

Anness

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal rifjut ippreżentati mill-
Aġenzija Ewropea għall-Mediċini**

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal rifjut ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Qsiva

- Kwistjonijiet ta' kwalità

Il-kwalità globali tal-prodott mediċinali kienet ikkunsidrata aċċettabbli mis-CHMP. Ma kien hemm l-ebda kwistjoni pendenti dwar il-kwalità tas-sustanzi attivi, madankollu kien għad fadal xi kwistjonijiet żgħar mhux solvuti rigward il-kwalità tal-prodott mediċinali lest: ma sar l-ebda proċess ta' validazzjoni għad-daqs tal-lott fuq l-iskala ta' produzzjoni proposta, u għalhekk l-akbar daqs tal-lott li kien ikun aċċettat huwa dak tal-lottijiet tal-iskala pilota. L-ispeċifikazzjoni tal-prodott lest kellha tkun riveduta abbażi tar-riżultati tad-dejta tal-lottijiet u metodu ieħor tal-ittestjar tal-identità inkluż għal kull sustanza tal-mediċina. Kienu meħtieġa aktar studji tal-istabilità fuq iż-żibeg ta' PHEN u ż-żibeg ta' TPM maħżuna fi kwantitajiet kbar sabiex isostnu l-bidu tal-perjodu ta' kemm idum tajjeb il-prodott meta jimtlew il-kapsuli. Dan it-tħassib tqajjem mal-applikant matul il-proċedura iżda qatt ma gie indirizzat b'mod adegwat.

- Kwistjonijiet ta' effikaċja

Il-kura bi Qsiva 7.5/46 mg u 15/92 mg għal 28 u 56 ġimgħa rriżultat fi tnaqqis klinikament rilevanti tal-piż tal-ġisem, b'effett massimu wara madwar 36-40 ġimgħa ta' kura. Il-kobor tat-telf tal-piż kien akbar meta mqabbel ma' agenti oħrajn ta' tnaqqis tal-piż diġà approvati. L-effett kien simili fil-popolazzjonijiet sekondarji eżaminati, iżda l-esperjenza f'suġġetti aktar anzjani u f'pazjenti b'mard kardjovaskulari kienet limitata hafna.

- Kwistjonijiet ta' sigurtà

L-effetti ħżiena magħrufa bl-użu ta' phentermine huma palpitazzjonijiet, takikardija, tluġh tal-pressjoni tad-demm, psikożi, effetti fuq is-CNS u gastrointestinali u bl-użu ta' topiramate paraesthesia, bidliet fit-togħma, disturbi fl-għajnejn, disturbi psikjatriċi u konjittivi. Hafna minn dawn l-effetti ħżiena kienu rrapportati wkoll bi Qsiva bħala kombinazzjoni ta' doża fissa ta' phentermine/topiramate f'erba' studji pivotali tal-Fażi III u żewġ studji ta' appoġġ tal-Fażi II. Kien hemm żieda dipendenti mid-doża fl-inċidenza tad-depressjoni (3.8% fil-grupp tad-doża tan-nofs kontra 7.7% fil-grupp tal-ogħla doża, bi 3.4% fil-grupp li ngħataw placebo), ansjetà (4.8% kontra 7.9%, rispettivament, bi 2.6% fil-grupp li ngħataw placebo), nuqqas ta' rqad (6.8% kontra 10.8%, rispettivament, b'5.7% fil-grupp tal-placebo), paresteżija (11.8% kontra 17.3%, rispettivament, b'1.2% fil-grupp tal-placebo) u disturbi konjittivi (5.0% kontra 7.6%, rispettivament, b'1.5% fil-grupp tal-placebo; l-aktar disturbi tal-attenzjoni, indeboliment tal-memorja u disturbi fil-lingwa). F'sitwazzjoni ta' użu fit-tul ta' dan il-prodott f'popolazzjoni kbira, il-frekwenza ta' effetti psikjatriċi ħżiena u l-konsegwenzi tagħhom, kif ukoll l-effetti konjittivi, mhumiex magħrufa.

