

Melléklet

**Tudományos következtetések és az Európai Gyógyszerügynökség által
kiadott elutasítás indoklása**

Tudományos következtetések és az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott elutasítás indoklása

A Qsiva tudományos értékelésének általános összefoglalása

- Minőségi kérdések

Összességében a CHMP elfogadhatónak tekintette a gyógyszer minőségét. Nem voltak megoldatlan problémák a hatóanyagok minőségével kapcsolatban, a kész gyógyszer minőségével kapcsolatban azonban kisebb problémák megoldatlanok maradtak: nem végezték el a gyártás során alkalmazandó javasolt tételméret folyamatvalidálását, ezért a félüzemi tételméretek lettek volna elfogadhatók legnagyobb tételméretként. A gyártónak a tételadatok eredményei alapján felül kellett volna vizsgálnia a késztermék specifikációját, és mindkét gyógyszerhatóanyag esetében hozzá kellett volna adnia egy második azonosítási tesztmodszert. A kapszula töltési időpontjától kezdődő eltarthatóság alátámasztásához további stabilitási vizsgálatokat kellett végezni az ömlesztve tárolt fentermin (PHEN) gyöngyökön és topiramát (TPM) gyöngyökön. Az eljárás során a kérelmező nem kezelte megfelelően a tudomására hozott ezen aggályokat.

- Hatásossági kérdések

A Qsiva 7,5/46 mg és 15/92 mg kapszulával végzett 28 és 56 hetes kezelés klinikailag jelentős testtömegcsökkenést eredményezett, és a maximális hatást kb. 36-40 hetes kezelés után mérték. A testtömegcsökkenés nagysága meghaladta a korábban engedélyezett testtömegcsökkentő szerek által elértet. A hatás hasonló mértékű volt a vizsgált alpopulációkban, de az idősebb életkorú alanyokról és a kardiovaszkuláris betegségben szenvedő alanyokról csak nagyon korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

- Biztonságossági kérdések

A fentermin alkalmazása mellett előforduló ismert nemkívánatos események a palpitációk, a tachycardia, a vérnyomás emelkedése, a psychosis, a központi idegrendszeri és emésztőszervi hatások, a topiramát alkalmazása mellett előforduló pedig a paraesthesia, az ízérzés változása, a szembetegségek, valamint a pszichiátriai és kognitív zavarok. A fenti nemkívánatos események közül sokat a fentermin/topiramát fix dózisz kombinációjaként alkalmazott Qsiva használata mellett is jelentettek négy pivotális III. fázisú vizsgálatban és két támogató II. fázisú vizsgálatban. Dózisfüggő emelkedést mutatott a depresszió (3,8% a közepest dózist kapó csoportban vs. 7,7% a legnagyobb dózist kapó csoportban, és 3,4% a placebo csoportban), a szorongás (4,8% vs. 7,9%, és 2,6% a placebo csoportban), az álmatlanság (6,8% vs. 10,8%, és 5,7% a placebo csoportban), a paraesthesia (11,8% vs. 17,3%, és 1,2% a placebo csoportban), és a kognitív zavarok (5,0% vs. 7,6%, és 1,5% a placebo csoportban; főként figyelemzavarok, memóriazavar és nyelvi zavarok) előfordulási gyakorisága. A nagyméretű populációban hosszú távon alkalmazott gyógyszer vonatkozásában nem ismert sem a pszichiátriai, sem a kognitív mellékhatások gyakorisága és következményei.

Amfetaminszerű anyagként jól ismert a fentermin abúzuspotenciálja. A topiramát ismert teratogén anyag, amely veleszületett rendellenességeket okoz. A klinikai vizsgálati programban meglehetősen magas számban jelentettek terhességeket, ami aggodalomra ad okot a kevésbé kontrollált, valós élethelyzetben alkalmazott gyógyszer teratogén kockázatával kapcsolatban. A topiramát által a renális szénsavanhidráz enzimre gyakorolt gátló hatás miatt 21 mEq/liter alá csökkent szérumbikarbonátszintet mértek a placebo, illetve a közepes vagy nagy dózissal kezelt csoportokba tartozó alanyok 2,1%, 6,4% és 12,8%-ánál, ami aggodalomra ad okot a célpopuláció esetében.

