

Lisa

**Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise
alused**

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Qsiva teadusliku hindamise üldkokkuvõte

- Kvaliteediküsimused

Inimravimite komitee leidis, et ravimi üldine kvaliteet on vastuvõetav. Olulisi vastuseta küsimusi toimeainete kvaliteedi kohta ei olnud, siiski olid mõned vähemtähtsad lahendamata probleemid seoses lõpptootega: näiteks ei olnud läbi viidud väljapakutud tootmispartii suuruse jaoks tootmisprotsessi valideerimist, mistõttu partii suurim suurus, mis oleks olnud vastuvõetav, oli prooviuuringute partii suurus. Lõpptoote spetsifikatsioon vajab partii andmetest tulenevalt ülevaatamist ja teise identifitseerimismeetodi lisamist igale toimeainele. Vajalikud olid hulgipartiina säilitatud fentermiini- ja topiramaadipulbri edasised stabiilsusuuringud, et kinnitada kõlblikkusaja arutamise alustamist alates kapslite täitmisest. Need küsimused esitati müügiloa taotlejale menetluse käigus, aga neile ei saanud adekvaatset vastust.

- Efektiivsusküsimused

Ravi Qsiva 7,5/46 mg ja 15/92 mg kapslitega 28 ning 56 nädala vältel tõi endaga kaasa kliiniliselt olulise kehakaalu languse, kusjuures maksimaalset toimet täheldati umbes 36.–40. ravinädalal. Kehakaalu languse ulatus oli suurem, kui seda on täheldatud kehakaalu langetavate müügiloaga ravimite korral. Ravimi toime oli kõigis uuritud patsientide alampopulatsioonides sarnane, samas on kasutamiskogemus vanematel inimestel ja kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel siiski väga piiratud.

- Ohutusküsimused

Fentermiini kasutamise teadaolevad kõrvalnähud on palpitatsioonid, tahhükardia, vererõhu tõus, psühhoos, toimed kesknärvisüsteemile ja seedetraktile. Topiramaadi kasutamise teadaolevad kõrvalnähud on paresteesiad, maitsetundlikkuse muutused ning nägemis-, psühhiaatrilised ja kognitiivsed häired. Paljudest kõrvalnähtudest teatati ka fentermiini/topiramaadi fikseeritud annustega kombinatsioonpreparaadiga (Qsiva) läbi viidud neljas III faasi uuringus ja kahes toetavas II faasi uuringus. Nimetatud uuringutes täheldati annusest sõltuvat depressiooni esinemissageduse suurenemist (3,8% keskmise annuse rühmas vs. 7,7% suurima annuse rühmas ning 3,4% platseeborühmas), ärevuse esinemissageduse suurenemist (vastavalt 4,8% vs. 7,9% ning 2,6% platseeborühmas), unetuse esinemissageduse suurenemist (vastavalt 6,8% vs. 10,8% ning 5,7% platseeborühmas), paresteesiade esinemissageduse suurenemist (vastavalt 11,8% vs. 17,3% ning 1,2% platseeborühmas) ja kognitiivsete häirete esinemissageduse suurenemist (vastavalt 5,0% vs. 7,6%, ning 1,5% platseeborühmas; eelkõige tähelepanuhäired, mälu halvenemine ja kõnehäired). Psühhiaatriliste kõrvalnähtude esinemissagedus ja võimalikud tagajärjed, aga ka mõju kognitiivsetele funktsioonidele ravimi pikaajalisel kasutamisel suuremas patsientide populatsioonis ei ole teada.

Fentermiin on amfetamiinilaadne aine, millel on hästituntud kuritarvitamise potentsiaal. Topiramaat on teratogeenne aine, mis põhjustab kaasasündinud arenguhäireid. Kliiniliste uuringute programmis teatati küllalt suurest arvust rasedustest, mis tõstatab küsimuse ravimi teratogeense riski kohta, kui seda kasutatakse kliinilise tavapraktika vähekontrollitud tingimustes. Et topiramaat inhibeerib neerude karboanhüdraasi, täheldati kliinilistes uuringutes seerumi bikarbonaadi väärtusi alla 21 mEq/l vastavalt 2,1%-l, 6,4%-l ja 12,8%-l patsientidest platseeborühmas ning Qsiva keskmise annuse ja suure annuse rühmas. See võib tekitada probleeme mõnedes patsientide sihtrühmades.