Phentermine bħala sustanza simili għal amphetamine għandu potenzjal magħruf sew ta' abbuż tal-mediċina. Topiramate huwa magħruf bħala sustanza teratoġenika li tikkawża malformazzjonijiet kongenitali. Tqala giet irrapportata f'numru pjuttost għoli fil-programm ta' provi kliniċi li qajjem tħassib rigward ir-riskju teratoġeniku tal-prodott meta jintuża f'sitwazzjoni tal-ħajja reali inqas ikkontrollata. Minħabba l-effett inibitorju ta' topiramate fuq l-anidrażi karbonika tal-kliwi, kien hemm tnaqqis fil-bikarbonat fis-serum taħt il-21 mEq/L fi 2.1%, 6.4% u 12.8% fil-gruppi tal-placebo, tad-doża tan-nofs u tad-doża għolja, u għalhekk huwa ta' tħassib fil-popolazzjoni mmirata.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' phentermine kien ta' tħassib minħabba li għandu karatteristiċi simpatomimetici li jikkawżaw stimulazzjoni kardijaka u l-użu tiegħu huwa assoċjat ma' żieda fir-rata tal-qalb. Fil-koorti ta' sena l-frekwenza ta' disturbi kardijaċi (l-aktar palpitazzjonijiet u żieda fir-rata tal-qalb) kienet ogħla fil-gruppi ta' Qsiva (4.2% u 4.7% fil-grupp tad-doża tan-nofs u tad-doża għolja, rispettivament) meta mqabbel mal-placebo (1.8%). Il-bidla medja mil-linja bażi sal-108 Ġimgħa fir-rata

tal-qalb kienet ukoll ogħla fil-gruppi ta' Qsiva (1.3 bpm u 1.7 bpm, rispettivament) milli fil-grupp tal-placebo (0.4 bpm). Meta-analiżi tal-avvenimenti kardjovaskolari wriet li l-popolazzjoni studjata kienet f'riskju baxx ta' avvenimenti kardjovaskolari. Anki jekk ma kienx hemm sinjal globali ta' riskju akbar ta' avvenimenti kardjovaskolari fl-istudji, il-konsegwenzi ta' żieda fir-rata tal-qalb f'suġġetti b'passat ta', jew li attwalment għandhom, mard kardjovaskolari, mhumiex magħrufa. Għaldaqstant, id-dejta tal-eżitu kardjovaskolari attwalment disponibbli għal Qsiva ma kinitx meqjusa konklussiva u s-sigurtà kardjovaskolari fit-tul ta' Qsiva ma gietx stabbilita biżżejjed.

Wara l-konklużjonijiet xjentifiċi adottati mis-CHMP fit-18 ta' Ottubru 2012 li Qsiva ma setax ikun approvat għall-kura ta'

L-obeżità, inkluż it-tnaqqis fil-piż u ż-żamma tat-tnaqqis fil-piż fl-adulti, bħala żieda ma' dieta ta' kaloriġi mnaqqsa u attività fiżika. Qsiva huwa rrakkomandat għall-pazjenti obeżi (BMI ≥ 35 kg/m²), jew pazjenti obeżi (BMI ≥ 30 kg/m²) b'komorbiditajiet marbuta mal-piż bħal iperpressjoni, dijabete tat-tip 2 jew dislipidemija. Qsiva għandu jingħata b'riċetta minn tobba b'esperjenza fil-ġestjoni tal-obeżità u komorbiditajiet marbuta mal-obeżità.

minħabba li s-sigurtà tal-prodott mediċinali msemmi hawn fuq ma ntwerietx biżżejjed, l-applikant issottometta raġunijiet dettaljati għall-eżaminazzjoni mill-ġdid tar-raġunijiet għar-rifjut.

Raġunijiet għall-eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara talba mill-applikant meta kienet qiegħda ssir l-eżaminazzjoni mill-ġdid, is-CHMP laqqa' Grupp Xjentifiku Konsultattiv (SAG) fl-Endikronoloġija tad-Dijabete flimkien ma' esperti addizzjonali, filwaqt li stieden lill-esperti sabiex jagħtu l-fehma tagħhom dwar ir-raġunijiet għal rifjut tas-CHMP, u filwaqt li jikkunsidraw ir-rispons tal-applikant. L-applikant ipprova proposti ta' Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) rivedut u pjan ta' ġestjoni tar-riskji (RMP) mar-raġunijiet għall-eżaminazzjoni mill-ġdid. L-RMP propost kien evalwat fuq talba tas-CHMP mill-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC). L-applikant ippreżenta bil-miktub u spjega bil-kliem ir-raġunijiet tiegħu li l-Opinjoni adottata mis-CHMP setgħet ma kkunsidratx id-dejta għal kollox u pprova wkoll analiżi oħrajn li jappoġġjaw is-sigurtà klinika ta' Qsiva fl-indikazzjoni proposta.

