

Приложение

**Научни заключения и основания за отказ, представени от
Европейската агенция по лекарствата**

Научни заключения и основания за отказ, представени от Европейската агенция по лекарствата

Цялостно обобщение на научната оценка на Qsiva

- Въпроси, свързани с качеството

CHMP счита цялостното качество на лекарствения продукт за приемливо. Няма неизяснени въпроси относно качеството на активните вещества, въпреки това остават нерешени някои второстепенни проблеми, засягащи качеството на готовия лекарствен продукт: не е извършено валидиране на процеса по отношение на предложения размер на партидите в производствен мащаб, следователно най-големият приемлив размер на партидите би бил този на партидите в лабораторен мащаб. Спецификацията на готовия продукт трябваше да бъде преразгледана въз основа на резултатите от данните за партидите и въз основа на втори метод на изследване на идентичността за всяко лекарствено вещество. За да се обоснове началото на срока на годност от момента на запълване на капсулата, са необходими допълнителни изследвания за стабилността на PHEN гранулите и TRM гранулите, съхранявани в насипно състояние. Тези опасения бяха повдигнати пред заявителя по време на процедурата, но той не е представил подходящ отговор.

- Въпроси, свързани с ефикасността

Лечението с Qsiva 7,5/46 mg и 15/92 mg за 28 и 56 седмици води до клинично значимо намаляване на телесното тегло, с максимален ефект след около 36–40 седмици от лечението. Степента на загуба на тегло е по-голяма в сравнение с по-рано одобрените средства за намаляване на теглото. В изследваните субпопулации ефектът е подобен, но опитът при по-възрастни хора и при пациенти със сърдечносъдови заболявания е много ограничен.

- Въпроси, свързани с безопасността

Известни нежелани събития при употребата на фентермин са сърцебиене, тахикардия, повишаване на кръвното налягане, психоза, ефекти от страна на ЦНС и стомашно-чревния тракт, а при употребата на топирамат - парестезия, промени във вкуса, очни, психични и когнитивни нарушения. Много от тези нежелани събития се съобщават също и с Qsiva като комбинация с фиксирана доза от фентермин/топирамат в четири основни проучвания във фаза III и две поддържащи проучвания във фаза II. Съществува дозозависимо увеличение на честотата на депресия (3,8% в групата, лекувана със средна доза, в сравнение със 7,7% в групата, лекувана с най-високата доза, при 3,4% в плацебо групата), тревожност (съответно 4,8% спрямо 7,9%, при 2,6% в плацебо групата), безсъние (съответно 6,8% срещу 10,8%, при 5,7% в плацебо групата), парестезия (съответно 11,8% срещу 17,3%, при 1,2% в плацебо групата) и когнитивни нарушения (съответно 5,0% спрямо 7,6%, при 1,5% в плацебо групата; основно нарушения на вниманието, нарушения на паметта и езикови нарушения). В условията на дългосрочна употреба на този продукт в голяма популация честотата на нежеланите психични ефекти и последствията от тях, както и на когнитивните ефекти, не са известни.

Като вещество, подобно на амфетамините, фентермин притежава добре известен потенциал за злоупотреба с лекарството. Топирамат е известен като тератогенно вещество, причиняващо вродени малформации. Съобщени са доста голям брой случаи на бременности в програмата на клиничното изпитване, предизвикващи опасения по отношение на тератогенния риск на продукта, когато се използва в по-слабо контролираните условия на реалния живот. Поради инхибиращия ефект на топирамат върху бъбречната карбоанхидраза, намаления на серумния бикарбонат под 21 mEq/L са наблюдавани при 2,1%, 6,4% и 12,8% съответно в групите на плацебо, на лекуваните със средни и високи дози, и следователно са от значение в целевата популация.

