

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

L-inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodju-glukożju (SGLT2) jintużaw flimkien ma' dieta u eżerċizzju f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2, jew waħedhom jew flimkien ma' mediċini oħrajn tad-dijabete.

F'Marzu 2016, l-EMA ġiet infurmata mid-Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) ta' canagliflozin dwar żieda ta' madwar darbtejn aktar fin-numru ta' amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn f'individwi kkurati b'canagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo fl-istudju ta' avveniment kardjovaskulari (CV) CANVAS li għadu għaddej sponsorjat mill-MAH. Barra minn hekk, analiżi ta' studju fuq il-kliwi CANVAS-R li għadu għaddej b'popolazzjoni simili għal ta' CANVAS uriet żbilanċ numeriku fir-rigward tal-avvenimenti ta' amputazzjoni.

Barra mill-informazzjoni li rċeviet l-EMA, il-Kumitat Indipendenti għall-Monitoraġġ tad-Data (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) għall-istudji CANVAS u CANVAS-R, li għandu aċċess għad-data kollha ta' eżitu u sigurtà CV mhux blinded, irrakkomanda li l-istudju għandu jkompli, li għandha tittieħed azzjoni biex jiġi mminimizzat dan ir-riskju potenzjali u li l-partecipanti għandhom jiġu infurmati b'mod adegwat dwar dan ir-riskju.

Il-Kummissjoni Ewropea (KE) tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 fil-15 ta' April 2016; il-PRAC intalab jivvaluta l-impatt fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom canagliflozin, biex jivvaluta jekk din hijiex kwistjoni ta' klassi u biex sal-31 ta' Marzu 2017, joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti u jekk humiex neċessarji miżuri provviżorji sabiex jiġi żgurat l-użu sigur u effettiv ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Fit-2 ta' Mejju 2016, ġiet iċċirkolata Komunikazzjoni Diretta tal-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (DHPC, Direct Healthcare Professional Communication) sabiex tinforma lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa li fi prova klinika b'canagliflozin, ġiet innutata inċidenza ta' darbtejn aktar fin-numru ta' amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn (primarjament tas-saba' tas-sieq); barra minn hekk, ġie enfasizzat il-bżonn li l-pazjenti jingħataw parir dwar l-importanza ta' kura tas-saqajn preventiva ta' rutina. Il-Komunikazzjoni talbet ukoll lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa biex jikkunsidraw it-twaqqif tal-kura f'pazjenti li jiżviluppaw avvenimenti preċedenti ta' amputazzjoni.

Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra li ma setax jiġi eskluż effett tal-klassi, peress li l-inibituri kollha ta' SGLT2 għandhom l-istess mekkaniżmu ta' azzjoni, peress li l-mekkanizmu potenzjali li jwassal għal riskju miżjud ta' amputazzjoni mhux magħruf, u peress li bħalissa ma tistax tiġi identifikata kawża sottostanti speċifika għal mediċini li fihom canagliflozin biss. Konsegwentament, fis-6 ta' Lulju 2016, il-KE talbet biex testendi l-proċedura attwali biex tinkludi l-prodotti awtorizzati kollha tal-klassi tal-inibituri ta' SGLT2.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Wara li kunsidra d-data disponibbli kollha, il-PRAC kien tal-fehma li d-data li dejjem qed tiżdied dwar l-amputazzjonijiet fil-prova ta' CANVAS u CANVAS-R tikkonferma riskju miżjud ta' amputazzjoni għal canagliflozin; mhuwiex probabbli li d-differenza fir-riskju ta' amputazzjoni li dehret b'canagliflozin meta mqabbel mal-plaċebo hija sejba b'kombinazzjoni. Il-PRAC ikkunsidra wkoll li d-data dwar l-avvenimenti ta' amputazzjoni mill-provi kliniċi u mis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal mediċini li fihom dapagliflozin u l-mediċini li fihom empagliflozin jew mhijiex disponibbli sal-istess punt bħal dak għal mediċini li fihom canagliflozin jew hawn kien hemm xi limitazzjonijiet fil-ġbir tad-data.

II-PRAC kien ukoll tal-fehma li bħalissa mhux possibbli li tiġi identifikata kawża sottostanti għall-iżbilanċi osservati fir-riskju ta' amputazzjoni li jkunu attribwiti speċifikament għal mediċini li fihom canagliflozin u mhux għall-prodotti l-oħra tal-klassi. II-membri kollha tal-klassi għandhom l-istess mod ta' azzjoni u ma' hemm ebda mekkaniżmu sottostanti kkonfermat li huwa speċifiku għal canagliflozin. Għalhekk, il-mekkanizmu ta' azzjoni li jippermetti li jinftiehem liema l-pazjenti jinsabu f'riskju għadu mhux ċar.

II-PRAC innota li s'issa, riskju miżjud ta' amputazzjoni sar apparenti biss b'canagliflozin, iżda studju wieħed kbir ta' eżitu kardjovaskulari (DECLARE) għadu għaddej għal dapagliflozin u l-avvenimenti ta' amputazzjoni ma nqabdux b'mod sistematiku fl-istudju ta' eżitu kardjovaskulari kbir mitmum imwettaq b'empagliflozin (EMPA-REG). Għaldaqstant, bħalissa mhux possibbli li jiġi stabbilit jekk ir-riskju miżjud ta' amputazzjoni huwiex effett ta' klassi jew le.