A fentermin hatásmechanizmusa aggodalomra ad okot, mivel szimpatomimetikus hatásai kardiális stimulációt indukálnak, és használata a szívfrekvencia növekedésével jár. Az 1 éves kohorszban a szívrendellenességek (főként palpitációk és megnövekedett szívfrekvencia) gyakorisága magasabb volt a Qsiva csoportokban (4,2% és 4,7% a közepes, illetve a magas dózissal kezelt csoportban), mint a placebo csoportban (1,8%). A szívfrekvencia átlagos változása a vizsgálat kezdete és a 108. hét között ugyancsak nagyobb volt a Qsiva csoportokban (1,3/perc, illetve 1,7/perc), mint a placebo csoportban (0,4/perc). A szív- és érrendszeri események metaanalízise azt mutatta, hogy a vizsgált populációban alacsony a kardiovaszkuláris események kockázata. Bár a vizsgálatokban nem találtak a kardiovaszkuláris események megnövekedett kockázatára utaló általános jelet, nem ismeretes, hogy a megnövekedett szívfrekvencia milyen következménnyel jár olyan betegeknek, akiknek kórtörténetében kardiovaszkuláris betegség szerepel, vagy akik jelenleg ilyen betegségben szenvednek. Ezért a bizottság nem tekintette meggyőzőnek a Qsiva esetében jelenleg rendelkezésre álló kardiovaszkuláris kimeneteli adatokat, és nem igazolták megfelelően a Qsiva hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságosságát.

A CHMP által 2012. október 18-án elfogadott tudományos következtetéseket követően, melyek szerint a Qsiva nem engedélyezhető az alábbiak kezelésére:

Obesitas, beleértve felnőttek testtömegcsökkentését és a testtömegcsökkenés fenntartását, a csökkentett kalóriatartalmú étrend és a testmozgás kiegészítéseként. A Qsiva az elhízott betegek ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$), illetve a testtömeghez kapcsolódó társbetegségekben (mint a hypertonia, a 2-es típusú diabetes és a dyslipidaemia) szenvedő elhízott betegek ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) kezelésére javallott. A Qsiva-t az obesitashoz kapcsolódó társbetegségek kezelésében jártas orvos írhatja fel.

mivel a fent említett gyógyszer biztonságosságát nem bizonyították kielégítően, a kérelmező részletes indoklást nyújtott be az elutasítás indoklásának újraértékelése érdekében.

A felülvizsgálat indoklása

A felülvizsgálatkor a kérelmező kérésére a CHMP összehívott egy további szakértőkkel kiegészített Diabetes endokrinológiai tudományos tanácsadó csoportot (SAG), arra kérve a szakértőket, hogy a kérelmező válaszát figyelembe véve nyilvánítsanak véleményt a CHMP által adott indoklásról. A kérelmező a felülvizsgálat indoklásával együtt benyújtotta az alkalmazási előírás és a kockázatkezelési terv javasolt módosításait. A javasolt kockázatkezelési tervet a CHMP kérésére a farmakovigilanciái kockázatértékelési bizottság (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) értékelte. A kérelmező írásban és szóban is benyújtotta indoklását, mely szerint a CHMP által elfogadott vélemény nem feltétlenül vette teljes mértékben figyelembe az adatokat, valamint további elemzéseket is benyújtott a javasolt indikációban alkalmazott Qsiva klinikai biztonságosságának alátámasztására.