Изразена е загриженост относно механизма на действие на фентермин, тъй като той притежава симпатикомиметични свойства, предизвикващи сърдечна стимулация, и неговото приложение е свързано с повишаване на сърдечната честота. В кохортата на първата година честотата на сърдечните заболявания (най-вече сърцебиене и повишаване на сърдечната честота) е по-висока в групите, лекувани с Qsiva (съответно 4,2% и 4,7% в групата, лекувана със средна и висока доза), в сравнение с плацебо (1,8%). Средната промяна от изходното ниво до седмица 108 в сърдечната честота също е по-висока в групите, лекувани с Qsiva (съответно 1,3 и 1,7 удара в минута), отколкото в групата на плацебо (0,4 удара в минута). Мета-анализ на сърдечносъдовите събития показва, че проучваната популация е с по-малък риск от сърдечносъдови инциденти. Въпреки че в проучванията не е имало общ сигнал за повишен риск от сърдечносъдови събития, последиците от повишаване на сърдечната честота при пациенти с анамнеза за или с продължаващото сърдечносъдово заболяване не са известни. Следователно наличните към момента данни за сърдечносъдовия резултат за Qsiva се считат за неубедителни и дългосрочната сърдечносъдова безопасност на Qsiva не е установена в достатъчна степен.

След научните заключения на СНМР, приети на 18 октомври 2012 г., съгласно които Qsiva не е одобрен за лечение на

„Затлъстяване, включително загуба на тегло и поддържане на загуба на тегло при възрастни, като допълнение към нискокалорична диета и физическа активност. Qsiva се препоръчва за употреба при пациенти със затлъстяване (ИТМ ≥ 35 kg/m²) или пациенти със затлъстяване (ИТМ ≥ 30 kg/m²) със съпътстващи заболявания, свързани с теглото, като хипертония, диабет тип 2 или дислипидемия. Qsiva трябва да се предписва от лекари, които имат опит в лечението на затлъстяване и на съпътстващи заболявания, свързани със затлъстяването“,

тъй като безопасността на горепосочения лекарствен продукт не е доказана в достатъчна степен, заявителят представя подробни основания за преразглеждане на основанията за отказ.

Основания за преразглеждане

По молба от страна на заявителя по време на преразглеждането СНМР свиква Научна консултативна група (SAG) по диабет/ендокринология с допълнителни експерти, като приканва експертите да предоставят своите становища относно основанията за отказ на СНМР, като вземат предвид отговора на заявителя. С основанията за преразглеждане заявителят предоставя преработените предложения на Кратката характеристика на продукта (КХП) и плана за управление на риска (ПУР). По искане на СНМР предложението ПУР е оценен от Комитета за оценка на риска в областта на проследяване на лекарствената безопасност (PRAC). Заявителят представя писмено и устно разяснение на своите основания да счита, че приетото становище на СНМР може да не е разгледало напълно данните, и също предоставя допълнителни анализи в подкрепа на клиничната безопасност на Qsiva в предложеното показание.

В своето подаване заявителят представя следните основания за преразглеждане:

Заявителят подчертава, че Qsiva е много ефективен за постигане и поддържане на загуба на тегло при пациенти със затлъстяване, в по-голяма степен от всяко друго фармакологично лечение до момента с очаквано подобрение на сърдечносъдовите, метаболитните и другите резултати, както и демонстрира подобрения в кръвното налягане, гликемичния контрол, липидите, качеството на живот, честотата на новопоявил се диабет тип 2 и други резултати. По отношение на общия профил на безопасност заявителят посочва, че Qsiva представлява комбинация от две одобрени лекарства с дълга история на употреба при по-високи дози и добре установен профил на безопасност на двете съставки.

