

Aneks

**Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przedstawione przez Europejską
Agencję Leków**

Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu leczniczego Qsiva

- **Kwestie jakości**

CHMP uznał ogólną jakość produktu leczniczego za dopuszczalną. Żadne problemy związane z jakością substancji czynnych nie pozostały nierozwiązane, jednak nie usunięto drobnych problemów dotyczących jakości gotowego produktu leczniczego: nie przeprowadzono walidacji procesu w odniesieniu do wielkości partii odpowiadającej proponowanej skali produkcji, w związku z tym największą partią, jaka została dopuszczona, jest ta wyprodukowana w skali pilotażowej. Należało poprawić specyfikację gotowego produktu na podstawie wyników uzyskanych z użyciem tej partii i uwzględnić drugą metodę identyfikacji w przypadku każdej z substancji wchodzących w skład leku. Konieczne było przeprowadzenie dalszych badań stabilności z użyciem kulek PHEN i TPM przechowywanych razem w celu ustalenia początku okresu ważności podczas napełniania kapsułek. Kwestie te zostały podniesione w trakcie procedury prowadzonej przy udziale wnioskodawcy, który jednak nigdy nie odniósł się do nich w sposób wystarczający.

- **Kwestie skuteczności**

Leczenie z użyciem produktu Qsiva 7,5 mg/46 mg oraz 15 mg/92 mg przez okres 28 i 56 tygodni doprowadziło do wystąpienia klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała, przy czym maksimum zaobserwowanego działania wystąpiło po ok. 36–40 tygodniach leczenia. Stopień utraty masy ciała był większy w porównaniu z wcześniej zatwierdzonymi środkami powodującymi utratę masy ciała. Uzyskane działanie było podobne u przebadanych subpopulacji, przy czym u osób starszych i pacjentów z chorobami układu krążenia było ono bardzo ograniczone.

- **Kwestie bezpieczeństwa**

Znane zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem fenterminy to: kołatanie serca, tachykardia, podwyższone ciśnienie krwi, psychoza, a także objawy ze strony OUN i układu pokarmowego, natomiast zdarzenia związane ze stosowaniem topiramatu to parestezja, zmienione odczuwanie smaku, zaburzenia widzenia, a także zaburzenia psychiatryczne i upośledzenie funkcji poznawczych. Wiele z tych zdarzeń niepożądanych zgłoszono także w przypadku stosowania produktu Qsiva jako preparatu złożonego zawierającego fenterminę i topiramat w czterech głównych badaniach fazy III oraz w dwóch pomocniczych badaniach fazy II. Stwierdzono zależny od dawki wzrost częstotliwości występowania przypadków depresji (3,8% w grupie pacjentów przyjmujących dawkę środkową w stosunku do 7,7% w grupie pacjentów przyjmujących dawkę najwyższą i 3,4% w grupie pacjentów przyjmujących placebo), lęku (odpowiednio 4,8% i 7,9%, przy 2,6% w grupie pacjentów przyjmujących placebo), bezsenności (odpowiednio 6,8% i 10,8%, przy 5,7% w grupie pacjentów przyjmujących placebo), parestezji (odpowiednio 11,8% i 17,3%, przy 1,2% w grupie pacjentów przyjmujących placebo) oraz zaburzeń funkcji poznawczych (odpowiednio 5,0% i 7,6%, przy 1,5% w grupie pacjentów przyjmujących placebo; głównie zaburzeń dotyczących skupienia uwagi, upośledzenia pamięci oraz zaburzeń językowych). Częstotliwość występowania psychiatrycznych działań niepożądanych i ich następstw, a także skutków dotyczących funkcji poznawczych w warunkach długotrwałego stosowania tego produktu w dużej populacji, jest nieznaną.

