

Παράρτημα

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη που
παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων**

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Qsiva

- Ζητήματα ποιότητας

Η συνολική ποιότητα του φαρμακευτικού προϊόντος κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP. Δεν υπήρχαν σημαντικά ζητήματα σχετικά με την ποιότητα των δραστικών ουσιών, παρά μόνο ορισμένα ανεπίλυτα ζητήματα ελάσσονος σημασίας σχετικά με την ποιότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος: δεν διενεργήθηκε επικύρωση της διαδικασίας για το προτεινόμενο μέγεθος μαζικής παραγωγής παρτίδων και, ως εκ τούτου, η μεγαλύτερη παρτίδα που κρίνεται αποδεκτή είναι αυτή των δοκιμαστικών παρτίδων μαζικής παραγωγής. Οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος έπρεπε να αναθεωρηθούν βάσει των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τις παρτίδες και να συμπεριληφθεί δεύτερη μέθοδος ελέγχου ταυτότητας για κάθε ουσία που περιλαμβάνεται στο φάρμακο. Περαιτέρω μελέτες σταθερότητας σχετικά με τα χύδην σφαιρίδια φεντερμίνης και τοπιραμάτης κρίθηκαν απαραίτητες για τη στήριξη της έναρξης διάρκειας ζωής κατά την πλήρωση των καψακίων. Οι εν λόγω ανησυχίες εγέρθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, αλλά ποτέ δεν διευθετήθηκαν επαρκώς από τον αιτούντα.

- Ζητήματα αποτελεσματικότητας

Η θεραπεία με Qsiva σε δόση 7,5/46 mg και 15/92 mg για 28 και 56 εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα κλινικά συναφή μείωση του σωματικού βάρους, με μέγιστη επίδραση μετά από περίπου 36-40 εβδομάδες θεραπείας. Η απώλεια βάρους ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με άλλα ήδη εγκεκριμένα σκευάσματα απώλειας βάρους. Η επίδραση ήταν παρόμοια στους υποπληθυσμούς που εξετάστηκαν, ωστόσο η εμπειρία από μεγαλύτερα σε ηλικία υποκείμενα και ασθενείς με καρδιαγγειακές νόσους ήταν πολύ περιορισμένη.

- Ζητήματα ασφάλειας

Οι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της φεντερμίνης είναι αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ψύχωση, ανεπιθύμητες ενέργειες στο ΚΝΣ και στο γαστρεντερικό σύστημα, ενώ με τη χρήση της τοπιραμάτης έχει παρατηρηθεί παραισθησία, αλλαγές στη γεύση, οφθαλμικές διαταραχές, ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές της γνωστικής λειτουργίας. Πολλές από τις εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν και με τη χρήση του Qsiva ως προϊόν συνδυασμού σταθερής δόσης φεντερμίνης/τοπιραμάτης σε τέσσερις βασικές μελέτες φάσης III και δύο υποστηρικτικές μελέτες φάσης II. Παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως κατάθλιψη (3,8% στην ομάδα που λάμβανε μεσαία δόση έναντι 7,7% στην ομάδα που λάμβανε την υψηλότερη δόση, ενώ στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο το ποσοστό ήταν 3,4%), ανησυχία (4,8% έναντι 7,9%, αντίστοιχα και 2,6% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου), αϋπνία (6,8% έναντι 10,8%, αντίστοιχα και 5,7% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου), παραισθησία (11,8% έναντι 17,3%, αντίστοιχα και 1,2% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου) και διαταραχές της γνωστικής λειτουργίας (5,0% έναντι 7,6%, αντίστοιχα και 1,5% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου, μεταξύ των οποίων εμφανίστηκαν κυρίως διάσπαση προσοχής, διαταραχή της μνήμης και διαταραχές στην ομιλία). Στο πλαίσιο της μακροχρόνιας χρήσης του εν λόγω προϊόντος από μεγάλο αριθμό χρηστών, η συχνότητα ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών και των συνεπειών τους, καθώς και οι επιδράσεις στη γνωστική λειτουργία δεν είναι γνωστές.