Probleeme tekitab ka fentermiini toimemehhanism, sest selle on sümpatomimeetilised omadused, sealhulgas südant stimuleeriv toime, fentermiini kasutamine on seotud südame löögisageduse suurenemisega. Ühe aasta vältel ravi saanud patsientide kohordis oli südame häirete (eelkõige palpitatsioonid ja südame löögisageduse suurenemine) esinemissagedus Qsiva rühmades suurem

(vastavalt 4,2% ja 4,7% patsientidest keskmise annuse ja suure annuse rühmades) kui platseeborühmas (1,8% patsientidest). Ka südame löögisageduse keskmine muutus võrreldes lähtetasemega oli 108. nädalal Qsiva rühmades suurem (vastavalt 1,3 lööki minutis ja 1,7 lööki minutis) kui platseeborühmas (0,4 lööki minutis). Kardiovaskulaarsete juhtude metaanalüüs näitas, et uuritud populatsioonis oli kardiovaskulaarsete juhtude risk väike. Kuigi uuringutes ei täheldatud kardiovaskulaarsete juhtude sagenemise riski üldist suunda, on südame löögisageduse suurenemise võimalikud tagajärjed kardiovaskulaarsüsteemi haiguse anamneesi või esineva kardiovaskulaarsüsteemi haigusega patsientidel teadmata. Seetõttu ei saa praegu Qsiva kohta kättesaadavaid andmeid kardiovaskulaarsete toimete kohta pidada veenvaiks ja Qsiva pikaajaline kardiovaskulaarne ohutus ei ole piisaval määral tõendatud.

Kuna 18. oktoobril 2012 inimravimite komitee tehtud järelduste alusel ei kiidetud Qsivat heaks näidustusel:

„Rasvumise ravi, sealhulgas kehakaalu langetamine ja kehakaalu languse säilitamine täiskasvanutel lisaks vähendatud kalorsusega dieedile ning kehalisele koormusele. Qsiva kasutamine on soovitatav raskelt rasvunud ($KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) või rasvunud patsientidel ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), kellel esinevad kehakaaluga seotud kaasnevad haigused, nagu hüpertensioon, 2. tüüpi diabeet või düslipideemia. Qsivat tohivad välja kirjutada arstid, kellel on kogemusi rasvumise ja rasvumisega kaasnevate haiguste ravis.“

sest ravimi ohutus ei ole piisaval määral tõendatud, esitas müügiloa taotleja üksikasjalikud põhjendused müügiloa andmisest keeldumise otsuse taastlõbivaatamiseks.

Otsuse taastlõbivaatamise alused

Pärast müügiloa taotleja esitatud palvet otsuse taastlõbivaatamise ajal kutsus inimravimite komitee kokku diabeedi ja endokrinoloogia teadusliku nõuanderühma koos lisaekspertidega ning palus neil esitada oma arvamus inimravimite komitee keeldumise põhjenduste kohta, võttes arvesse müügiloa taotleja esitatud vastuseid. Müügiloa taotleja esitas koos oma otsuse taastlõbivaatamise põhjendustega ravimi omaduste muudetud kokkuvõtte ja riskijuhtimiskava. Esitatud riskijuhtimiskava hindas inimravimite komitee palvel ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee. Müügiloa taotleja esitas otsuse taastlõbivaatamise palve kirjalike ja suuliste põhjendustena asjaolu, et inimravimite komitee arvamus ei olnud arvesse võtnud kõiki andmeid. Müügiloa taotleja esitas samuti esitatud näidustusel Qsiva kasutamise kliinilise ohutuse toetuseks lisaanalüüsid.

Müügiloa taotleja esitas oma taotluses järgmised otsuse taastlõbivaatamise põhjendused.