Fentermina jest substancją podobną do amfetaminy i znany jest jej potencjał uzależniający. Wiadomo, że topiramat jest substancją teratogenną powodującą wady rozwojowe. W trakcie programu badań klinicznych zgłoszono dość dużą liczbę przypadków ciąży, co budzi obawy związane z ryzykiem wystąpienia działania teratogennego produktu w przypadku jego stosowania w gorzej kontrolowanych warunkach życia codziennego. Z uwagi na hamujące działanie topiramatu na nerkową anhidrazę węglanową obserwowano spadek stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi do wartości poniżej 21 mEq/l

u 2,1%, 6,4% i 12,8% osób w grupach pacjentów przyjmujących odpowiednio placebo, środkową i wysoką dawkę leku, co stanowi powód do obaw w przypadku docelowej populacji pacjentów.

Mechanizm działania fenterminy wzbudził obawy, gdyż ma ona właściwości sympatykomimetyczne i pobudza pracę serca, a jej stosowanie powoduje przyspieszenie akcji serca. W kohorcie biorącej udział w badaniu trwającym 1 rok częstotliwość występowania zaburzeń czynności serca (głównie kołatania oraz przyspieszenia akcji serca) była wyższa w grupach pacjentów przyjmujących produkt Qsiva (4,2% i 4,7% w grupach pacjentów przyjmujących odpowiednio środkową i wysoką dawkę leku) niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo (1,8%). Również średnia zmiana częstotliwości uderzeń serca w tygodniu 108. w stosunku do wartości wyjściowej była wyższa w przypadku grupy pacjentów przyjmujących produkt Qsiva (odpowiednio 1,3 ud./min i 1,7 ud./min) niż w przypadku grupy pacjentów otrzymujących placebo (0,4 ud./min). Metaanaliza zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazała, że badana populacja była obciążona niewielkim ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń. Choć w badaniach nie było ogólnych sygnałów świadczących o zwiększonym ryzyku wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, nieznane są skutki przyspieszonej akcji serca u osób badanych z chorobami układu krążenia występującymi obecnie lub w wywiadzie. W związku z tym dostępne obecnie dane dotyczące wpływu produktu Qsiva na układ krążenia uznano za niejednoznaczne, a długoterminowe bezpieczeństwo stosowania tego produktu nie zostało wykazane w sposób wystarczający.

Po przyjęciu w dniu 18 października 2012 r. przez CHMP wniosków naukowych, w których odrzucono możliwość zatwierdzenia produktu Qsiva do leczenia

otyłości, poprzez utratę masy ciała i jej utrzymanie u osób dorosłych, jako dodatek do diety niskokalorycznej i aktywności fizycznej. Produkt Qsiva jest zalecany do stosowania u pacjentów otyłych (BMI ≥ 35 kg/m²) lub pacjentów otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²) z chorobami towarzyszącymi związanymi z masą ciała, takimi jak nadciśnienie, cukrzyca typu 2 lub dyslipidemia. Produkt Qsiva powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu otyłości i chorób związanych z otyłością.

ponieważ bezpieczeństwo stosowania wyżej wymienionego produktu leczniczego nie zostało wykazane w sposób wystarczający, wnioskodawca przedłożył szczegółowe podstawy do ponownej oceny podstaw decyzji odmownej.

Podstawy do ponownej oceny

Po otrzymaniu wniosku wystosowanego przez wnioskodawcę podczas procedury ponownej oceny CHMP zwołał posiedzenie naukowej grupy doradczej (ang. Scientific Advisory Group, SAG) ds. cukrzycy i endokrynologii z udziałem dodatkowych ekspertów, na którym poproszono ekspertów o wyrażenie opinii na temat podstaw decyzji odmownej przedstawionych przez CHMP, biorąc pod uwagę odpowiedź wnioskodawcy. Wnioskodawca wraz z podstawami do ponownej oceny przedłożył propozycje poprawek do Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz planu zarządzania ryzykiem (ang. risk management plan, RMP). Proponowany RMP został oceniony na prośbę CHMP przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC). Wnioskodawca przedstawił pisemne i ustne wyjaśnienia dotyczące podstaw stwierdzenia, że przyjęta przez CHMP opinia mogła nie uwzględniać pełnych danych, i przedłożył dodatkowe analizy wykazujące bezpieczeństwo stosowania produktu Qsiva w leczeniu proponowanego wskazania.