Η φεντερμίνη είναι μια ουσία παρόμοια με την αμφεταμίνη με ευρέως γνωστή πιθανότητα κατάχρησης. Η τοπιραμάτη είναι γνωστή για την τερατογόνο επίδρασή της, η οποία προκαλεί συγγενείς δυσπλασίες. Η συχνότητα των κυήσεων ήταν μάλλον υψηλή στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικών δοκιμών, γεγονός που εγείρει ανησυχία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης του προϊόντος στις λιγότερο ελεγχόμενες πραγματικές συνθήκες. Λόγω της ανασταλτικής δράσης της τοπιραμάτης στην καρβονική ανυδράση στους νεφρούς, παρατηρήθηκε μείωση στα διπτανθρακικά ορού κάτω των 21 mEq/L σε ποσοστό 2,1%, 6,4% και

12,8% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, μεσαίας και υψηλής δόσης και, ως εκ τούτου, εγείρονται ανησυχίες για τον πληθυσμό στόχο.

Ο μηχανισμός δράσης της φεντερμίνης αποτέλεσε αντικείμενο ανησυχίας λόγω των συμπαθητικομιμητικών της ιδιοτήτων, περιλαμβανομένης της καρδιακής διέγερσης, καθώς επίσης και λόγω του τρόπου χρήσης της που σχετίζεται με αυξημένους καρδιακούς παλμούς. Στη μελέτη κοόρτης ενός έτους, η συχνότητα καρδιακών διαταραχών (κυρίως αίσθημα παλμών και αυξημένοι καρδιακοί παλμοί) ήταν μεγαλύτερη στις ομάδες που λάμβαναν Qsiva (4,2% και 4,7% στην ομάδα μεσαίας και υψηλής δόσης, αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (1,8%). Σε ό,τι αφορά τους καρδιακούς παλμούς, η μέση αλλαγή από την αρχική τιμή μέχρι την Εβδομάδα 108 ήταν επίσης μεγαλύτερη στις ομάδες που λάμβαναν Qsiva (1,3 bpm και 1,7 bpm, αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (0,4 bpm). Η μετα-ανάλυση καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατέδειξε ότι ο υπό μελέτη πληθυσμός διατρέχει χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Παρότι στις μελέτες δεν υπήρχε συνολική ένδειξη αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων, οι συνέπειες των αυξημένων καρδιακών παλμών σε υποκείμενα με ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων ή σε υποκείμενα που πάσχουν από τέτοιες νόσους, δεν είναι γνωστές. Ως εκ τούτου, τα επί του παρόντος διαθέσιμα καρδιαγγειακά δεδομένα για το Qsiva κρίθηκαν μη πειστικά, ενώ η μακροχρόνια καρδιαγγειακή ασφάλεια του Qsiva δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

Μετά την έκδοση των επιστημονικών πορισμάτων της CHMP που εγκρίθηκαν στις 18 Οκτωβρίου 2012, σύμφωνα με τα οποία το Qsiva δεν είναι κατάλληλο για τη θεραπεία

της παχυσαρκίας, περιλαμβανομένης της απώλειας βάρους και της διατήρησης της απώλειας βάρους σε ενήλικες, σε συνδυασμό με δίαιτα μειωμένη σε θερμίδες και σωματική δραστηριότητα. Το Qsiva συνιστάται για παχύσαρκους ασθενείς (ΔΜΣ ≥ 35 kg/m²), ή για παχύσαρκους ασθενείς (ΔΜΣ ≥ 30 kg/m²) με σχετιζόμενες με το βάρος συννοσηρότητες, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης τύπου 2 ή η δυσλιπιδαιμία. Το Qsiva πρέπει να συνταγογραφείται από γιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της παχυσαρκίας και των σχετιζόμενων με το βάρος συννοσηροτήτων

καθώς η ασφάλεια του προαναφερόμενου φαρμακευτικού προϊόντος δεν καταδείχθηκε επαρκώς, ο αιτών υπέβαλε λεπτομερείς λόγους επανεξέτασης των λόγων απόρριψης της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Λόγοι για την επανεξέταση

