

**Pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un atteikuma pamatojums Eiropas Zāļu  
aģentūras skatījumā**

## Zinātniskie secinājumi un atteikuma pamatojums Eiropas Zāļu aģentūras skatījumā

### *Qsiva* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

- Kvalitātes jautājumi

Vispārējo zāļu kvalitāti *CHMP* uzskatīja par pieņemamu. Nebija ar aktīvo vielu kvalitāti saistītu neatrisinātu jautājumu, taču palika neatrisināti daži maznozīmīgi ar gatavo zāļu kvalitāti saistīti jautājumi: nebija veikts ierosinātā ražošanas apjoma sērijas lieluma validācijas process, tādēļ lielākais sērijas lielums, ko varētu apstiprināt, atbilst izmēģinājuma lieluma sērijām. Bija jāpārskata gatavo zāļu specifiskācija, pamatojoties uz sērijas datu rezultātiem un otru identitātes pārbaudes metodi, kas norādīta katrai zāļu vielai. Lai atbalstītu datus par uzglabāšanas laika sākumu kapsulu uzpildes brīdī, bija nepieciešami papildu stabilitātes pētījumi ar nefasētā veidā glabātām *PHEN* lodītēm un *TPM* lodītēm. Šīs bažas procedūras laikā tika darītas zināmas pieteikuma iesniedzējam, bet tās nekad netika atbilstošā veidā novērstas.

- Efektivitātes jautājumi

Ārstēšana ar *Qsiva* 7,5/46 mg un 15/92 mg 28 un 56 nedēļas izraisīja klīniski nozīmīgu ķermeņa masas samazināšanos, maksimālo ietekmi sasniedzot pēc aptuveni 36–40 ārstēšanas nedēļām. Ķermeņa masas samazināšanās apjoms bija lielāks, nekā lietojot iepriekš apstiprinātos ķermeņa masas mazināšanas līdzekļus. Ietekme izmeklētajās apakšgrupās bija līdzīga, bet pieredze gados vecākām pētāmām personām un pacientiem ar kardiovaskulāru slimību bija ļoti ierobežota.

- Drošuma jautājumi

Zināmās nevēlamās blakusparādības, kas rodas, lietojot fentermīnu, ir sirdsklauves, tahikardija, asinsspiediena paaugstināšanās, psihoze, ietekme uz CNS un kuņģa-zarnu traktu, bet, lietojot topiramātu, — parestēzijas, garšas sajūtas pārmaiņas, acu bojājumi, psihiskie un kognitīvie traucējumi. Par daudzām no šīm nevēlamajām blakusparādībām ziņots arī, lietojot *Qsiva* fentermīna/topiramāta fiksētu devu kombinācijas veidā četros 3. fāzes pamatpētījumos un divos 2. fāzes atbalsta pētījumos. Konstatēja no devas atkarīgu depresijas (3,8 % vidējās devas grupā, salīdzinot ar 7,7 % lielākās devas grupā un 3,4 % placebo grupā), trauksmes (attiecīgi 4,8 %, salīdzinot ar 7,9 % un 2,6 % placebo grupā), bezmiega (attiecīgi 6,8 %, salīdzinot ar 10,8 % un 5,7 % placebo grupā), parestēziju (attiecīgi 11,8 %, salīdzinot ar 17,3 % un 1,2 % placebo grupā) un kognitīvu traucējumu (attiecīgi 5,0 %, salīdzinot ar 7,6 % un 1,5 % placebo grupā; galvenokārt uzmanības, atmiņas un valodas traucējumu) sastopamības palielināšanos. Lietojot šīs zāles ilgstoši lielā populācijā, nevēlamo psihisko blakusparādību un to seku, kā arī kognitīvo traucējumu biežums nav zināms.

Labi zināms, ka fentermīns kā amfetamīnam līdzīga viela var izraisīt atkarību no zālēm. Zināms, ka topiramāts ir teratogēna viela, kas izraisa iedzimtas anomālijas. Klīnisko pētījumu programmā salīdzinoši bieži ziņots par grūtniecības gadījumiem, kas rada bažas par zāļu teratogenitātes risku, lietojot tās vājāk kontrolētos reālos apstākļos. Topiramāta inhibējošās ietekmes dēļ uz nierēs esošo karboanhidrāzi 2,1 %, 6,4 % un 12,8 % pacientu attiecīgi placebo, vidējās un lielas devas grupās konstatēja bikarbonāta līmeņa serumā pazemināšanos zem 21 mEq/l, tādēļ tas rada bažas par ietekmi uz mērķa populāciju.