Beadványában a kérelmező az alábbiakkal indokolta a felülvizsgálatot:

A kérelmező kihangsúlyozta, hogy a Qsiva nagyon hatásos az elhízott betegek testtömegcsökkenésének elérésében és fenntartásában. Hatása egy nagyságrenddel nagyobb, mint az eddigi gyógyszeres kezeléseké, és a kardiovaszkuláris, metabolikus és egyéb kimenetek várható javulását, valamint a vérnyomás, a glikémiás kontroll, a lipidek, az életminőség, a 2-es típusú diabetes előfordulási gyakorisága és egyéb kimenetek igazolt javulását eredményezi. Az általános biztonságossági profilra vonatkozóan a kérelmező rámutatott, hogy a Qsiva két olyan engedélyezett gyógyszer kombinációja, melyeket hosszú ideje alkalmaznak nagyobb dózisban, és mindkét összetevő biztonságossági profilja jól megalapozott.

A kérelmező konkrét választ adott a CHMP által kiadott kezdeti elutasítás négy fő indoklására:

1. Kardiovaszkuláris biztonságosság – A kérelmező szerint a kardiovaszkuláris kockázat potenciális növekedése miatti aggály a szívfrekvencia kismértékű (1,6/perces), dózisfüggő növekedéséből ered, mely csak a magas dózis esetében tért el szignifikáns mértékben a placebótól, a közepes dózison azonban

nem, miközben a vérnyomást a Qsiva közepes és magas dózisa egyaránt következetesen és jelentősen csökkentette. A Qsiva program különféle elfogadott MACE kompozit végpontjainak kimenetelei egyetlen végpont esetében sem mutatták a kockázat jelentős növekedését a placebohoz viszonyítva (kockázatarányok $<1,0$). A kérelmező a más javallatokban alkalmazott egyéb szimpatomimetikus szerek klinikai vizsgálataiból származó publikált eredmények támogató kardiovaszkuláris biztonságossági adatait és a fentermin retrospektív adatait is idézte.

2. Pszichiátriai biztonságosság – Bár a Qsiva magas dózisa mellett nagyobb számban jelentettek pszichiátriai és kognitív tüneteket, az események többsége enyhe volt, a kezelés elején jelentkezett, és magától vagy a vizsgálati gyógyszer abbahagyásakor elmúlt. A központi idegrendszerhez kapcsolódó mellékhatások jelentett aránya hasonló volt a közepes dózis és a placebo esetében. Fontos megjegyezni, hogy a programban nem volt növekedés a major depressziók diagnózisának (a PHQ-9 kérdőív segítségével mért) számában, az emergens antidepresszáns-használatban vagy a (C-SSRS kérdőív segítségével mért) szuicid hajlamban.

3. Teratogén kockázat - A topiramátot összefüggésbe hozták a teratogenezis megnövekedett kockázatával. A topiramát azonban 16 éve engedélyezett, és az EU területén jelenleg széles körben alkalmazzák migrén profilaxisaként és az epilepszia kezelésére, amely magasabb dózist igényel. A kérelmező az alkalmazási előírásban és a kockázatkezelési tervben feltüntette a hatékony fogamzásgátlás szükségességét és a teratogenezis kockázatát. A kockázatkezelési terv magában foglalja az egészségügyi szakembereknek szóló részletes ellenőrzőlistát és a betegtájékoztató kártyát. Ezenkívül a kérelmező a topiramát példáját említette annak további bizonyítékeként, hogy ez a kockázat hatékonyan mérsékelhető az alkalmazási előírás és a kockázatkezelési terv segítségével.

4. A termék nem engedélyezett indikációkban történő alkalmazásának valószínűsége – A kérelmező javaslata szerint az EU összes országában egységesen és könnyen bevezethető a robusztus alkalmazási előírás és a korszerű, oktatásra alapozó kockázatkezelési terv, melyet tovább erősít a felíróknak szóló átfogó ellenőrzőlista és a betegtájékoztató kártya. Továbbá a fenti intézkedések hatékonyságának értékelésére a kérelmező javasolta a betegnyilvántartást és ismételt gyógyszer-felhasználási vizsgálatok végzését.