Müügiloa hoidja rõhutas, et Qsiva on kehakaalu langetamisel ja selle säilitamisel rasvunud patsientidel väga efektiivne ning toime ulatus on suurem kui ühelgi teisel senituntud farmakoloogilisel raviviisil. Ravimi kasutamine toob endaga kaasa kardiovaskulaarsete, metaboolsete ja muude tulemusnäitajate oodatud paranemise. Uuringud on näidanud vererõhu vähenemist, glükoosisisalduse reguleeritavust, lipiididesisalduse ja elukvaliteedi paranemist, 2. tüüpi diabeedi esmajuhtide arvu vähenemist ning muude tulemusnäitajate paranemist. Ravimi üldise ohutuse osas viitas müügiloa taotleja asjaolule, et Qsiva sisaldab kaht juba pika aja vältel kasutusel olevat toimeainet, mille ohutusprofiil on hästituntud ka suuremate annuste korral.

Müügiloa taotleja esitas vastuväited ka inimravimite komitee neljale peamisele esialgsele keeldumise põhjendusele.

1. Kardiovaskulaarne ohutus: müügiloa taotleja sõnul on ainus võimalik kardiovaskulaarse riski suurenemise allikas vähene (1,6 lööki minutis) annusest sõltuv südame löögisageduse suurenemine, mis erines platseebo puhul täheldatust üksnes suurima annuse, aga mitte keskmise annuse korral. Vererõhk langes aga samamoodi ja olulisel määral nii Qsiva keskmise kui ka suure annuse manustamisel. Üldtunnustatud olulisi kardiovaskulaarseid juhtumeid (MACE) hõlmavate tulemusnäitajate kasutamine ei näidanud Qsiva kliiniliste uuringute programmis mitte ühegi tõsise tulemusnäitaja riski suurenemist

võrreldes platseeboga (riskisuhe < 1,0). Peale selle viitas müügiloa taotleja seoses kardiovaskulaarse ohutuse andmetega kirjanduses avaldatud muudel näidustustel kasutatavate teiste sümpatomimeetiliste ainete kliiniliste uuringute tulemustele ja fentermiini kohta teadaolevatele varasematele andmetele.

2. Psühhiaatriline ohutus: vaatamata sellele, et Qsiva suurimate annuste kasutamisel täheldati psühhiaatrilistest ja kognitiivsetest sümptomitest teavitamise sagenemist, oli enamik juhtudest raskusastmelt kerged, tekkisid enamasti ravi varases järgus ning möödusid iseenesest või uuringuravimi kasutamise lõpetamisel. Enamiku teavitatud kesknärvisüsteemiga seotud kõrvalnähtude esinemissageduse määr oli Qsiva keskmise annuse rühmas ja platseeborühmas sarnane. Väärib märkimist, et Qsiva kliiniliste uuringute programmis ei täheldatud depressiooni diagnoosimise (PHQ-9 küsimustiku alusel), antidepressantide kasutamise alustamise või suitsidaalsuse (C-SSRSi küsimustiku alusel) suurenemist.

3. Teratogeensuse risk: topiramaat on seotud teratogeensuse riski suurenemisega, samas on ravimil müügiluba juba 16 aastat. Seda kasutatakse Euroopa Liidus praegu laialdaselt migreeni profülaktikaks ja epilepsia raviks, mis nõuab suurte ravimiannuste kasutamist. Müügiloa taotleja on ravimi omaduste kokkuvõttes ja riskijuhtimiskavas rõhutanud efektiivse rasestumisvastase meetodi kasutamise vajadust ning teratogeenset riski, riskijuhtimiskavas on tervishoiutöötajatele põhjalik kontroll-loend ja patsiendi teavituskaart. Müügiloa taotleja viitas topiramaadi näitele kui tõendile, et seda riski saab ravimi omaduste kokkuvõttes toodud teabe ja riskijuhtimiskava abil edukalt vähendada.