Fentermīna darbības mehānisms radīja bažas, jo tam piemīt simpatomimētiskas īpašības, to vidū arī stimulējoša ietekme uz sirdi, un tā lietošana ir saistīta ar sirdsdarbības ātruma palielināšanos. Viena gada kohortā sirdsdarbības traucējumu (galvenokārt sirdsklauvju un sirdsdarbības ātruma palielināšanās) biežums *Qsiva* grupās (4,2 % un 4,7 % attiecīgi vidējās un lielas devas grupā) bija lielāks, nekā placebo grupā (1,8 %). Arī vidējā sirdsdarbības ātruma pārmaiņa no pētījuma sākuma līdz 108. nedēļai *Qsiva* grupās (attiecīgi 1,3 sitieni minūtē un 1,7 sitieni minūtē) bija lielāka nekā placebo grupā (0,4 sitieni minūtē). Kardiovaskulāro traucējumu meta-analīze liecināja, ka pētītā populācija ir pakļauta nelielam

kardiovaskulāru traucējumu riskam. Lai gan pētījumos kopumā nekonstatēja paaugstinātu kardiovaskulāru traucējumu risku, sekas, ko rada palielināts sirdsdarbības ātrums pētāmām personām ar kardiovaskulāro slimību anamnēzē vai pašlaik, nav zināms. Tādēļ uzskatīja, ka pašlaik pieejamie dati par kardiovaskulāro iznākumu, lietojot *Qsiva*, nav pārliecinoši, un *Qsiva* kardiovaskulārais drošums ilgtermiņā nav pietiekami pierādīts.

Pēc CHMP zinātnisko secinājumu apstiprināšanas 2012. gada 18. oktobrī, norādot, ka *Qsiva* nevar reģistrēt šādai indikācijai:

*"Aptaukošanās, tostarp ķermeņa masas samazināšana un samazinātās ķermeņa masas uzturēšana pieaugušajiem, lietojot zāles papildus diētai ar samazinātu kaloriju saturu un fiziskai slodzei. Qsiva ieteicams pacientiem ar aptaukošanos ( $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) vai pacientiem ar aptaukošanos ( $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) un ar ķermeņa masu saistītām blakusslimībām, piemēram, hipertensiju, 2. tipa cukura diabētu vai dislipidēmiju. Qsiva jāparaksta ārstiem, kuriem ir pieredze aptaukošanās un ar aptaukošanos saistītu blakusslimību ārstēšanā."*

jo minēto zāļu drošums nav pietiekami pierādīts, pieteikuma iesniedzējs iesniedza detalizētu pamatojumu atteikuma iemeslu pārskatīšanai.

### **Pārskatīšanas pamatojums**

Pēc pieteikuma iesniedzēja lūguma pārskatīšanas laikā CHMP sasauca zinātnisko padomdevēju grupu (SAG) diabēta un endokrinoloģijas jautājumos, piesaistot papildu ekspertus un lūdzot viņiem izteikt viedokli par CHMP atteikuma iemesliem, ņemot vērā pieteikuma iesniedzēja sniegto atbildi. Kopā ar pārskatīšanas pamatojumu pieteikuma iesniedzējs iesniedza arī ierosinājumus izmaiņu veikšanai zāļu aprakstā un riskvadības plānā (RVP). Ierosināto Riskvadības plānu pēc CHMP lūguma novērtēja Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC). Pieteikuma iesniedzējs rakstveidā un mutisko skaidrojumu sniegšanas laikā pamatoja, ka, pieņemot atzinumu, CHMP, iespējams, nav ņēmusi vērā visus datus, kā arī iesniedza papildu analīzes, lai apliecinātu *Qsiva* klīnisko drošumu ierosinātās indikācijas gadījumā.