Κατόπιν αιτήματος του αιτούντος κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επανεξέτασης, η CHMP συγκάλεσε επιστημονική συμβουλευτική ομάδα διαβήτη/ενδοκρινολογίας με πρόσθετους εμπειρογνώμονες, καλώντας τους εμπειρογνώμονες να παράσχουν τη γνώμη τους σχετικά με τους λόγους απόρριψης της CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την απάντηση του αιτούντος. Ο αιτών υπέβαλε τους λόγους επανεξέτασης της αναθεωρημένης περιλήψης χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου. Το προτεινόμενο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου αξιολογήθηκε κατόπιν αιτήματος της CHMP από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου. Ο αιτών υπέβαλε γραπτώς και κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων τα επιχειρήματά του, σύμφωνα με τα οποία η CHMP, κατά την έκδοση της γνώμης της, ενδέχεται να μην έχει λάβει επαρκώς υπόψη τα υπάρχοντα δεδομένα. Παράλληλα, ο αιτών υπέβαλε περαιτέρω αναλύσεις για τη στήριξη της κλινικής ασφάλειας του Qsiva στην προτεινόμενη ένδειξη.

Ο αιτών παρουσίασε στην αίτησή του τους ακόλουθους λόγους επανεξέτασης:

Ο αιτών τόνισε ότι το Qsiva είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στην απώλεια βάρους αλλά και στη διατήρηση της σε παχύσαρκους ασθενείς, σε μεγαλύτερο βαθμό από άλλες σύγχρονες φαρμακολογικές θεραπείες με αναμενόμενη βελτίωση των καρδιαγγειακών, μεταβολικών και άλλων αποτελεσμάτων, καθώς και με αποδεδειγμένη βελτίωση στην αρτηριακή πίεση, τον γλυκαιμικό έλεγχο, τα λιπίδια, την ποιότητα ζωής, τη συχνότητα εμφάνισης νέων συμβαμάτων διαβήτη τύπου 2 και άλλα αποτελέσματα. Σε ό,τι αφορά την εικόνα γενικής ασφάλειας, ο αιτών τόνισε ότι το Qsiva είναι συνδυασμός δύο εγκεκριμένων φαρμάκων με

μακρύ ιστορικό χρήσης σε μεγαλύτερες δόσεις και επαρκώς τεκμηριωμένες εικόνες ασφάλειας για αμφότερα τα συστατικά.

Ο αιτών διευθέτησε έναν προς έναν τους τέσσερις βασικούς λόγους που πρόβαλε η CHMP για την απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας:

1. Καρδιαγγειακή ασφάλεια – Σύμφωνα με τον αιτούντα, ο μοναδικός λόγος ανησυχίας σχετικά με τη δυνητική αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου προκύπτει από μια μικρή (1,6 bpm) δοσοεξαρτώμενη αύξηση στους καρδιακούς παλμούς η οποία διαφέρει σε σημαντικό βαθμό από το εικονικό φάρμακο μόνο σε ό,τι αφορά τη μέγιστη δόση, όχι όμως τη μεσαία, ενώ η αρτηριακή πίεση ήταν σταθερά και σημαντικά μειωμένη τόσο με τη μεσαία όσο και με τη μέγιστη δόση Qsiva. Τα αποτελέσματα με τη χρήση διαφόρων αποδεκτών σύνθετων τελικών σημείων για μείζονα καρδιακά συμβάματα στο πρόγραμμα του Qsiva δεν κατέδειξαν καμία αύξηση του κινδύνου για οποιοδήποτε από τα εν λόγω τελικά σημεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου <1,0). Ο αιτών ανέφερε πρόσθετα υποστηρικτικά δεδομένα καρδιαγγειακής ασφάλειας από δημοσιευμένα αποτελέσματα κλινικών μελετών με άλλους συμπαθητικομημιτικούς παράγοντες για άλλες ενδείξεις, καθώς και από ιστορικά δεδομένα για τη φεντερμίνη.

