli sugli esiti cardiovascolari. Tutti i piani di gestione del rischio devono essere aggiornati di conseguenza con un'opportuna variazione da presentare al più tardi entro un mese dalla decisione della Commissione europea.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi-benefici dei medicinali contenenti inibitori del SGLT2 identificati nell'allegato A rimane favorevole, purché siano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e siano garantite ulteriori attività di farmacovigilanza che devono riflettersi nell'RMP.

Il PRAC ha quindi raccomandato, in quanto giustificata, la variazione delle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali sopra elencati di cui all'allegato A, per i quali si riportano nell'allegato III alla raccomandazione del PRAC i relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

#### **Parere del CHMP**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

#### ***Conclusioni generali***

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi-benefici resti favorevole per Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto descritte sopra.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione delle condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio di Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance e Synjardy.