W przedłożonych dokumentach wnioskodawca przedstawił następujące podstawy do przeprowadzenia ponownej oceny:

Wnioskodawca podkreślił, że produkt Qsiva jest wysoce skuteczny w wywoływaniu utraty masy ciała i jej utrzymaniu u otyłych pacjentów, przy czym działanie to jest skuteczniejsze niż w przypadku innych metod leczenia farmakologicznego stosowanych do tej pory, a oczekiwanymi skutkami leczenia jest m.in. poprawa funkcjonowania układu krążenia i metabolizmu. Po zastosowaniu produktu obserwowano poprawę w zakresie ciśnienia krwi, kontroli glikemii i stężenia lipidów, jakości życia, występowania nowych

przypadków cukrzycy typu 2 oraz inne korzystne efekty. W odniesieniu do ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania leku wnioskodawca wspominał, że produkt Qsiva jest kombinacją dwóch zatwierdzonych leków stosowanych od dawna w wyższych dawkach i posiadających dobrze znany profil bezpieczeństwa.

Wnioskodawca odniósł się bezpośrednio do czterech pierwszych, głównych podstaw decyzji odmownej przedstawionych przez CHMP:

1. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe — według wnioskodawcy jedyną obawą dotyczącą potencjalnego zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego jest niewielkie (o 1,6 ud./min), związane z dawką przyspieszenie akcji serca, które istotnie różniło się od danych uzyskanych z użyciem placebo tylko w przypadku najwyższej dawki, ale nie w przypadku dawki środkowej, podczas gdy ciśnienie krwi było istotnie niższe w każdym przypadku, zarówno z użyciem środkowej, jak i najwyższej dawki produktu Qsiva. Wyniki uzyskane przy zastosowaniu różnych dopuszczonych złożonych punktów końcowych dotyczących poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych (MACE) w programie badań z użyciem produktu Qsiva wykazały brak zwiększonego ryzyka w przypadku któregośkolwiek z tych punktów końcowych w porównaniu z placebo (współczynniki ryzyka <1,0). Wnioskodawca cytował kolejne dane wykazujące bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe stosowania leku, pochodzące z opublikowanych wyników badań klinicznych, w których użyto innych środków sympatykomimetycznych w leczeniu innych wskazań, oraz z danych historycznych dotyczących fenterminy.

2. Bezpieczeństwo psychiatryczne — choć w przypadku najwyższej dawki produktu Qsiva wystąpił wzrost liczby zgłoszeń objawów psychiatrycznych i dotyczących funkcji poznawczych, większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg, występowała na wczesnych etapach leczenia i ustępowała samoczynnie lub po przerwaniu leczenia badanym lekiem. Zgłoszona częstość występowania większości działań niepożądanych związanych z OUN w przypadku środkowej dawki leku i placebo była podobna. Co ważne, w czasie trwania programu nie wystąpił wzrost liczby zdiagnozowanych przypadków ciężkiej depresji (na podstawie kwestionariusza PHQ-9), nagłej konieczności stosowania leków przeciwdepresyjnych lub skłonności samobójczych (na podstawie kwestionariusza C-SSRS).

3. Ryzyko wystąpienia działania teratogennego — Topiramát powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia teratogenezy, jednak lek ten jest dopuszczony do obrotu od 16 lat i jest szeroko rozpowszechniony na terenie UE w profilaktyce migreny i epilepsji, która wymaga leczenia z użyciem wyższych dawek. Wnioskodawca odniósł się do konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz ryzyka wystąpienia teratogenezy w treści ChPL i RMP, w których zawarł szczegółową listę czynności kontrolnych dla personelu medycznego oraz kartę informacyjną dla pacjentów. Ponadto wnioskodawca przytoczył przykład topiramatu jako dowód, że ryzyko to może zostać skutecznie zminimalizowane dzięki odpowiedniej zawartości ChPL i RMP.