4. Ravimi registreerimata näidustusel kasutamise tõenäosus: müügiloa hoidja tegi ettepaneku kasutada selgesõnalist ravimi omaduste kokkuvõtet ning kõigile tänapäeva nõuetele vastavat koolituspõhist riskijuhtimiskava, mida toetaksid üksikasjalik kontroll-loend tervishoiutöötajatele ja patsiendi teavituskaart ning mida saaks kergesti ja ühetaoliselt rakendada kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides. Lisaks soovitas müügiloa hoidja asutada patsiendiregister ja teha ravimikasutuse uuring, et hinnata korduvalt nende meetmete efektiivsust.

Inimravimite komitee arutas järgmisi küsimusi.

Inimravimite komitee arvates on olemas katmata meditsiiniline vajadus rasvunud patsientide ravis. Qsiva on läbiviidud uuringute kohaselt kehakaalu langetamisel väga efektiivne, keskmine kehakaalu langus võrreldes lähtetasemega oli pärast üheaastast ravi keskmise ja suure annuse rühmas vastavalt 8% ja 10%. Samas ei täheldatud teisel raviaastal enam täiendavat kehakaalu langust, pigem täheldati kõigis uuringurühmades keskmise kehakaalu tõusu. Kehakaalu langust võib pidada kasuliku kardiovaskulaarse ravitulemi surrogaatnäitajaks ning kehtiv Euroopa Ravimiameti kehakaalu langetamiseks kasutatavate ravimite juhend ei nõua müügiloa andmise tingimusena positiivse toime näitamist kardiovaskulaarse suremusele ja haigestumusele. Kuid kehakaalu langetavad ravimid, mille toimemehhanism mõjutab negatiivselt südame löögisagedust, nagu Qsiva, või muid kardiovaskulaarseid parameetreid, võivad vajada kahjuliku kardiovaskulaarse toime välistamist.

1. Kardiovaskulaarne ohutus: inimravimite komiteel oli metodoloogilisi kahtlusi algandmete kvaliteedi (uuringust väljalangemise määr oli ligikaudu 40% ja järelkontrollis puudunud patsientide määr üle 10%) ja ravimiannuse tõttu südame löögisageduse suurenemise ulatuse suhtes (südame löögisagedus ei olnud Qsiva kliiniliste uuringute programmis tulemusnäitaja ja standardmeetodikat selle täpseks hindamiseks uuringutes ei kasutatud). Müügiloa taotleja esitas oluliste kardiovaskulaarsete juhtude riskisuhted Qsivaga ravitud patsientidel. Ehkki need ei näidanud selliste juhtude selget sagenemist ravi ajal, on nende andmete väärtus siiski piiratud, sest järelkontrolli periood oli võrdlemise lühike ja juhtude üldarv väike. Seetõttu on Qsiva kliinilise väljatöötamise programmi kardiovaskulaarsete juhtude *post hoc* analüüsi statistilise jõu puudumine ja sellest tulenev andmete ebausaldusväärsus tõsine probleem, sest ühe aasta vältel ravitud 1526-l väikese kardiovaskulaarse riskiga patsiendil on oodatav kardiovaskulaarsete juhtude esinemissagedus väga väike. Sellepärast on nende andmete tähtsus kardiovaskulaarse riski hindamisel vähene. Inimravimite komitee arvates on südame löögisageduse suurenemine kardiovaskulaarse riski aspektist murettekitav. Inimravimite komitee arvates ei olnud südame keskmine löögisagedus ka kõige