*Iesniegumā pieteikuma iesniedzējs norādīja šādus pārskatīšanas iemeslus:*

Pieteikuma iesniedzējs uzsvēra, ka ar *Qsiva* iespējams ļoti efektīvi sasniegt un uzturēt ķermeņa masas samazinājumu pacientiem ar aptaukošanos, un šī samazinājuma apjoms ir lielāks nekā jebkuras citas līdz šim izmantotās medikamentozās terapijas gadījumā ar sagaidāmu kardiovaskulāro, metabolisko un citu iznākumu uzlabojumu, kā arī ar pierādītu asinsspiediena, glikēmijas kontroles, lipīdu, dzīves kvalitātes, pirmreizēji diagnosticēta 2. tipa cukura diabēta un citu iznākumu sastopamību. Attiecībā uz vispārējo drošības profilu pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka *Qsiva* ir divu zāļu kombinācija. Šīs abas sastāvdaļas ir reģistrētas zāles, kas jau ilgi lietotas lielākās devās un kurām ir labi zināms drošības profils.

*Pieteikuma iesniedzējs sniedza konkrētas atbildes uz CHMP četriem sākotnējiem galvenajiem atteikuma iemesliem:*

1. Kardiovaskulārais drošums – saskaņā ar pieteikuma iesniedzēja pausto vienīgās bažas par iespējamu kardiovaskulārā riska pieaugumu rada neliela (1,6 sitieni minūtē) ar devu saistīta sirdsdarbības ātruma palielināšanās, kas no placebo būtiski atšķīrās, tikai lietojot lielāko devu, bet ne vidēju devu, bet asinsspiedienu pastāvīgi un nozīmīgi pazemināja gan vidēja, gan liela *Qsiva* deva. *Qsiva* programmas iznākumi, izmantojot dažādus apstiprinātus MACE saliktos mērķa kritērijus, neliecināja par riska paaugstināšanos nevienam no šiem mērķa kritērijiem, salīdzinot ar placebo (riskā attiecība < 1,0). Pieteikuma iesniedzējs citēja arī atbalstošus kardiovaskulārā drošuma datus no publicētiem klīnisko pētījumu rezultātiem ar citiem simpatomimētiskiem līdzekļiem citu indikāciju gadījumā un izmantoja arī vēsturiskus ar fentermīnu iegūtus datus.

2. Psihiskais drošums – lai gan, lietojot lielāko *Qsiva* devu, biežāk saņemti ziņojumi par psihiskiem un kognitīviem simptomiem, lielākā daļa šo traucējumu bija viegli, radās agrīni ārstēšanas gaitā, izzuda spontāni vai pārtraucot zāļu lietošanu. Ziņošanas biežums lielākajai daļai ar centrālo nervu sistēmu saistīto nevēlamo blakusparādību vidējai devai un placebo bija līdzīgs. Svarīgi, ka programmā nekonstatēja smagas depresijas (pēc *PHQ-9* anketas), antidepresantu lietošanas vai pašnāvības mēģinājumu (pēc *C-SSRS* anketas) sastopamības palielināšanos.

3. Teratogenitātes risks – topiramāts ir saistīts ar paaugstinātu teratogenitātes risku; taču topiramāts ir reģistrēts ilgāk nekā 16 gadus un pašlaik Eiropas Savienībā tiek plaši lietots migrēnas profilaksei un epilepsijas ārstēšanai, lietojot lielākas devas. Pieteikuma iesniedzējs norādīja uz nepieciešamību lietot efektīvu kontracepciju un teratogenitātes risku zāļu aprakstā un riskvadības plānā, iekļaujot tajos detalizētu kontrolsarakstu veselības aprūpes sniedzējam, kā arī izglītojošu kartīti pacientam. Turklāt pieteikuma iesniedzējs kā papildu pierādījumu izmantoja piemēru par topiramātu, ka šo risku ir iespējams efektīvi mazināt, iekļaujot atbilstošu informāciju zāļu aprakstā un riskvadības plānā.