A CHMP az alábbiakat mérlegelte:

A CHMP elismeri, hogy az elhízott betegek kezelésében fennáll egy kielégítetlen gyógyszerigény. A Qsiva nagyon hatásosnak bizonyult a testtömeg csökkentésében, mivel az első év folyamán a közepes és a magas dózis 8, illetve 10%-os átlagos testtömegcsökkenést eredményez a kiindulási értékhez viszonyítva. A második év folyamán azonban nem mértek további testtömegcsökkenést, hanem az összes csoportban megnövekedett az átlagos testtömeg. A testtömegcsökkenés a jótékony kardiovaszkuláris kimenetel helyettesítő paraméterének tekinthető, és a testtömegcsökkentés céljára alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó jelenlegi EMA útmutató szerint az engedélyezéshez nem szükséges a kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitásra kifejtett pozitív hatás bizonyítása. A szívfrekvenciát hátrányosan befolyásoló hatásmechanizmusú testtömegcsökkentő szerek, mint a Qsiva, illetve az egyéb kardiovaszkuláris paramétereket hátrányosan befolyásoló szerek esetében azonban a káros kardiovaszkuláris hatás további kizárására lehet szükség.

1. Kardiovaszkuláris biztonságosság – A CHMP módszertani aggályokat vetett fel az adatforrás minőségével (a kezelést idő előtt abbahagyók aránya: körülbelül 40%, a követésből kimaradók aránya: 10% fölött) és a szívfrekvencia dózisfüggő növekedésének nagyságával kapcsolatban (mivel a szívfrekvencia nem volt végpont a Qsiva klinikai programjában, és nem vezettek be szabványos módszert a pontos méréshez). A kérelmező benyújtotta a Qsiva-kezelést kapó alanyoknál előforduló major kardiovaszkuláris események kockázatarányait. Bár a kezelés mellett nem volt nyilvánvaló növekedés az ilyen események gyakoriságában, a viszonylag rövid utánkövetési időszak és az események kis száma miatt az adatok korlátozott értékűek. Ezért továbbra is komoly aggály a Qsiva klinikai fejlesztési program folyamán észlelt kardiovaszkuláris események post-hoc elemzésének korlátozott próbaereje és következőképpen a

megbízhatóság hiánya, mivel az egy évig kezelt, alacsony kardiovaszkuláris kockázatú, összesen 1526 beteg esetében rendkívül alacsony a kardiovaszkuláris események várt aránya, és ezért csekély jelentőséget képvisel a kardiovaszkuláris kockázat felmérésében. A CHMP véleménye szerint a kardiovaszkuláris kockázat szempontjából továbbra is aggály a szívfrekvencia bármilyen mértékű emelkedése. A CHMP véleménye szerint nem feltétlenül az átlagos szívfrekvencia becsült értéke a legfontosabb paraméter (pl. a legmagasabb percentilis szívfrekvenciájának növekedéséhez vagy a > 10/perc növekedést mutató alanyok megnövekedett arányához viszonyítva). A hosszú távú kardiovaszkuláris kimenetelt mutató vizsgálati adatok hiánya miatt a CHMP számára továbbra is kiemelkedően aggályos a hosszú távon alkalmazott Qsiva szimpatomimetikus hatásmechanizmusának a kardiovaszkuláris kimenetelt érintő következménye. Különböző tényezők (például: kizárólag retrospektív kohorsz vizsgálatokat nyújtottak be, a megbízható kontroll csoport hiánya stb.) miatt a CHMP nagyon korlátozott értékűnek tekintette a fentermin biztonságának támogatására a kérelmező által benyújtott szakirodalmi információkat. Bár a magas dózisú Qsiva-ban található fentermin mennyisége feleakkora, mint az Egyesült Államokban és az Egyesült Királyságban egyedüli hatóanyagként engedélyezett gyógyszereké, a farmakokinetikai vizsgálatok alapján a topiramát hozzáadása 40%-kal megnöveli a fentermin expozícióját. Ezért a Qsiva kardiovaszkuláris hatásai nem vezethetők le az egyedüli hatóanyagként alkalmazott, magas dózisú fenterminre vonatkozó adatokból.