2. Ψυχιατρική ασφάλεια – Παρά το γεγονός ότι παρατηρήθηκε αύξηση στην αναφορά ψυχιατρικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τη γνωστική λειτουργία με τη μέγιστη δόση Qsiva, η πλειονότητα των εν λόγω συμβαμάτων ήταν ήπιας σοβαρότητας, παρατηρήθηκαν στην αρχή της θεραπείας και αντιμετωπίστηκαν χωρίς παρέμβαση ή με τη διακοπή του υπό μελέτη φαρμάκου. Τα αναφερθέντα ποσοστά για τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ΚΝΣ ήταν παρόμοια στη μεσαία δόση και στο εικονικό φάρμακο. Πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι στο πλαίσιο του προγράμματος δεν υπήρξε καμία αύξηση στις διαγνώσεις μείζονος κατάθλιψης (με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου PHQ-9), στην επείγουσα χορήγηση αντικαταθλιπτικής θεραπείας ή στην αυτοκτονικότητα (με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου C-SSRS).

3. Κίνδυνος τερατογένεσης – Η τοπιραμάτη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τερατογένεσης. Ωστόσο, η τοπιραμάτη έχει λάβει έγκριση εδώ και 16 χρόνια και επί του παρόντος χρησιμοποιείται ευρέως στην ΕΕ για την προφύλαξη της ημικρανίας και την επιληψία, θεραπείες που απαιτούν χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων. Ο αιτών διευθέτησε την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη, όπως επίσης και τον κίνδυνο τερατογένεσης στην ΠΧΠ και στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, προσθέτοντας έναν λεπτομερή κατάλογο ελέγχου για τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και μια ενημερωτική κάρτα για τους ασθενείς. Επιπλέον, ο αιτών ανέφερε το παράδειγμα της τοπιραμάτης ως πρόσθετης απόδειξης της δυνατότητας αποτελεσματικής εξομάλυνσης του εν λόγω κινδύνου με την ΠΧΠ και το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

4. Πιθανότητα μη προβλεπόμενης χρήσης – Ο αιτών πρότεινε την υιοθέτηση μιας εμπειριστατωμένης ΠΧΠ και ενός πλέον σύγχρονου σχεδίου διαχείρισης κινδύνου με βάση επιστημονικά δεδομένα, καθώς επίσης και ενός λεπτομερούς καταλόγου ελέγχου για τους συνταγογράφους και μιας ενημερωτικής κάρτας για τους ασθενείς, με σκοπό την ομοιόμορφη και εύκολη υλοποίησή τους σε όλες τις χώρες της ΕΕ. Επιπλέον, ο αιτών πρότεινε τη δημιουργία μητρώου ασθενών και τη διενέργεια μελέτης σχετικά με τη χρήση του φαρμάκου με σκοπό τη διαρκή αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εν λόγω μέτρων.

Η CHMP έκρινε τα ακόλουθα:

Η CHMP αναγνωρίζει την ανικανοποίητη ιατρική ανάγκη θεραπείας ασθενών με παχυσαρκία. Το Qsiva έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικό στη μείωση του σωματικού βάρους, με μέση απώλεια βάρους από την αρχική τιμή περίπου 8 έως 10% για τις ομάδες που λάμβαναν μεσαία και υψηλή δόση, αντίστοιχα, κατά τον πρώτο χρόνο. Ωστόσο, κατά τον δεύτερο χρόνο δεν παρατηρήθηκε καμία απώλεια βάρους ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε μια μέση αύξηση βάρους σε όλες τις ομάδες. Η μείωση του βάρους μπορεί να θεωρηθεί εναλλακτική παράμετρος του ευεργετικού καρδιαγγειακού αποτελέσματος, καθώς οι ισχύουσες

κατευθυντήριες γραμμές του EMA σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του βάρους δεν απαιτούν κατάδειξη της θετικής επίδρασης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα πριν από την έγκριση. Ωστόσο, για τους παράγοντες απώλειας βάρους με μηχανισμό δράσης επιβλαβή για τους καρδιακούς παλμούς ή για άλλες καρδιαγγειακές παραμέτρους, όπως το Qsiva, ενδέχεται να απαιτείται περαιτέρω αποκλεισμός των επιβλαβών καρδιαγγειακών επιδράσεων.