4. Prawdopodobieństwo stosowania niezgodnie z zaleceniami — wnioskodawca zaproponował kompleksowy opis zawarty w ChPL oraz wysokiej jakości założenia RMP oparte na edukacji i wspierane przez zastosowanie obejmującej szeroki zakres zagadnień listy czynności kontrolnych dla personelu medycznego, a także karty edukacyjnej dla pacjentów, których wprowadzenie byłoby możliwe we wszystkich krajach UE. Dodatkowo zaproponowano stworzenie rejestru pacjentów i prowadzenie badania dotyczącego wykorzystania leku w celu ciągłej oceny skuteczności wprowadzonych środków.

CHMP stwierdził, co następuje:

W swej opinii CHMP odniósł się do nierozwiązanego problemu dotyczącego leczenia pacjentów z otyłością. Wykazano, że produkt Qsiva jest bardzo skuteczny w zmniejszaniu masy ciała, przy średniej utracie wagi w stosunku do wartości wyjściowej o ok. 8% i 10% w przypadku grup pacjentów przyjmujących odpowiednio środkową i wysoką dawkę leku w pierwszym roku leczenia. Jednak w drugim roku leczenia nie zaobserwowano dalszej utraty masy ciała, natomiast nastąpił wzrost średniej masy ciała w przypadku każdej z grup. Zmniejszenie masy ciała można uznać za substytut korzystnych skutków dla układu

sercowo-naczyniowego i w obecnych wytycznych EMA dotyczących produktów leczniczych stosowanych do kontrolowania masy ciała przed zatwierdzeniem leku nie jest wymagane wykazanie jego korzystnego wpływu na zapadalność na choroby układu krążenia i związaną z nimi śmiertelność. Jednak w przypadku środków powodujących zmniejszenie masy ciała o mechanizmie działania wpływającym niekorzystnie na czynność serca, takich jak produkt Qsiva, lub na inne parametry sercowo-naczyniowe, może być wymagane wykazanie braku szkodliwości ich wpływu na układ krążenia.

1. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe — CHMP wyraził wątpliwości dotyczące metodologii w odniesieniu do jakości źródła uzyskanych danych (z ok. 40% odsetkiem pacjentów przerywających leczenie i 10% odsetkiem pacjentów niestawiających się na badania kontrolne) oraz wielkości zależnego od dawki przyspieszenia akcji serca (ponieważ pomiar częstotliwości uderzeń serca nie był punktem końcowym programu badań klinicznych z użyciem produktu Qsiva i nie wprowadzono żadnej wystandardyzowanej metody pomiaru). Wnioskodawca przedstawił współczynniki ryzyka w odniesieniu do poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób badanych leczonych produktem Qsiva. Choć dane te nie wykazały wyraźnego zwiększenia częstotliwości tych zdarzeń w związku z leczeniem, mają one ograniczoną wartość, gdyż czas trwania okresu kontrolnego był stosunkowo krótki, a całkowita liczba zdarzeń była mała. W związku z tym mała moc, a co za tym idzie brak wiarygodności analizy post-hoc zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie programu klinicznego z użyciem produktu Qsiva, nie oddała zaistniałych obaw, gdyż przy całkowitej liczbie pacjentów z małym ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia, leczonych przez jeden rok, wynoszącej 1526 osób, oczekiwany odsetek zdarzeń sercowo-naczyniowych jest bardzo mały, a więc mało istotny w ocenie wspomnianego ryzyka. W opinii CHMP każde przyspieszenie akcji serca może budzić obawy w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Szacunki dotyczące średniej częstotliwości uderzeń serca zostały przez CHMP uznane za niekoniecznie najistotniejszy parametr (w porównaniu np. z przyspieszeniem akcji serca w najwyższym percentylu lub zwiększonym odsetkiem osób badanych ze wzrostem o ponad 10 ud./min). Skutki sympatykomimetycznego mechanizmu działania produktu Qsiva względem wyników dotyczących chorób układu krążenia w trakcie długotrwałego stosowania pozostają dla CHMP głównym powodem do obaw wobec braku danych klinicznych dotyczących tej kwestii. CHMP uznał dodatkowe dane literaturowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania fenterminy przedłożone przez wnioskodawcę za bardzo ograniczone z uwagi na takie czynniki, jak retrospektywność przedłożonych badań dotyczących kohorty, brak wiarygodnej grupy kontrolnej itp. Choć ilość fenterminy w wysokiej dawce produktu Qsiva wynosi połowę ilości obecnie zatwierdzonej do samodzielnego stosowania na terenie USA i Wielkiej Brytanii, w badaniach farmakokinetycznych wykazano, że dodatek topiramatu zwiększa narażenie na fenterminę o 40%. W związku z tym nie można wyciągnąć wniosków dotyczących działania produktu Qsiva na układ krążenia na podstawie danych uzyskanych z zastosowaniem wysokich dawek fenterminy jako środka stosowanego samodzielnie.