4. Neapstiprinātas lietošanas iespējamība – pieteikuma iesniedzējs ierosināja sagatavot zāļu aprakstu ar stingriem norādījumiem un vienotā veidā un vienkārši visās Eiropas Savienības valstīs īstenojamu mūsdienīgu, uz izglītošanas principu balstītu riskvadības plānu, ko pastiprinātu visaptveroša zāļu parakstītājam domāta kontrolsaraksta un pacientam domātas izglītojošas kartītes izmantošana. Ierosināja izveidot arī pacientu reģistru un veikt zāļu izmantošanas pētījumu, lai atkārtoti novērtētu šo pasākumu efektivitāti.

*CHMP ņēma vērā šādus faktus:*

*CHMP* atzina, ka aptaukošanās ārstēšana ir neapmierināta medicīniska vajadzība. Pierādīts, ka *Qsiva* ļoti efektīvi samazina ķermeņa masu, vidējais ķermeņa masas samazinājums no pētījuma sākuma pirmajā gadā, lietojot vidēju un lielu devu, ir attiecīgi 8 % un 10 %. Taču otrajā gadā papildu ķermeņa masas samazinājums nav konstatēts, drīzāk gan novērots vidējās ķermeņa masas pieaugums visās grupās. Ķermeņa masas samazinājumu var uzskatīt par surogātparametru labvēlīga kardiovaskulāra (KV) iznākuma novērtēšanai, un pašlaik izmantotās *EMA* pamatnostādnes par ķermeņa masas kontrolei izmantotajām zālēm neliek pirms apstiprināšanas pierādīt pozitīvu ietekmi uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību. Taču ķermeņa masu mazinošiem līdzekļiem, kuriem ir tāds darbības mehānisms, kas nelabvēlīgi ietekmē sirdsdarbības ātrumu, kā *Qsiva*, vai citus kardiovaskulāros parametrus, var būt rūpīgāk jāizslēdz nevēlama kardiovaskulāra ietekme.

1. Kardiovaskulārais drošums – *CHMP* bija metodoloģiska rakstura bažas par izejas datu kvalitāti (izstāšanās biežums aptuveni 40 % un nozuduši novērošanai vairāk nekā 10 % pacientu) un par no devas atkarīgā sirdsdarbības ātruma palielināšanās apjomu (jo sirdsdarbības ātruma mērījums nebija *Qsiva* klīniskās programmas mērķa kritērijs un netika izmantota standartizēta metodika precīzai novērtēšanai). Pieteikuma iesniedzējs iesniedza datus par riska attiecību nozīmīgiem kardiovaskulāriem traucējumiem ar *Qsiva* ārstētām pētāmām personām. Lai gan tie neliecināja par acīmredzamu traucējumu biežuma pieaugumu, veicot ārstēšanu, datu vērtība ir ierobežota, jo novērošana bija salīdzinoši īslaicīga un kopējais traucējumu skaits bija neliels. Tādēļ galvenās bažas aizvien rada spēka un līdz ar to arī uzticamības trūkums kardiovaskulāro traucējumu *post-hoc* analīzei *Qsiva* klīniskās izstrādes programmā, jo, vienu gadu ārstējot kopumā 1526 pacientus ar zemu kardiovaskulāro risku, paredzamais kardiovaskulāro traucējumu biežums ir ļoti neliels un līdz ar to maznozīmīgs kardiovaskulārā riska novērtēšanai. *CHMP* uzskata, ka jebkāda sirdsdarbības ātruma palielināšanās aizvien var radīt bažas par kardiovaskulāro risku. *CHMP* uzskatīja, ka vidējā sirdsdarbības ātruma aprēķināšana nav visnozīmīgākais parametrs (salīdzinot ar, piemēram, sirdsdarbības ātruma palielināšanos lielākajā procentilē vai lielāku daļu pētāmo personu, kam pieaugums ir > 10 sitieni minūtē). *CHMP* aizvien ir nozīmīgas bažas par sekām, ko rada *Qsiva* simpatomimētiskais darbības mehānisms uz kardiovaskulāro iznākumu ilgstošas lietošanas gadījumā, jo nav ilgstoša kardiovaskulārā iznākuma pētījuma datu. *CHMP* uzskatīja, ka fentermīna drošumu apliecināšā