1. Καρδιαγγειακή ασφάλεια – Η CHMP εξέφρασε ανησυχίες σε ό,τι αφορά τη μεθοδολογία σχετικά με την ποιότητα της προέλευσης των δεδομένων (ποσοστό εγκατάλειψης της μελέτης περίπου 40% και αδυναμίας παρακολούθησης πάνω από 10%), καθώς και το μέγεθος της δοσοεξαρτώμενης αύξησης των καρδιακών παλμών (καθώς η μέτρηση των καρδιακών παλμών δεν αποτελούσε τελικό σημείο στο κλινικό πρόγραμμα του Qsiva και δεν εφαρμόστηκε τυποποιημένη μεθοδολογία για την ακριβή αξιολόγηση). Ο αιτών παρουσίασε τις αναλογίες κινδύνου για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα στα υποκείμενα που έλαβαν θεραπεία με Qsiva. Παρότι οι αναλογίες αυτές δεν καταδεικνύουν προφανή αυξημένη συχνότητα συμβαμάτων με τη χορήγηση θεραπείας, τα δεδομένα είναι περιορισμένης αξίας καθώς η διάρκεια παρακολούθησης ήταν σχετικά σύντομη και ο συνολικός αριθμός συμβαμάτων μικρός. Ως εκ τούτου, η αδυναμία και, κατ'επέκταση, η έλλειψη αξιοπιστίας, της εκ των υστέρων ανάλυσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης του Qsiva παραμένει μείζων λόγος ανησυχίας, καθώς στους 1526 συνολικά ασθενείς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου που έλαβαν θεραπεία για ένα χρόνο το αναμενόμενο ποσοστό καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι εξαιρετικά χαμηλό και, συνεπώς, μικρής σπουδαιότητας για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σύμφωνα με τη γνώμη της CHMP, οποιαδήποτε αύξηση στους καρδιακούς παλμούς μπορεί να αποτελεί παράγοντα ανησυχίας σε ό,τι αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η CHMP έκρινε ότι οι εκτιμήσεις των μέσων καρδιακών παλμών δεν αποτελούν απαραίτητα την πλέον συναφή παράμετρο (σε σύγκριση π.χ. με την αύξηση στους καρδιακούς παλμούς στο υψηλότερο εκατοστημόριο ή το αυξημένο ποσοστό υποκειμένων με παλμούς > 10 bpm). Η επίδραση του συμπαθητικομημητικού μηχανισμού δράσης του Qsiva στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα στο πλαίσιο της μακροχρόνιας χρήσης παραμένει βασική ανησυχία για τη CHMP ελλείψει καρδιαγγειακών δεδομένων από μακροχρόνιες δοκιμές. Οι υποστηρικτικές πληροφορίες από τη βιβλιογραφία που υπέβαλε ο αιτών σχετικά με την ασφάλεια της φεντερμίνης κρίθηκαν πολύ περιορισμένες από τη CHMP, καθώς επρόκειτο για αποκλειστικά αναδρομικές μελέτες, μελέτες κοόρτης, με απουσία αξιόπιστης ομάδας μαρτύρων, κ.λπ.. Παρότι η ποσότητα της φεντερμίνης στη μέγιστη δόση Qsiva είναι η μισή από την επί του παρόντος εγκεκριμένη δόση για χρήση ως μεμονωμένου παράγοντα στις ΗΠΑ και στο ΗΒ, στις φαρμακοκινητικές μελέτες καταδείχθηκε ότι η προσθήκη τοπιραμάτης αυξάνει την έκθεση στη φεντερμίνη κατά 40%. Συνεπώς, οι καρδιαγγειακές επιδράσεις του Qsiva δεν μπορούν να συναχθούν από δεδομένα υψηλότερων δόσεων φεντερμίνης ως μεμονωμένου παράγοντα.