2. Bezpieczeństwo psychiatryczne — wśród pacjentów przyjmujących produkt Qsiva częściej zgłaszano przypadki depresji, lęku i zaburzeń funkcji poznawczych niż wśród osób przyjmujących placebo. CHMP uznał sposób zebrania danych psychiatrycznych przy użyciu narzędzi do badań przesiewowych, takich jak QPH-9 i C-SSRS, za niewystarczający, gdyż skuteczniejsze są narzędzia diagnostyczne, które byłyby potrzebne do wiarygodnego ustalenia istotności klinicznej i stopnia ciężkości psychiatrycznych zdarzeń niepożądanych (AE) zaobserwowanych w trakcie leczenia produktem Qsiva. Odsetek pacjentów przerywających leczenie produktem Qsiva z powodu depresji był istotnie większy niż w przypadku placebo; ścisłe monitorowanie pacjentów w badaniach mogło przyczynić się do zatrzymania postępów choroby przed wystąpieniem poważniejszych objawów. CHMP zakwestionował stwierdzenie wnioskodawcy, jakoby zastosowanie reguły wstrzymania leczenia na 3 miesiące u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, miało spowodować, że liczba pacjentów przerywających leczenie z powodu neuropsychiatrycznych zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej produkt Qsiva nie przekroczyła liczby takich pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Jeśli chodzi o zgłoszone przypadki myśli samobójczych u pacjentów leczonych produktem Qsiva w trakcie badań klinicznych, konieczna jest okresowa ocena tych przypadków. Kolejną obawą była wykonalność wykluczenia z leczenia pacjentów z umiarkowaną depresją.

Ogólnie CHMP uznał za konieczną dostępność oceny psychiatrycznej w miejscach leczenia produktem Qsiva.

W trakcie procedury ponownej oceny wnioskodawca zaproponował kolejne poprawki do ChPL, w których pominięto najwyższą dawkę produktu Qsiva, związaną z najwyższą częstotliwością występowania psychiatrycznych i sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Choć CHMP przyznał, że mogłoby to poprawić stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku, stwierdził jednak, że zaproponowane usunięcie wysokiej dawki leku z wniosku nie rozwiązało w wystarczającym stopniu obaw dotyczących zarówno psychiatrycznego, jak i sercowo-naczyniowego profilu bezpieczeństwa stosowania leku (patrz powyższe punkty), które pozostały w odniesieniu do niższych dawek. Dodatkowo Komitet zauważył, że liczba pacjentów leczonych z użyciem proponowanej dawki środkowej była ograniczona.

3. Ryzyko wystąpienia działania teratogennego — CHMP przyznał, że ryzyko dotyczące potencjału teratogennego produktu Qsiva można zmniejszyć poprzez wprowadzenie odpowiednich środków służących zminimalizowaniu tego ryzyka, obejmujących plan zapobiegania ciąży (ang. Pregnancy Prevention Plan, PPP), którego zasady powinny być spójne z tymi uzgodnionymi na terenie całej UE w odniesieniu do izotretynoiny w 2003 r. Jednak stwierdzono, że skuteczność PPP w praktyce klinicznej będzie trudna do utrzymania w przypadku długotrwałego stosowania leku.