asjakohasem parameeter (võrreldes näiteks südame löögisageduse suurenemisega kõige kõrgemas protsentilis või patsientide osakaalu suurenemisega, kelle südame löögisagedus suurenes > 10 lööki minutis). Inimravimite komiteele oli kõige suuremaks probleemiks Qsiva sümptomimeetilisest toimemehhanismist tulenevad tagajärjed kardiovaskulaarsetele ravitulemitele ravimi pikaajalise kasutamise korral, sest puuduvad uuringu andmed, milles oleks hinnatud pikaajalisi kardiovaskulaarseid ravitulemeid. Müügiloa taotleja esitatud kirjanduse andmeid fentermiini ohutuse kohta pidas inimravimite komitee ebaoluliseks, sest tegemist oli üksnes retrospektiivsete kohordiuuringutega ja neis puudus usaldusväärne kontrollrühm. Oli ka teisi põhjuseid. Kuigi fentermiini kogus Qsiva suureannuselises kapslis on vaid pool sellest, mis on praegu Ameerika Ühendriikides ja Ühendkuningriigis müügiloa saanud üksikpreparaadis, näitasid farmakokineetilised uuringud, et topiramaadi lisamine suurendas fentermiini ekspositsiooni 40% võrra. Seetõttu ei saa fentermiini üksikpreparaadi suuremate annuse kasutamisest teha järeldusi Qsiva kardiovaskulaarsete toimete kohta.

2. Psühhiaatriline ohutus: Qsivaga ravitud patsientidel teatati platseeborühmaga võrreldes sagedamini depressioonist, ärevusest ja kognitiivsete võimete halvenemisest. Inimravimite komitee arvates oli psühhiaatriliste andmete kogumine selliste söeluuringu vahendite (küsimustike) abil nagu QPH-9 ja C-SSRS ebapiisav, sest Qsivaga ravitud patsientidel täheldatud psühhiaatriliste kõrvalnähtude kliinilise olulisuse ja ulatuse hindamiseks on vaja kasutada selleks otstarbeks mõeldud usaldusväärsemaid diagnostilisi vahendeid. Patsientide arv, kes katkestasid uuringu depressiooni tõttu, oli Qsiva rühmas oluliselt suurem kui platseeborühmas, seetõttu võis patsientide hoolikas jälgimine kliinilises uuringus ära hoida raskemate sümptomite tekke. Inimravimite komitee arvates on samuti küsitav müügiloa taotleja väide, et kuivõrd uuringus katkestati pärast kolme kuud ravile mittereageerinud patsientidel ravi, siis ei tohiks uuringu katkestamise määr neuropsühhiaatriliste kõrvalnähtude tõttu Qsiva rühmas ületada platseeborühma vastavat näitajat. Qsivaga ravitud suitsiidimõtetega patsiente, kellest teatati kliinilistes uuringutes, tuleb regulaarselt jälgida. Inimravimite komiteed tegi ettevaatlikuks ka mõõduka depressiooniga patsientide ravist välistamise teostatavus. Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et asutustes, kus patsiente ravitakse Qsivaga, peab olema psühhiaatriline pädevus.

Otsuse taasläbivaatamise menetluse käigus esitas müügiloa taotleja ravimi omaduste uue muudetud kokkuvõtte, millest oli välja jäetud Qsiva suurim annus, sest täheldati psühhiaatriliste ja kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude esinemissageduse suurenemist. Ehkki inimravimite komitee nõustus, et see võib parandada ravi kasulikkuse ja riski tasakaalu, otsustas inimravimite komitee, et ettepanek jätta taotlusest välja suurim annus ei lahenda piisaval määral küsimust allesjäänud väiksemate annuste psühhiaatrilise ja kardiovaskulaarse ohutusprofiili kohta (vt ülaltpoolt). Veel märkis inimravimite komitee, et patsientide arv, keda oli ravitud soovitatava keskmise annusega, oli piiratud.

3. Teratogeensuse risk: inimravimite komitee nõustus, et Qsiva teratogeensuse riski võib aidata vähendada sobivate riski minimeerimise meetmete võtmine (hõlmavad ka rasestumise vältimise kava), mille põhimõtted oleksid sarnased Euroopa Liidus 2003. aastal isotretinoiini jaoks kokkulepitud meetmetega. Samas märkis inimravimite komitee, et raseduse vältimise kava efektiivsust on kliinilises praktikas pikaajalisel kasutamisel raske säilitada.