Заявителят разглежда конкретно четирите първоначални принципни основания за отказ на CHMP:

1. Сърдечносъдова безопасност – Според заявителя единственото опасение за потенциално увеличаване на сърдечносъдовия риск произтича от леко (1,6 удара в минута) дозозависимо повишаване на сърдечната честота, което се различава значително от плацебо само при приложение на най-високата доза, но не и на средната доза, докато кръвното налягане е постоянно и значително намалява при приложение на средната и на най-високата дози Qsiva. Резултати, използващи различни одобрени MACE съставни крайни точки в програмата Qsiva, не показват увеличение на риска за която и да било от тези крайни точки в сравнение с плацебо (относителен риск < 1,0). По-нататък заявителят цитира подкрепящи сърдечносъдовата безопасност данни от публикуваните резултати от клинични проучвания с други симпатикомиметични агенти при други показания и от историческите данни с фентермин.

2. Психична безопасност – Въпреки че има увеличение на броя на съобщенията на психични и когнитивни симптоми с най-високата доза Qsiva, по-голямата част от тези събития са леки, наблюдават се в началото на лечението, отзвучават спонтанно или с прекъсване на изпитваното лекарство. Съобщените проценти за повечето нежелани лекарствени реакции, свързани с ЦНС, са подобни при средната доза и плацебо. Важно е да се отбележи, че в програмата не е имало увеличение на диагнозите на тежка депресия (от PHQ-9 въпросника), неочаквана употреба на антидепресанти или склонност към самоубийство (от C-SSRS въпросника).

3. Тератогенен риск – Топирамат се свързва с повишен риск от тератогенност; въпреки това топирамат е одобрен от 16 години насам и в момента се използва широко в рамките на ЕС за профилактика на мигрена и епилепсия, която се нуждае от лечение с по-високи дози. Заявителят разглежда необходимостта от ефективна контрацепция и риска от тератогенност в КХП и ПУР, което включва подробен контролен списък за медицинските специалисти, както и карта за обучение на пациента. Освен това заявителят цитира примера на топирамат като допълнително доказателство, че този риск може да бъде ефективно намален чрез кратката характеристика на продукта и ПУР.

4. Вероятността за използване не по предназначение – Заявителят е предложил във всички държави членки на ЕС да бъдат въведени еднакви и лесно изпълними ясни КХП и ПУР, базиран на модерните достижения, допълнително засилени чрез използването на подробен контролен списък за предписващите лекари и карта за обучение на пациента. В допълнение е предложено да бъде създаден пациентски регистър и да се проведе проучване за използване на лекарствата за многократна оценка на ефективността на тези мерки.

CHMP счита следното:

По мнение на CHMP се потвърждава неудовлетворена медицинска необходимост при лечението на пациенти със затлъстяване. Доказано е, че Qsiva е много ефективен при намаляване на телесното тегло, със средна загуба на тегло от приблизително 8 и 10% от изходното ниво съответно за средната и висока доза през първата година. През втората година обаче не се наблюдава допълнителна загуба на тегло, а по-скоро е налице средно покачване на теглото при всички групи. Намаляването на теглото може да се приеме като заместващ параметър за благоприятен сърдечносъдов (CV) резултат и настоящото ръководство на ЕМА относно лекарствените продукти, използвани за контрол на теглото, не изисква демонстрация на положителен ефект върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност преди одобрението. Въпреки това, средствата за намаляване на теглото с механизъм на действие с отрицателно влияние върху сърдечната честота, като Qsiva, или върху други сърдечносъдови параметри, може да изискват допълнително изключване на вреден сърдечносъдов ефект.