informācija, kas pieejama pieteikuma iesniedzēja iesniegtajā literatūrā, ir ļoti ierobežota, jo ir iesniegti tikai retrospektīvi kohortu pētījumi bez uzticamas kontroles grupas u. c. Lai gan fentermīna daudzums lielākajā *Qsiva* devā ir uz pusi mazāks nekā pašlaik ASV un Apvienotajā Karalistē reģistrētā fentermīna deva, lietojot to atsevišķi, farmakokinētikas pētījumos pierādīts, ka topiramāta pievienošana palielina fentermīna iedarbību par 40 %. Tādēļ par *Qsiva* kardiovaskulāro ietekmi nedrīkst spriest pēc datiem, kas iegūti par lielākajām fentermīna devām, lietojot šo līdzekli atsevišķi.

2. Psihiskais drošums – par depresiju, trauksmi un kognitīviem traucējumiem ar *Qsiva* ārstētiem pacientiem ziņots biežāk nekā ar placebo lietotājiem. *CHMP* konstatēja, ka psihisko datu apkopošana ar tādiem skrīninga instrumentiem kā *QPH-9* un *C-SSRS* nav pietiekama, jo diagnostiskie instrumenti ir daudz spēcīgāki un būtu nepieciešami, lai droši novērtētu saistībā ar *Qsiva* lietošanu konstatēto psihisko nevēlamo blakusparādību (NBP) klīnisko nozīmību un apjomu. Izstāšanās biežums, lietojot *Qsiva*, bija nozīmīgi lielāks, nekā lietojot placebo; līdz ar to rūpīga novērošana pētījumos varētu būt novērsusi traucējuma progresēšanu līdz smagākiem simptomiem. *CHMP* apšaubīja pieteikuma iesniedzēja apgalvojumu, ka, piemērojot trīs mēnešu lietošanas pārtraukšanas likumu pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas, izstāšanās biežums neiropsihisku nevēlamo blakusparādību dēļ *Qsiva* grupā nepārsniegtu izstāšanās biežumu placebo grupā. Attiecībā uz ziņojumiem par pašnāvnieciskām domām klīniskos pētījumos ar *Qsiva* ārstētiem pacientiem būtu jāveic regulāra šī aspekta novērtēšana. Bažas radīja arī iespēja neveikt ārstēšanu pacientiem ar mērenu depresiju. Kopumā *CHMP* uzskatīja, ka centros, kuros ārstēšanai izmanto *Qsiva*, būtu jābūt iespējai veikt psihisko ekspertīzi.

Pārskatīšanas procedūras laikā pieteikuma iesniedzējs ierosināja izmantot pārskatītu zāļu aprakstu, kurā tas atsakās no lielākās *Qsiva* devas, kas saistīta ar vislielāko psihisko un kardiovaskulāro blakusparādību biežumu. Lai gan *CHMP* atzina, ka tas varētu uzlabot ieguvumu/riska attiecību, tā secināja, ka ierosinātā lielās devas izņemšana no pieteikuma pietiekami nemazina *CHMP* bažas ne par psihisko, ne kardiovaskulāro drošības profilu (skat. iepriekš), kas aizvien saglabājas, lietojot mazākas devas. Komiteja arī ņēma vērā, ka reālais ar ieteicamo vidējo devu ārstēto pacientu skaits ir ierobežots.

3. Teratogenitātes risks – *CHMP* atzina, ka *Qsiva* teratogenitātes risku varētu mazināt, īstenojot piemērotus riska mazināšanas pasākumus, kas ietver grūtniecības nepielaušanas plānu (PPP), kura principiem jābūt atbilstošiem visā Eiropas Savienībā 2003. gadā attiecībā uz izotretinoīnu apstiprinātiem principiem. Taču *CHMP* atzina, ka grūtniecības nepielaušanas programmas efektivitāti klīniskā praksē, lietojot zāles ilgstoši, būs grūti saglabāt.

