

## **Anness IV**

### **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

L-inibituri tal-ko-trasportatur 2 ta' sodju-glukożju (SGLT2) jintużaw flimkien ma' dieta u eżerċizzju f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2, jew waħedhom jew f'kombinazzjoni ma' mediċini oħrajn tad-dijabete. L-SGLT2 huwa espress fit-tubuli renali prossimali u huwa responsabbli għall-maġġoranza tal-assorbiment mill-ġdid ta' glukożju ffiltrat mil-lumen tubulari. Billi jimblokkaw l-azzjoni tal-SGLT2, dawn is-sustanzi jwasslu sabiex jitneħħa iktar glukożju permezz tal-awrina, u b'hekk jonqsu l-livelli ta' glukożju fid-demm permezz ta' mekkaniżmu dipendenti mill-insulina. FI-UE, tliet inibituri tal-SGLT2 huma attwalment awtorizzati b'ħala monokomponent u b'ħala kombinazzjoni ta' doża fissa b'metformina: canagliflozin (Invokana u Vokanamet), dapagliflozin (Forxiga u Xigduo) u empagliflozin (Jardiance u Synjardy). L-esponiment għal dawn is-sustanzi huwa rispettivament stmat għal 565 000 pazjent-sena, 555 470 pazjent-sena u 66 502 pazjent-sena fid-dinja kollha.

Il-ketoacidożi dijabetika (DKA) hija kundizzjoni serja, li sikwit hija ta' theddida għall-ħajja, li ġeneralment tiżviluppa f'pazjenti dijabetiċi meta l-livelli tal-insulina huma baxxi wisq. Fin-nuqqas tal-insulina, il-metabolizmu jaqleb mill-użu tal-glikoġenolisi għal-lipolisi b'ħala sors ta' enerġija, li jipproduċi l-korpi ketoni. Il-korpi ketoni għandhom pKa baxx u għaldaqstant l-akkumulazzjoni tagħhom fid-demm twassal għall-aċidożi. Dan jista' jkun buffered parzjalment mis-sistema ta' buffering tal-bikarbonat, iżda din is-sistema hija meġħluba malajr u jeħtieġ li jaħdmu mekkaniżmi oħrajn sabiex jikkompensaw għall-aċidożi. Barra minn hekk, il-livelli baxxi tal-insulina flimkien ma' żieda fil-livelli tal-glukagon fil-plażma jwasslu għal rilaxx tal-glukożju mill-fwied. Il-glukożju huwa parzjalment eliminat permezz tal-awrina, li jwassal għal poliurja, deidrazzjoni, u għatx kumpensatorju u polidipsja. Id-DKA sseħħ bl-aktar mod komuni f'pazjenti bid-dijabete mellitus tat-tip 1 (T1DM) u ġeneralment hija akkumpanjata minn livelli għoljin ta' glukożju fid-demm (>250 mg/dL). Fi studju li rrapporta rati abbażi tal-popolazzjoni ta' DKA, ir-rata tal-inċidenza ta' DKA fil-pazjenti bit-T2DM, li kienu jeħtieġu li jiddaħħlu fl-isptar, kienet irrapportata li hi ta' 0.5 għal kull 1,000 sena-pazjent.

Twettaq tiftix fil-bażi tad-data tal-Eudravigilance (Eudravigilanza) (EV) mill-EMA fid-19 ta' Mejju 2015 għat-tliet inibituri tal-SGLT2. Ġew identifikati mija u żewġ każijiet serji u xi drabi ta' theddida għall-ħajja ta' DKA li jissuġġerixxu assoċjazzjoni kawżali f'pazjenti bit-T2DM għat-tliet sustanzi attivi, b'hekk qajmu sinjal ta' sigurtà. F'numru ta' dawn ir-rapporti, il-preżentazzjoni tal-kundizzjoni kienet atipika, fejn ġew osservati biss livelli ta' żieda moderata ta' glukożju fid-demm. Preżentazzjoni atipika ta' DKA f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 tista' ddewwem id-dijanjożi u l-kura. Sitta u erbgħin każ ta' DKA ġew irrapportati wkoll f'pazjenti fuq l-inibituri tal-SGLT2 għat-T1DM, li attwalment mhux indikazzjoni approvata għal dawn il-prodotti. Inħarġet twissija tas-sigurtà dwar DKA mill-FDA għal din il-klassi terapewtika fl-istess xahar. Meta titqies is-severità ta' dawn il-każijiet u l-mudell ġenerali li jidher f'dawn il-prodotti mediċinali, il-Kummissjoni Ewropea talbet, fl-10 ta' Ġunju 2015 u skont l-Artikolu 20 tar-Regolament Nru 726/2004, l-opinjoni tal-Aġenzija dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' prodotti mediċinali li fihom canagliflozin, dapagliflozin u empagliflozin għandhiex tinżamm, tiġi varjata, tiġi sospiża jew tiġi revokata.

## Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Meta titqies id-data kollha ppreżentata mill-MAHs minn studji kliniċi u mhux kliniċi, rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq u f'letteratura ppubblikata, fir-rigward tar-riskju tal-ketoacidożi dijabetika (DKA) flimkien mal-inibituri tal-SGLT2, il-PRAC kien tal-fehma li riskju żgħir tal-eċċess ma jistax jiġi eskluż f'pazjenti bit-T2DM. Normalment, DKA isseħħ f'pazjenti bit-T1DM b'koncentrazzjonijiet għoljin ta' glukożju fid-demm. Madankollu, każijiet irrapportati b'inibituri tal-SGLT2 seħħew f'pazjenti bit-T2DM kif ukoll bit-T1DM. Barra minn hekk, f'numru ta' każijiet, il-valuri tal-glukożju fid-demm żiedu b'mod moderat jew kienu normali biss. Il-każijiet ta' DKA ġew irrapportati fit-tliet SGLT2 kollha attwalment awtorizzati fl-UE, u dan jissuġġerixxi effett ta' klassi. Għalkemm il-MAHs stmaw rati ta' incidenza kemxejn differenti, dawn ma ġewx ikkalkolati skont l-istandards internazzjonali għall-komputazzjoni

tar-rata tal-incidenta. Barra minn hekk, intużaw kriterji ta' inkluzjoni u esklużjoni differenti fil-programmi ta' żvilupp kliniku tal-prodotti, għaldaqstant il-popolazzjonijiet jistgħu ma jikkondividux l-istess riskju tal-linja bażi ta' DKA u għandha tingħata konsiderazzjoni bir-reqqa għal kull tqabbil ta' incidenta diretta. Abbażi tad-data disponibbli, il-PRAC ikkunsidra li ma kienx hemm indikazzjoni ta' riskju differenti bejn il-prodotti. Dan huwa appoġġat aktar mill-mekkaniżmu ta' azzjoni x'aktarx komuni. B'konsiderazzjoni ta' dak li ntqal hawn fuq, il-PRAC kien tal-fehma li DKA għandha tkun inkluzja fl-informazzjoni tal-prodott tal-inibituri tal-SGLT2 bil-frekwenza rari.

Il-preżentazzjoni atipika ta' każijiet ta' DKA f'pazjenti bid-dijabete kkurati bi-SGLT2, ikkombinata mas-sintomi li inkella kienu mhux speċifiċi ppreżentati minn pazjenti b'DKA, tista' ddewwem id-dijanjożi u għaldaqstant twassal għall-iżvilupp ta' kundizzjonijiet aktar serji u ta' theddida għall-ħajja. Sabiex jiġi minimizzat ir-riskju, il-PRAC ikkunsidra li t-tobba u l-pazjenti għandhom jiġu avżati permezz tal-PI sabiex iqisu r-riskju ta' DKA atipika fl-okkorrenza ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawżja, rimettar, anoressija, uġiġħ addominali, għatx eċċessiv, diffikultà biex tiegħu nifs, konfużjoni, għejja mhux tas-soltu jew ħedla. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija sabiex jikkuntattjaw lil tabib sabiex jiġu ttestjati għall-ketoacidożi u sabiex iwaqqfu l-kura bi-inibituri tal-SGLT2 jekk ikun hemm suspett jew dijanjożi ta' DKA.

Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra li "DKA bi preżentazzjoni atipika" għandha tiżdied bħala riskju identifikat importanti mal-Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP) ta' dawn il-prodotti. Huma ppjanati jew bħalissa qegħdin isiru diversi studji ta' sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni sabiex iqabblu l-incidenta ta' DKA f'inibituri tal-SGLT2 u aġenti antiiperglimiċi oħra. Barra minn hekk, il-MAHs huma mitluba jiċċaraw il-mekkaniżmu wara DKA indotta mill-inibituri tal-SGLT2. Diġà huma ppjanati jew huma għaddejjin studji mekkanistiċi mhux kliniċi għal prodotti li fihom dapagliflozin u empagliflozin; studju bħal dan huwa meħtieġ li jitwettaq mill-MAH għal prodotti li fihom canagliflozin. Dawn l-istudji huma mistennija li jippermettu karatterizzazzjoni aħjar tar-riskju ta' DKA u l-mekkaniżmu tagħha u għandhom jiġu inkluzi fl-RMP ta' dawn il-prodotti. Barra minn hekk, il-MAHs għandhom jesploraw il-fattibbiltà tal-ġbir tal-ormoni tal-plażma fi provi ġodda jew li għaddejjin bil-għan li jiġu identifikati mudelli ta' ħidma ħażina tal-ormoni li jistgħu jispjegaw aktar il-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-inibituri tal-SGLT2 fil-ketoacidożi.

Il-PRAC ikkonkluda wkoll li riskju ta' DKA, inkluz bi preżentazzjoni atipika, huwa wkoll assoċjat ma' kura bi-inibituri tal-SGLT2 f'pazjenti bit-T1DM. Din mhijiex indikazzjoni approvata għal prodotti li fihom l-inibituri tal-SGLT2. Data limitata minn provi kliniċi tissuggerixxi li DKA sseħħ bi frekwenza komuni f'pazjenti bit-T1DM. Il-PRAC ikkunsidra li din l-informazzjoni għandha tkun inkluzja fil-PI u, meta jitqies li s-sigurtà u l-effikaċja tal-inibituri tal-SGLT2 ma ġewx stabbiliti f'pazjenti bit-T1DM, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jiġu mfakkra li dawn ma għandhomx jintużaw f'din l-indikazzjoni. Studji dwar l-Użu tal-Medicina (DUS) ipplanati u li huma għaddejjin għal prodotti li fihom dapagliflozin u empagliflozin huma mistennija li jiġġeneraw aktar informazzjoni dwar il-punt u n-natura tal-użu għal indikazzjoni mhux approvata. Il-MAHs huma mitlubin li jippreżentaw ir-rapport ta' studju finali lill-EMA meta dan isir disponibbli. Barra minn hekk, huwa wkoll meħtieġ li jsir DUS mill-MAH idealment abbażi ta' data ta' osservazzjoni sekondarja permezz ta' bażijiet ta' data eżistenti, għal prodotti li fihom canagliflozin. L-RMP ta' dawn il-prodotti kollha għandu jiġi aġġornat kif xieraq.

Iż-żmien għal bidu relattivament twil osservat fi provi kliniċi jissuggerixxi fatturi ta' kontribut li jikkawżaw l-iżvilupp ta' DKA. Barra minn hekk, il-fatturi tar-riskju rrapportati fil-każijiet huma konsistenti ma' dawk irrapportati qabel fil-letteratura u l-fatturi tar-riskju inerenti għall-popolazzjoni tal-pazjenti (eż. pazjenti b'riserva baxxa tal-funzjoni taċ-ċellula beta, teħid ristrett tal-ikel jew deidrazzjoni severa, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina u żieda fir-reqwiżiti tal-insulina minħabba mard mediku akut, kirurgija jew abbuż mill-alkoħol). Il-PRAC ikkunsidra li dawn għandhom jiġu inkluzi fl-informazzjoni tal-prodott u li t-tobba għandhom jingħataw il-parir li jqisu l-istorja tal-pazjent qabel jibdedu il-kura bi-inibituri tal-SGLT2. Barra minn hekk il-kura għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiddaħħlu l-