2. Pszichiátriai biztonságosság – A placebót szedőkhöz képest a Qsiva-kezelést kapó betegekben gyakrabban jelentettek depressziót, szorongást és kognitív zavart. A CHMP nem találta kielégítőnek a QPH-9 és C-SSRS típusú szűrési módszerek segítségével végzett pszichiátriai adatgyűjtést, mivel nagyobb teljesítményű diagnosztikai módszerekre lenne szükség a Qsiva szedése mellett megfigyelt nemkívánatos pszichiátriai események klinikai jelentőségének és nagyságának megbízható megállapításához. A placebohoz képest a Qsiva-t szedő betegek körében jelentősen nagyobb volt a kezelést depresszió miatt idő előtt abbahagyók aránya, így módon a vizsgálatok folyamán végzett szoros megfigyelés megakadályozhatta a súlyosabb tüneteket. A CHMP megkérdőjelezte a kérelmező azon állítását, miszerint a nem reagálóknál alkalmazott 3 hónapos leállítási szabálynak köszönhetően a Qsiva csoportban a kezelést neuropszichiátriai nemkívánatos események miatt abbahagyó betegek száma nem haladná meg a placebo csoport ugyanilyen betegeinek számát. A klinikai vizsgálatok során Qsiva-val kezelt betegek esetében jelentett öngyilkossági gondolatokat illetően ilyen irányban rendszeres vizsgálatokra lenne szükség. További aggály volt, hogy megvalósítható-e a mérsékelt depresszióban szenvedő betegek kizárása a kezelésből. Összességében a CHMP szükségesnek tekinti, hogy a Qsiva-kezelést végző helyszíneken rendelkezésre álljon pszichiátriai szakértő.

A felülvizsgálati eljárás folyamán a kérelmező tovább módosított alkalmazási előírást javasolt, amely kihagyná a pszichiátriai és kardiovaszkuláris nemkívánatos események legmagasabb arányával járó, magas Qsiva dózist. Bár a CHMP elismerte, hogy ez az intézkedés javítaná az előny/kockázat profilt, arra a következtetésre jutottak, hogy a legmagasabb dózis eltávolítása nem enyhíteni kellően sem a pszichiátriai, sem a kardiovaszkuláris biztonságossági profilra vonatkozó aggályokat (lásd a fentebbi pontokat), amelyek továbbra is fennállnak az alacsonyabb dózisok esetében. Emellett a bizottság megjegyezte, hogy a javasolt közepes dózissal kezelt betegek száma korlátozott volt.

3. Teratogén kockázat - A CHMP egyetértett azzal, hogy a Qsiva teratogén potenciálját enyhítheti a megfelelő kockázatcsökkentő intézkedések, beleértve a terhességmegelőző tervet (PPP), bevezetése. A PPP elveinek összhangban kell lenniük a 2003-ban az EU területén az izotretinoin kapcsán jóváhagyott elvekkel. A bizottság azonban elismeri, hogy a klinikai gyakorlatban nehéz lesz a PPP hatékonyságának megőrzése hosszú távú alkalmazás közben.

4. Nem engedélyezett indikációkban való alkalmazás - A CHMP úgy véli, hogy Qsiva esetén várhatóan magas a nem engedélyezett indikációkban való alkalmazás kockázata, különösen egyes táplálkozási betegségekben (pl. bulimia, falási kényszer) szenvedő betegek, valamint a pszichiátriai betegek, a gyermekek, a magas kardiovaszkuláris kockázattal bíró felnőttek és az időskorú betegek esetében.