4. Neapstiprināta lietošana – *CHMP* uzskata, ka ir liela iespējamība, ka *Qsiva* varētu tikt lietotas neapstiprinātā veidā, īpaši pacientiem ar uztura uzņemšanas traucējumiem (piemēram, bulīmiju, pārmērīgu ēšanu), kā arī pacientiem ar psihiskiem traucējumiem, bērniem, pieaugušajiem ar augstu kardiovaskulāro risku un gados vecākiem pacientiem. Nav pārliecības, ka neapstiprinātu lietošanu varētu pietiekami novērst ar pieteikuma iesniedzēja ierosinātajiem pasākumiem. *CHMP* aizvien rada bažas pieteikuma iesniedzēja ierosinājums saglabāt parakstīšanas ierobežojumus (to atļaujot darīt vienīgi ārstiem, kuriem ir pieredze aptaukošanās un/vai ar aptaukošanos saistītu blakusslimību ārstēšanā), bet likvidēt ierobežotas izplatīšanas un izsniegšanas prasības, jo tas nozīmē, ka šīs zāles aizvien var parakstīt daudzi, ne tikai speciālisti. Uzskatīja, ka ierosinātais pacientu reģistrs ir ļoti nozīmīgs, lai varētu apkopot ilgtermiņa datus par *Qsiva* drošumu un riska mazināšanas pasākumu efektivitāti, īpaši saistībā ar neapstiprinātu lietošanu. Taču, tā kā reģistrs tiktu veidots uz brīvprātības principa, uzskatīja, ka paredzamā dalība būs neliela, un līdz ar to spēja ar šo rīku mazināt neapstiprinātas lietošanas gadījumus aizvien ir neskaidra.

*CHMP* arī uzskatīja, ka parakstīšanas ierobežojums, ļaujot šīs zāles parakstīt vienīgi klīniskos apstākļos, kur lēmumu par zāļu parakstīšanu var pieņemt informēta vairāku disciplīnu speciālistu komanda, kas novērtē gan fizisko, gan psihisko pacientu veselību un ārstēšanas ar *Qsiva* piemērotību, varētu palīdzēt mazināt risku, bet komitejai bija bažas par šīs prakses īstenojamību visās Eiropas Savienības dalībvalstīs.

## Atteikuma pamatojums

Tā kā

1. *Qsiva* kardiovaskulārais drošums ilgtermiņā nav pietiekami pierādīts. Fentermīna darbības mehānisms rada bažas, jo tam piemīt simpatomimētiskas īpašības, to vidū arī stimulējoša ietekme uz sirdi, un tā lietošana ir saistīta ar sirdsdarbības ātruma palielināšanos. Tas ir reģistrēts tikai īslaicīgai ārstēšanai (mazāk nekā trīs mēnešus), un tā ilgtermiņa toksiskā iedarbība uz sirdi nav zināma. Par fentermīna lietošanu pieejamajiem datiem ir būtiski ierobežojumi un tos nevar ekstrapolēt, lai izdarītu secinājumus par *Qsiva* drošības profilu. Ierosinātā *Qsiva* lielākās devas izņemšana no pieteikuma nelikvidē šīs bažas. Pašlaik par *Qsiva* kardiovaskulāro iznākumu pieejamie dati aizvien nav pārliecinoši;
2. Psihisko nevēlamo blakusparādību biežums un to sekas, īpaši pēc topiramāta komponentes pievienošanas, lietojot šīs zāles ilgstoši lielā populācijā, nav zināms. Turklāt šādas kombinācijas kognitīvā ietekme ilgstošas ārstēšanas laikā aizvien nav skaidra, jo nav veikti atbilstoši pētījumi;
3. Klīnisko pētījumu programmā salīdzinoši bieži ziņots par grūtniecības gadījumiem, kas rada bažas par zāļu teratogenitātes risku, lietojot tās vājāk kontrolētos reālos apstākļos;
4. Paredzams, ka šo zāļu neapstiprinātas lietošanas iespējamība ārpus ierosinātās indikācijas noteiktās populācijas būs liela. Aizvien nav skaidrs, vai pieteikuma iesniedzēja ierosinātie papildinātie riska mazināšanas pasākumi varētu efektīvi novērst šādu neapstiprinātu lietošanu.

*CHMP* uzskata, ka saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 12. pantu iepriekš minēto zāļu drošums nav pilnvērtīgi vai pietiekami pierādīts.

Tādēļ *CHMP* ieteica atteikt *Qsiva* reģistrācijas apliecības izsniegšanu.