2. Ψυχιατρική ασφάλεια –Οι ασθενείς που έλαβαν Qsiva ανέφεραν συχνότερα από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κατάθλιψη, ανησυχία και βλάβη στις γνωστικές λειτουργίες. Η CHMP έκρινε ότι η συγκέντρωση ψυχιατρικών δεδομένων με όργανα παρακολούθησης όπως τα ερωτηματολόγια QPH-9 και C-SSRS είναι ανεπαρκής, καθώς τα διαγνωστικά όργανα είναι πιο ισχυρά και απαραίτητα για την αξιόπιστη τεκμηρίωση της κλινικής συνάφειας και του εύρους των ψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται με το Qsiva. Τα ποσοστά εγκατάλειψης της θεραπείας με το Qsiva λόγω κατάθλιψης υπερτερούν σημαντικά αριθμητικά των αντίστοιχων ποσοστών σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνεπώς, η στενή επιτήρηση κατά τη διάρκεια των δοκιμών θα μπορούσε να σταματήσει ενδεχομένως την εξέλιξή τους σε σοβαρότερα συμπτώματα. Η CHMP αμφισβήτησε τον ισχυρισμό του αιτούντος ότι εφαρμόζοντας τον κανόνα της τρίμηνης διακοπής για τους μη αποκρινόμενους ασθενείς, ο αριθμός των ασθενών που εγκαταλείπουν λόγω νευροψυχιατρικών ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα που λαμβάνει Qsiva δεν θα είναι μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο αριθμό των ασθενών που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Σε ό,τι αφορά τα αναφερθέντα περιστατικά αυτοκτονικού ιδεασμού σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Qsiva κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, απαιτείται τακτική αξιολόγηση. Άλλος παράγοντας ανησυχίας ήταν η σκοπιμότητα αποκλεισμού ασθενών με μέτρια κατάθλιψη

λόγω θεραπείας. Συνολικά, η CHMP έκρινε ότι η ύπαρξη ψυχιάτρων είναι απαραίτητη στις εγκαταστάσεις χορήγησης του Qsiva.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επανεξέτασης, ο αιτών πρότεινε μια περαιτέρω αναθεωρημένη ΠΧΠ, από την οποία απουσιάζει η μέγιστη δόση του Qsiva, που σχετίζεται με το υψηλότερο ποσοστό ψυχιατρικών και καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών. Καθώς η CHMP αναγνώρισε ότι το γεγονός αυτό θα μπορούσε να βελτιώσει τη σχέση οφέλους-κινδύνου, η επιτροπή απεφάνθη ότι η προτεινόμενη διαγραφή της υψηλής δόσης από την αίτηση δεν μετριάζει ικανοποιητικά τις ανησυχίες της CHMP τόσο για την ψυχιατρική όσο και την καρδιαγγειακή εικόνα ασφάλειας (βλ. τα ανωτέρω σημεία), οι οποίες παραμένουν για τις μικρότερες δόσεις. Επιπλέον, η επιτροπή επεσήμανε ότι ο ακριβής αριθμός των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη μεσαία δόση ήταν περιορισμένος.

3. Κίνδυνος τερατογένεσης – Η CHMP συμφώνησε ότι ο κίνδυνος τερατογένεσης του Qsiva μπορεί να μετριαστεί με την εφαρμογή των κατάλληλων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, στα οποία περιλαμβάνεται ένα σχέδιο πρόληψης κύησης, οι βασικές αρχές του οποίου πρέπει να συνάδουν με τις συμφωνηθείσες σε όλη την ΕΕ το 2003 για την ισοτρετινοΐνη. Ωστόσο, αναγνωρίστηκε ότι η αποτελεσματικότητα του σχεδίου πρόληψης κύησης στην κλινική πρακτική είναι δύσκολο να διατηρηθεί στο πλαίσιο μακροχρόνιας χρήσης.

4. Μη προβλεπόμενη χρήση - Η CHMP κρίνει ότι το Qsiva αναμένεται να έχει υψηλά ποσοστά μη προβλεπόμενης χρήσης, ειδικότερα από ασθενείς με ορισμένες διατροφικές διαταραχές (π.χ. βουλιμία, επεισοδιακή υπερφαγία) καθώς και από ψυχιατρικούς ασθενείς, παιδιατρικούς πληθυσμούς, ενήλικες με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και ηλικιωμένους ασθενείς. Υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το εάν η μη προβλεπόμενη χρήση μπορεί να εξομαλυνθεί επαρκώς με τα μέτρα που προτείνει ο αιτών. Η πρόταση του αιτούντος για διατήρηση του περιορισμού της συνταγογράφησης (από γιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της παχυσαρκίας ή/και σχετικών με την παχυσαρκία συννοσηροτήτων) αλλά για άρση των περιορισμών σχετικά με τη διανομή και τη διάθεση ανησυχεί τη CHMP, καθώς το εύρος των συνταγογράφων ενδέχεται να είναι και πάλι μεγάλο και να μην περιορίζεται στους ειδικούς. Το προτεινόμενο μητρώο ασθενών θεωρήθηκε βασικό στοιχείο για τη συγκέντρωση μακροχρόνιων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια του Qsiva και την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, ειδικότερα σε σχέση με τη μη προβλεπόμενη χρήση. Ωστόσο, λόγω της εθελοντικής φύσης του μητρώου η αναμενόμενη συμμετοχή κρίθηκε μικρή και, ως εκ τούτου, η δυνατότητά του να ελαχιστοποιήσει τη μη προβλεπόμενη χρήση παραμένει αμφίβολη.