isptar għal proċeduri maġġuri kirurġiċi jew mard mediku serju akut. Barra minn hekk, il-bidu mill-ġdid tal-medikazzjoni bl-inibitur tal-SGLT2 f'pazjenti li diġà kellhom DKA waqt li kienu qegħdin jiġu kkurati mhux irrakkomandat sakemm ma jkunx identifikat u solvut fattur preċipitanti ieħor ċar. L-ebda subsett tal-popolazzjoni f'riskju miżjud ma seta' jiġi identifikat mill-analiżi tal-każijiet irrapportati fi studji kliniċi. Ma setgħet tinstiet l-ebda konklużjoni definita rigward ir-relazzjoni tad-doża jew effett protettiv jew li jiggrava tal-mediċini konkomitanti. B'mod ġenerali, il-każijiet irrapportati ma ġewx dokumentati sew u l-MAHs huma mitluba li jimplementaw kwestjonarji ta' segwitu fil-mira, sabiex tiġi ddokumentata informazzjoni konsistenti dwar il-każijiet.

Il-PRAC ikkunsidra li l-effikaċja ta' dawn il-prodotti ntweriet b'mod adegwat fl-indikazzjonijiet attwalment awtorizzati tagħhom fil-monoterapija u f'kombinazzjoni bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju sabiex jitjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti adulti bit-T2DM.

Finalment, il-PRAC ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti li fihom l-inibituri tal-SGLT2 baqa' favorevoli, diment li l-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott u l-pjan tal-ġestjoni tar-riskju jiġu implimentati.

### **Ragunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-data ta' farmakovigilanza għall-prodotti mediċinali li fihom l-inibituri tal-SGLT2.
- Il-PRAC irrieżamina t-totalità tad-data ppreżentata mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fir-rigward tar-riskju ta' DKA f'assoċjazzjoni mal-prodotti li fihom l-inibituri tal-SGLT2 u f'appoġġ tal-effikaċja tal-prodotti li fihom l-inibituri tal-SGLT2.
- Il-PRAC ikkunsidra li l-effikaċja ta' dawn il-prodotti ntweriet b'mod adegwat fl-indikazzjonijiet attwalment awtorizzati tagħhom fil-monoterapija u f'kombinazzjoni bħala zieda mad-dieta u l-eżerċizzju sabiex jitjeb il-kontroll glicemiku f'pazjenti adulti bit-T2DM.
- Il-PRAC ikkonkluda li riskju żgħir ta' eċċess ta' DKA assoċjat mal-kura bl-inibituri tal-SGLT2 f'pazjenti bit-T2DM ma jistax jiġi eskluż. B'mod importanti, DKA bi preżentazzjoni atipika tista' sseħħ f'assoċjazzjoni mal-inibituri tal-SGLT2.
- Għaldaqstant il-PRAC kien tal-fehma li r-riskju ta' DKA għandu jkun minimizzat bl-inkluzjoni tiegħu fl-informazzjoni tal-prodott bi twissija lil professjonisti tal-kura tas-saħħa u lill-pazjenti, li tenfasizza l-preżentazzjoni atipika ta' DKA sabiex titqies fl-okkorrenza ta' sintomi mhux speċifiċi flimkien mal-fatturi tar-riskju, u r-rakkomandazzjonijiet rigward it-twaqqif tal-kura.
- Il-PRAC ikkonkluda wkoll li riskju ta' DKA, inkluż bi preżentazzjoni atipika, huwa assoċjat ukoll mal-użu tal-inibituri tal-SGLT2 f'pazjenti b'T1DM. Din mhijiex indikazzjoni approvata għal prodotti li fihom l-inibituri tal-SGLT2, madankollu l-PRAC ikkunsidra li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jiġu avżati b'dan ir-riskju u fakkar li l-pazjenti b'T1DM ma għandhomx jiġu kkurati bl-inibituri tal-SGLT2.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance u Synjardy jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi maqbula għall-informazzjoni tal-prodott.

Konsegwentement, il-PRAC irrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti li fihom l-inibituri tal-SGLT2.

## **Opinjoni tas-CHMP**

Wara li eżamina mill-ġdid ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP qabel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet ġenerali għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.