1. Сърдечносъдова безопасност – СНМР има опасения, свързани с методологията по отношение на качеството на източника на данни (с проценти на отпадане от около 40% и процент на загуби до проследяване над 10%) и величината на дозозависимото повишение на сърдечната честота (тъй като измерването на сърдечната честота не е крайна точка в клиничната програма на Qsiva и не е приложена стандартизирана методология за точна оценка). Заявителят представя коефициенти на риска за сериозни сърдечносъдови събития при пациенти, лекувани с Qsiva. Въпреки че те не показват очевидно увеличение на честотата на събитията при лечението, данните са с ограничена стойност, тъй като продължителността на проследяването е сравнително кратка, а общият брой на събитията е малък. Следователно липсата на мощ, а оттук на надеждност, на post-hoc анализа на сърдечносъдовите събития по време на програмата за клинично развитие на Qsiva остава основен проблем, тъй като с общ брой от 1526 пациенти с нисък сърдечносъдов риск, лекувани в продължение на една година, очакваният процент на сърдечносъдови събития е изключително нисък и следователно от малко значение за оценката на сърдечносъдовия риск. По мнението на СНМР, всяко увеличаване на сърдечната честота може да остане предмет на загриженост по отношение на сърдечносъдовия риск. СНМР счита, че оценките на средната сърдечна честота не са непременно най-важният параметър (в сравнение например с повишаване на сърдечната честота в най-високия перцентил или увеличаване дела на лицата с > 10 удара в минута). Последствието на симпатикомиметичния механизъм на действие на Qsiva за сърдечносъдовия резултат при дългосрочна употреба остава принципно опасение за СНМР при отсъствието на данни от изпитванията на дългосрочните сърдечносъдови резултати. Подкрепящата информация от литературата относно безопасността на фентермин, предоставена от заявителя, е счетена от СНМР за много ограничена поради фактори като представяне само на ретроспективни кохортни проучвания, липса на надеждна контролна група и др. Въпреки че количеството на фентермин във високата доза на Qsiva е половината от тази, понастоящем лицензирана за употреба като монотерапия в САЩ и Великобритания, при ФК проучвания добавянето на топирамат показва повишаване на експозицията на фентермин с 40%. Затова сърдечносъдовите ефекти на Qsiva не могат да се подразбират от данните за по-високите дози на фентермин, прилаган като монотерапия.

2. Психична безопасност – Депресия, тревожност и когнитивно увреждане са съобщавани по-често при пациенти, лекувани с Qsiva, в сравнение с плацебо. СНМР счита, че събирането на данни за психични заболявания със скринингови инструменти като QPH-9 и C-SSRS е недостатъчно, тъй като диагностичните инструменти са по-мощни и ще бъде необходимо да се установи надеждно клиничната значимост и степента на психичните нежелани събития (НС), наблюдавани с Qsiva. Процентите на отпадане поради депресия, свързани с лечение с Qsiva, значително превъзхождат тези с плацебо. Следователно прогресията до по-тежки симптоми може да бъде спряна чрез внимателно наблюдение по време на изпитванията. СНМР оспорва твърдението на заявителя, че чрез прилагане на правилото за 3-месечно спиране при неотговорилите на лечението пациенти броят на отпадналите поради невропсихични нежелани събития в групата, лекувана с Qsiva, няма да надвишава този в групата на плацебо. По отношение на съобщените случаи на суицидни мисли при пациенти, лекувани с Qsiva по време на клиничните проучвания, ще се изискват редовни оценки в тази връзка. Друго безпокойство е вероятността от изключване от лечението на пациенти с умерена депресия. Като цяло СНМР счита за необходимо наличието на психиатрична експертиза в центровете за лечение с Qsiva.

По време на процедурата за преразглеждане заявителят предлага допълнително преработена кратка характеристика на продукта, която се отказва от най-високата доза на Qsiva, свързана с най-висок процент на психични и сърдечносъдови нежелани събития. Независимо от признанието на СНМР, че това би могло да подобри съотношението полза/риск, Комитетът заключава, че предложеното изключване на високата доза от заявлението не намалява в достатъчна степен опасенията на СНМР както по отношение на психичния, така и на сърдечносъдовия профил на безопасност (вж. точките по-горе), които остават за по-ниските дози. Освен това Комитетът отбелязва, че действителният брой на пациентите, лекувани с препоръчаната средна доза, е ограничен.