Továbbra is bizonytalan, hogy a kérelmező által javasolt intézkedések valóban megfelelően csökkentik-e majd a nem engedélyezett indikációkban való alkalmazást. A CHMP továbbra is aggályosnak találta a kérelmező azon javaslatát, miszerint megtartanák (az obesitas és az obesitashoz kapcsolódó társbetegségek kezelésében jártas orvosokra kiterjedő) felírási korlátozást, de kihagynák a forgalmazásra és a kiadásra vonatkozó korlátozást, mivel ez változatlanul a szakorvosokon kívül más felíró orvosokat is magában foglaló széles csoportot jelentene. A javasolt betegnyilvántartást a Qsiva biztonságosságára vonatkozó hosszú távú adatok gyűjtésének és a kockázatcsökkentő intézkedések hatékonyságának kulcsfontosságú összetevőjeként értékelte a bizottság, különösképpen a nem engedélyezett indikációkban való alkalmazás kapcsán. A nyilvántartás önkéntes jellege miatt azonban úgy vélték, hogy alacsony lesz a várható részvételi arány, és ezért bizonytalan, hogy milyen mértékben csökkenti majd a nem engedélyezett indikációkban való alkalmazást.

Továbbá a CHMP úgy vélte, hogy a kockázatcsökkentést elősegítheti, ha a felírást olyan klinikai helyszínekre korlátozzák, ahol a felírásra vonatkozó döntésben olyan multidiszciplináris klinikai csapat segít, amely egyaránt felmérheti a betegek fizikai és mentális egészségét és a Qsiva-kezelés megfelelőségét, de aggályai merültek fel azzal kapcsolatban, hogy ez a gyakorlatban az összes EU tagállamban megvalósítható-e.

Az elutasítás indoklása

Mivel:

1. Nem igazolták megfelelően a Qsiva hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságosságát. A fentemint hatásmechanizmusa aggodalomra ad okot, mivel szimpatomimetikus hatásai a szív stimulációját indukálják, és használata a szívfrekvencia növekedésével jár. Kizárólag rövid (kevesebb, mint három hónapos) időszakokra engedélyezik, és ismeretlen a hosszú távú kardiális toxicitása. A fentemintől rendelkezésre álló adatok nagyon korlátozottak, és ezekből az adatokból extrapolálva nem vonható le következtetés a Qsiva biztonságossági profiljáról. A legmagasabb Qsiva dózis alkalmazásának javasolt törlése nem enyhíti az aggályokat. A Qsiva-ról jelenleg rendelkezésre álló kardiovaszkuláris kimeneteli adatok nem meggyőzőek;
2. A (különösképpen a topiramát összetevőből adódó) nemkívánatos pszichiátriai hatások gyakorisága és következményei ismeretlenek a nagyméretű populációban és hosszú távon alkalmazott gyógyszer esetében. Továbbá, megfelelő vizsgálatok hiányában a hosszú távon alkalmazott kombináció kognitív hatásai továbbra is bizonytalanok maradnak;
3. A klinikai vizsgálati programban meglehetősen magas számban jelentettek terhességeket, ami aggodalomra ad okot a kevésbé kontrollált, valós élethelyzetben alkalmazott gyógyszer teratogén kockázatával kapcsolatban.
4. A kérvényezett javallat által nem lefedett populációban várhatóan magas a nem engedélyezett indikációkban való alkalmazás valószínűsége. Továbbra is bizonytalan, hogy a kérelmező által javasolt frissített kockázatcsökkentő intézkedések hatékonyak lennének-e a nem engedélyezett indikációkban való alkalmazás megelőzésében.

A CHMP arra a véleményre jutott, hogy a 726/2004/EK rendelet 20. cikke értelmében a fent megnevezett gyógyszer biztonságossága nem megfelelően vagy nem kellő mértékben bizonyított.

Ezért a CHMP a Qsiva-ra vonatkozó forgalomba hozatali engedély kiadásának megtagadását javasolta.