Għalhekk, wara li kkunsidra d-data kollha ppreżentata, fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti elenkati hawn fuq jibqa' pożittiv, iżda kkunsidra li kienu meħtieġa bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-inibituri kollha ta' SGLT2 awtorizzati biż-żieda ta' informazzjoni dwar ir-riskju ta' amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn, kif ukoll attivitajiet ta' farmkoviġilanża addizzjonali li għandhom jiġu riflessi fl-RMP. L-istudji CANVAS u CANVAS-R u l-Istudji CREDENCE u DECLARE huma ppjanati li jitlestew fl-2017 u fl-2020, rispettivament. L-analiżi finali ta' dawn l-istudji, wara l-un-blinding, se tipprovdni informazzjoni ulterjuri dwar il-benefiċċju u r-riskju tal-inibituri ta' SGLT2 partikolarment dwar ir-riskju tal-amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għall-prodotti elenkati fl-Anness A;
- II-PRAC irrieżamina t-totalità tad-data ppreżentata mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fir-rigward tar-riskju ta' amputazzjoni tan-naħa ta' isfel tar-riglejn f'pazjenti kkurati b'inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodju-glukożju (SGLT2) għad-dijabete mellitus tat-tip 2;
- II-PRAC ikkunsidra li d-data disponibbli dwar l-amputazzjoni fil-provi ta' CANVAS u CANVAS-R tikkonferma li l-kura b'canagliflozin tista' tikkontribwixxi għal riskju miżjud ta' amputazzjoni tan-naħa ta' isfel tar-riglejn, prinċipalment tas-saba' tas-sieq;
- II-PRAC kien ukoll tal-fehma li mekkaniżmu ta' azzjoni, li jippermetti li jinftiehem liema pazjenti jinsabu f'riskju, għadu mhux ċar;
- II-PRAC kien ukoll tal-fehma li bħalissa mhux possibbli li tiġi identifikata kawża sottostanti għall-iżbilanċi osservati fir-riskju ta' amputazzjoni li jkunu attribwiti speċifikament għal mediċini li fihom canagliflozin u mhux għall-prodotti l-oħrajn tal-klassi;
- II-PRAC innota li d-data dwar l-avvenimenti ta' amputazzjoni mill-provi kliniċi u mis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal mediċini li fihom dapagliflozin u mediċini li fihom empagliflozin jew mhijiex disponibbli sal-istess punt bħal dak għal mediċini li fihom canagliflozin jew kien hemm xi limitazzjonijiet fil-ġbir tad-data ta' dawn l-avvenimenti;
- Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li l-riskju jista' jikkonstitwixxi effett ta' klassi possibbli;

- Minhabba l-fatt li ebda fattur ta' riskju speċifiku ma seta' jiġi identifikat flief għal fatturi ta' riskju ta' amputazzjoni ġenerali li potenzjalment jikkontribwixxu għall-avvenimenti, il-PRAC irrakkomanda li l-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar kura tas-saqajn preventiva ta' rutina u li jżommu idratazzjoni adegwata bħala parir ġenerali biex jipprevjenu l-amputazzjoni;
- Għalhekk, il-PRAC kien tal-fehma li r-riskju ta' amputazzjoni tan-naħa ta' isfel tar-riglejn għandu jiġi inkluz fl-informazzjoni dwar il-prodott għall-prodotti kollha elenkati fl-Anness A, bi twissija għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa u għall-pazjenti li tenfasizza l-importanza ta' kura tas-saqajn preventiva ta' rutina. It-twissija għal canagliflozin tinkludi wkoll informazzjoni li, f'pazjenti li jkunu qed jiżviluppaw avvenimenti ta' qabel amputazzjoni, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura. Għal canagliflozin, ġew inkluzi wkoll l-amputazzjonijiet tan-naħa ta' isfel tar-riglejn (prinċipalment tas-saba' tas-sieq), bħala reazzjoni avversa għal medicina, fl-informazzjoni dwar il-prodott;
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll li għandha tingabar informazzjoni addizzjonali dwar avvenimenti ta' amputazzjoni permezz ta' formoli ta' rapporti ta' każijiet (CRFs, case report forms) xierqa għal provi kliniċi, kwestjonarji ta' segwitu għal każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq, l-użu ta' listi komuni ta' termini ppreferuti (PT, preferred term) ta' MedDRA għal avvenimenti ta' qabel amputazzjoni, u metaanalizi ta' studji kbar inkluz studji ta' eżitu kardjovaskulari. L-RMPs kollha għandhom jiġu aġġornati kif xieraq permezz ta' varjazzjoni xierqa li għandha tiġi pprezentata sa mhux aktar tard minn xahar mid-deċiżjoni tal-Kummissjoni Ewropea;

Konsegwentement, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom inibitur ta' SGLT2 identifikati fl-Anness A jibqa' favorevoli, soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott u attivitajiet ta' farmakoviġilanza addizzjonali li għandhom jiġu riflessi fl-RMP.

Il-PRAC għalhekk irrakkomanda li l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti elenkati hawn fuq kif imsemmija fl-Anness A, li għalihom is-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u tal-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC, kienet meħtieġa.

Opinjoni tas-CHMP

Wara li ġiet rieżaminata r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet ġenerali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni .

Konklużjoni ġenerali

Konsegwentement, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance u Synjardy jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott deskritti hawn fuq.

Għalhekk is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Invokana, Vokanamet, Forxige, Edistride, Xigduo, Ebymect, Jardiance u Synjardy.