3. Тератогенен риск – СНМР се съгласява, че рискът от тератогенния потенциал на Qsiva може да се намали чрез прилагането на подходящи мерки за минимизиране на риска, които включват План за превенция на бременността (ППБ), принципите на който трябва да бъдат в съответствие с тези, приети през 2003 г. в ЕС за изотретиноин. Признава се обаче, че при дългосрочната употреба ефективността на ППБ в клиничната практика ще бъде трудна за поддържане.

4. Употреба не по предназначение – СНМР счита, че се очаква висока вероятност от употреба на Qsiva не по предназначение, особено при пациенти с някои хранителни разстройства (например булимия, разстройство на компулсивно преяждане), както и при пациенти с психични заболявания, педиатрични популации, възрастни пациенти с висок сърдечносъдов риск и при пациенти в старческа възраст. Остава несигурността дали предложените от заявителя мерки могат в достатъчна степен да намалят приложението не по предназначение. Предложението на заявителя да се запази ограниченото предписване (от лекари, които имат опит в лечението на затлъстяване и/или на свързани със затлъстяването съпътстващи заболявания), но да се премахнат изискванията за ограничена дистрибуция и разпределяне остава загриженост за СНМР, тъй като това все още може да представлява широка база за предписващи, която не се ограничава до специалисти. Предложеният регистър на пациенти е смятан за ключов компонент за събиране на дългосрочни данни за безопасността на Qsiva и за ефективността на мерките за минимизиране на риска, по-специално във връзка с употребата не по предназначение. Поради доброволния характер на регистъра обаче очакваното участие се счита за слабо и по този начин капацитетът му да сведе до минимум употребата не по предназначение остава несигурен.

По-нататък СНМР счита, че ограничаването на предписването до клинични условия, където решения за предписване могат да бъдат взети от мултидисциплинарен клиничен екип, който може да оцени както физическото, така и психическото здраве на пациентите и целесъобразността на лечението с Qsiva може да спомогне за намаляване на рисковете, но съществуват опасения за приложимостта на тази практика във всички държави членки на ЕС.

Основания за отказ

Като се има предвид, че

1. В дългосрочен план сърдечносъдовата безопасност на Qsiva не е напълно установена. Механизмът на действие на фентермин е от значение, тъй като има симпатикомиметични свойства, индуциращи сърдечна стимулация и неговата употреба е свързана с повишаване на сърдечната честота. Той е бил одобрен само за краткосрочни периоди на лечение (по-малко от три месеца) и дългосрочната му кардиотоксичност е неизвестна. Съществуващите данни от употребата на фентермин имат сериозни ограничения и не могат да бъдат екстраполирани относно заключенията за профила на безопасност на Qsiva. Предложението за премахване на най-висока доза за употреба на Qsiva не намалява проблемите. Наличните в момента данни за сърдечносъдовите резултати за Qsiva остават неубедителни;

2. Честотата на психичните нежелани ефекти и последствията от тях, по-специално в резултат на топирамат компонента, не е известна при определянето на дългосрочната употреба на този продукт в голяма популация. В допълнение, когнитивните ефекти на такава комбинация по време на продължително лечение остават несигурни при отсъствието на адекватни проучвания;

3. Докладвани са доста голям брой случаи на бременности в програмата на клиничното изпитване, повдигащи опасения по отношение на тератогенния риск на продукта, когато се използва в по-малко контролирано условие на реалния живот.

4. Очаква се вероятността от употреба на продукта не по предназначение извън популацията, обхваната от утвърденото показание да бъде висока. Съществува несигурност дали актуализираните мерки за минимизиране на риска, както е предложено от заявителя, могат ефективно да предотвратят такава употреба не по предназначение.

CHMP е на мнение, че в съответствие с член 12 от Регламент (ЕО) № 726/2004 безопасността на горепосочения лекарствен продукт не е демонстрирана както трябва или в достатъчна степен.

Поради това CHMP препоръчва отказ за издаване на разрешение за употреба за Qsiva.