Η CHMP έκρινε επίσης ότι ο περιορισμός της συνταγογράφησης αποκλειστικά σε κλινικό περιβάλλον, όπου η απόφαση συνταγογράφησης μπορεί να λαμβάνεται κατόπιν ενημέρωσης από κλινική ομάδα πολλαπλών ειδικοτήτων, η οποία έχει τη δυνατότητα αξιολόγησης τόσο της σωματικής όσο και της ψυχικής υγείας των ασθενών, καθώς και της καταλληλότητας της θεραπείας με Qsiva, θα μπορούσε να συμβάλει στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων. Η επιτροπή εξέφρασε ωστόσο τις ανησυχίες της σχετικά με τη δυνατότητα υλοποίησης της εν λόγω πρακτικής σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Λόγοι για την απόρριψη

Εκτιμώντας ότι,

1. Η μακροχρόνια καρδιαγγειακή ασφάλεια του Qsiva δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Ο μηχανισμός δράσης της φεντερμίνης αποτελεί ανησυχία καθώς έχει συμπαθητικομημητικές ιδιότητες, περιλαμβανομένης της καρδιακής διέγερσης, ενώ η χρήση της σχετίζεται με αυξημένους καρδιακούς παλμούς. Η εν λόγω ουσία είναι εγκεκριμένη για βραχυχρόνιες μόνο θεραπείες (με διάρκεια κάτω των τριών μηνών), ενώ η μακροχρόνια καρδιακή τοξικότητά της είναι άγνωστη. Τα υφιστάμενα δεδομένα για τη χρήση της φεντερμίνης χαρακτηρίζονται από μείζονες περιορισμούς και δεν μπορούν να παρεκταθούν σε πορίσματα για την εικόνα ασφάλειας του Qsiva. Η προτεινόμενη διαγραφή της μέγιστης δόσης του Qsiva δεν μετριάζει τις ανησυχίες. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα καρδιαγγειακά δεδομένα για το Qsiva παραμένουν ασαφή.

2. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ψυχιατρικών ενεργειών και των συνεπειών τους, ειδικότερα αυτών που προκαλούνται από την τοπιραμάτη, δεν είναι γνωστή στο πλαίσιο μακροχρόνιας χρήσης του εν λόγω προϊόντος από μεγάλο αριθμό χρηστών. Επιπλέον, οι επιδράσεις στη γνωστική λειτουργία του εν λόγω συνδυασμού κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας παραμένουν ασαφείς, ελλείπει επαρκών μελετών.

3. Στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών, ο αριθμός των κυήσεων που αναφέρθηκαν ήταν μάλλον υψηλός, γεγονός που εγείρει ανησυχίες λόγω του κινδύνου τερατογένεσης του προϊόντος στις λιγότερο ελεγχόμενες πραγματικές συνθήκες.

4. Η πιθανότητα μη προβλεπόμενης χρήσης του εν λόγω προϊόντος από άτομα εκτός του πληθυσμού στόχου της αιτούμενης ένδειξης αναμένεται να είναι υψηλή. Εξακολουθούν να υπάρχουν αμφιβολίες σχετικά με το εάν τα επικαιροποιημένα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τον αιτούντα μπορούν να αποτρέψουν αποτελεσματικά την εν λόγω μη προβλεπόμενη χρήση.

η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι, δυνάμει του άρθρου 12 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η ασφάλεια του ως άνω φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει καταδειχθεί δεόντως ή επαρκώς.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Qsiva.