4. Stosowanie niezgodnie z zaleceniami — CHMP uznał, że produkt Qsiva z dużym prawdopodobieństwem może być stosowany niezgodnie z zaleceniami, zwłaszcza przez pacjentów z niektórymi zaburzeniami odżywiania (np. bulimią, zespołem gwałtownego objadania się), a także pacjentów psychiatrycznych, dzieci, osoby dorosłe z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób układu krążenia oraz osoby starsze. Nie jest pewne, czy środki zaproponowane przez wnioskodawcę mogłyby zmniejszyć skalę stosowania leku niezgodnie z zaleceniami. Propozycja wnioskodawcy dotycząca utrzymania ograniczenia w przepisywaniu leku (do lekarzy z doświadczeniem w leczeniu otyłości i/lub chorób związanych z otyłością), ale zniesienia ograniczeń w dystrybucji i wydawaniu leku w dalszym ciągu budzi obawy CHMP, gdyż może stanowić podstawę do powszechnego przepisywania leku, nie tylko przez specjalistów. Proponowany rejestr pacjentów uznano za kluczowy element służący zbieraniu długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Qsiva i skuteczności środków służących zminimalizowaniu ryzyka, zwłaszcza w odniesieniu do stosowania leku niezgodnie z zaleceniami. Jednak z uwagi na dobrowolny charakter uczestnictwa w rejestrze oczekiwaną liczbę uczestników uznano za zbyt małą, zatem zdolność rejestru do zminimalizowania skali stosowania leku niezgodnie z zaleceniami jest niepewna.

Następnie CHMP uznał, że ograniczenie przepisywania leku do warunków klinicznych, w których decyzję o przepisaniu podejmuje kliniczny zespół specjalistów z różnych dziedzin, mogących ocenić stan zdrowia fizycznego i psychicznego pacjenta oraz przydatność leczenia produktem Qsiva, mogłoby pomóc w zminimalizowaniu ryzyka, ale wyraził obawy dotyczące wykonalności takich założeń we wszystkich państwach członkowskich UE.

Podstawy decyzji odmownej

Zważywszy, że:

1. Nie wykazano w wystarczającym stopniu długoterminowego bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego stosowania produktu Qsiva. Mechanizm działania fenterminy budzi obawy, gdyż ma ona właściwości sympatykomimetyczne i pobudza pracę serca, a jej stosowanie powoduje przyspieszenie akcji serca. Jest ona zatwierdzona jedynie do krótkich okresów leczenia (poniżej trzech miesięcy), a długoterminowa toksyczność względem serca jest nieznaną. Istniejące dane uzyskane na podstawie stosowania fenterminy są poważnie ograniczone i nie jest możliwa ich ekstrapolacja w odniesieniu do wniosków dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania produktu Qsiva. Zaproponowane usunięcie najwyższej

zastosowanej dawki produktu Qsiva nie rozwiewa zaistniałych obaw. Dostępne obecnie wyniki dotyczące wpływu stosowania produktu Qsiva na układ krążenia są niejednoznaczne.

2. Częstotliwość występowania psychiatrycznych działań niepożądanych i ich skutków, zwłaszcza wywołanych przez topiramát wchodzący w skład produktu, jest nieznana w przypadku długotrwałego stosowania tego produktu w dużej populacji. Dodatkowo wpływ kombinacji na funkcje poznawcze podczas długotrwałego leczenia jest niepewny wobec braku wystarczających wyników badań.

3. W trakcie programu badań klinicznych zgłoszono dość dużą liczbę przypadków ciąży, co budzi obawy związane z ryzykiem wystąpienia działania teratogennego produktu w przypadku jego stosowania w gorzej kontrolowanych warunkach życia codziennego.

4. Oczekiwane prawdopodobieństwo stosowania tego produktu niezgodnie z zaleceniami poza populacją objętą proponowanym wskazaniem jest wysokie. Nie jest pewne, czy zaproponowane przez wnioskodawcę zaktualizowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka mogłyby skutecznie zapobiegać takiemu stosowaniu leku.

CHMP stwierdza, że zgodnie z art. 12 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 bezpieczeństwo wyżej wymienionego produktu leczniczego nie zostało wykazane w sposób wystarczający.

Z tego względu CHMP zaleca odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie leku Qsiva do obrotu.