4. Ravimi registreerimata näidustusel kasutamine: inimravimite komitee leidis, et Qsiva puhul on väga suur tõenäosus ravimi registreerimata näidustusel kasutamiseks, eelkõige mõnede toitumishäiretega patsientidel (näiteks buliimia, liigsöömishäire), aga ka psühhiaatrilistel patsientidel, erinevates laste populatsioonides, suure kardiovaskulaarse riskiga täiskasvanud patsientidel ja eakatel patsientidel. Ei ole selge, kas registreerimata näidustusel kasutamist on müügiloa taotleja pakutud meetmete abil võimalik piisaval määral vähendada. Müügiloa taotleja ettepanek määrata ravimit piiratult (arstid, kellel on kogemusi rasvumise ja/või rasvumisega seotud haiguste ravis), aga jätta ära piiratud levitamise ja müügi nõue, tekitab inimravimite komitees kahtlusi, sest see jätkaks peale vastava ala spetsialistide alles väga suure hulga võimalikke ravimi määrajaid. Müügiloa taotleja pakutud patsiendiregistrit võib pidada suure tähtsusega elemendiks Qsiva pikaajaliste ohutusandmete kogumisel ja riski minimeerimise meetmete

efektiivsuse hindamisel, eriti seoses registreerimata näidustusel kasutamisega. Samas võib eeldada, et registri vabatahtlikust kasutamise nõudest tulenevalt kasutaksid arstid seda vähe ja seega ei ole kindel ka selle võime piirata registreerimata näidustusel kasutamist.

Inimravimite komitee kaalus ka ravimi väljakirjutamisõiguse piiramist kliiniliste tingimustega, nii et ravimi väljakirjutamise otsustest teatab multidistsiplinaarne meeskond, kes suudab hinnata patsientide füüsilist ja vaimset tervist ning Qsivaga ravimise sobivust, mis aitaks vähendada Qsivaga seotud riske, kuid komitee kahtles, kas sellist praktikat saab teostada kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides.

Keeldumise alused

Võttes arvesse, et

1. Qsiva pikaajaline kardiovaskulaarne ohutus ei ole piisaval määral tõendatud. Fentermiini toimemehhanism tekitab probleeme, sest sellel on sümpatomimeetilised omadused, sealhulgas südant stimuleeriv toime, ja selle kasutamine on seotud südame löögisageduse suurenemisega. Fentermiini kasutamine on heaks kiidetud üksnes lühikeseks ajaks (vähem kui kolm kuud) ja selle pikaajaline toksiline toime südamele ei ole teada. Olemasolevad andmed fentermiini kasutamise kohta on väga piiratud ja neid ei saa kasutada Qsiva ohutusprofiili üle otsustamiseks. Müügiloa taotleja pakutud Qsiva suurima annuse kasutamise ärajätmine ei lahenda probleeme. Olemasolevad andmed Qsiva kardiovaskulaarsete ravitulemite kohta ei ole veenvad;

2. Psühhiaatriliste kõrvalnähtude esinemissagedus ja võimalikud tagajärjed, eelkõige need, mis tulenevad ravimis sisalduvast topiramaadist, ei ole ravimi pikaajalise kasutamise kontekstis ulatuslikus patsientide populatsioonis selged. Peale selle ei ole adekvaatsete uuringute puudumisel selged kombinatsioonravimi kognitiivsed toimed pikaajalise ravi korral;

3. Kliiniliste uuringute programmis teatati küllalt suurest arvust rasedustest, mis tekitab küsimusi ravimi teratogeense riski kohta, kui seda kasutatakse kliinilise tavapraktika vähemkontrollitud tingimustes;

4. Ravimi registreerimata näidustustel kasutamise tõenäosus väljaspool taotletava näidustusega kaetud patsientide populatsiooni oleks arvatavasti suur. Ei ole selge, kas müügiloa taotleja pakutud riski minimeerimise meetmed aitavad registreerimata näidustustel kasutamist efektiivselt ära hoida;

on inimravimite komitee arvamusel, et ülalmainitud ravimi ohutus ei ole vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklile 12 õigesti ega piisavalt tõendatud.

Seetõttu soovib inimravimite komitee keelduda ravimi Qsiva müügiloa andmisest.