L-applikant ippreżenta fis-sottomissjoni tiegħu dawn ir-raġunijiet għall-eżaminazzjoni mill-ġdid:

L-applikant saħaq li Qsiva huwa effettiv ħafna sabiex wieħed jikseb u jzomm it-tnaqqis fil-piż f'pazjenti obeżi, b'rata akbar minn dik ta' kwalunkwe kura farmakoloġika oħra disponibbli sal-ġurnata tal-lum b'titjib mistenni ta' eżiti kardjovaskolari, metabolici u oħrajn, kif ukoll wera titjib fil-pressjoni tad-dem, fil-kontroll glicemiku, lipidi, kwalità ta' ħajja, incidenza ta' bidu mill-ġdid ta' dijabete tat-tip 2 u eżiti oħrajn. Rigward il-profil ta' sigurtà ġenerali, l-applikant osserva li Qsiva huwa taħlita ta' żewġ mediċini approvati b'passat twil ta' użu f'dozi ogħla u profili ta' sigurtà taż-żewġ komponenti stabbiliti sew.

L-applikant indirizza b'mod speċifiku l-erba' raġunijiet ewlenin inizjali tas-CHMP għal rifjut:

1. Sigurtà kardjovaskolari – Skont l-applikant, l-uniku tħassib rigward żieda potenzjali fir-riskju KV ġej minn żieda żgħira (1.6 bpm) relatata mad-doża fir-rata tal-qalb li kienet tvarja b'mod sinifikanti mill-placebo bl-ogħla doża biss, iżda mhux bid-doża tan-nofs, filwaqt li l-pressjoni tad-dem kienet imnaqqsa b'mod konsistenti u sinifikanti kemm bid-doża tan-nofs kif ukoll bid-doża għolja ta' Qsiva. Eżiti li jużaw diversi punti ta' tmiem aċċettati b'komposti ta' MACE fil-programm ta' Qsiva ma wrew l-ebda żieda fir-riskju għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-punti ta' tmiem meta mqabbla mal-placebo (proporzjonijiet ta' periklu <1.0). L-applikant ikkwota wkoll dejta ta' sigurtà KV ta' appoġġ minn riżultati ppubblikati ta' studji klinici b'sustanzi simpatomimetici oħrajn f'indikazzjonijiet oħrajn u minn dejta storika dwar phentermine.
2. Sigurtà psikjatrika – Għalkemm kien hemm żieda fir-rapporti ta' sintomi psikjatriċi u konjittivi bl-ogħla doża ta' Qsiva, il-parti l-kbira ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' severità ħafifa, seħħew kmieni fil-kura, għebu waħedhom jew meta twaqqfet il-mediċina studjata. Ir-rati rrapportati għall-parti l-kbira tal-effetti

sekondarji marbuta mas-CNS kienu simili bejn id-doża tan-nofs u l-plaċebo. Fuq kollox, ma kien hemm l-ebda żieda fid-dijanjsi ta' depressjoni maġġuri (permezz tal-kwestjonarju PHQ-9), ta' użu emergenti ta' mediċini kontra d-depressjoni, jew ta' suwiċidju (permezz tal-kwestjonarju C-SSRS) fil-programm.

3. Riskju teratoġeniku - Topiramate ġie assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' teratoġenesi; madankollu, topiramate ilu approvat għal 16-il sena u attwalment jintuża madwar l-UE għall-profilassi tal-emikranja u l-epilessija, li teħtieġ kura f'dożi oġġla. L-Applikant indirizza l-ħtieġa ta' kontraċezzjoni effettiva u r-riskju ta' teratoġenesi fl-SmPC u l-RMP, li kien jinkludi lista ta' kontrolli dettaljata għat-tobba kif ukoll skeda edukattiva għall-pazjenti. Barra minn hekk, l-applikant ikkwota l-eżempju ta' topiramate bħala evidenza ulterjuri li dan ir-riskju jista' jitnaqqas b'mod effettiv permezz tal-SmPC u l-RMP.

4. Il-probabbiltà ta' użu differenti minn dak fuq it-tikketta – l-applikant ippropona li jistabbilixxi SmPC sod u RMP ibbażat fuq edukazzjoni tal-oġġla livell, imsaħħin aktar bl-użu ta' lista ta' kontrolli komprensiva għat-tobba u skeda edukattiva għall-pazjenti, sabiex dawn ikunu jistgħu jiġu implimentati mill-applikant b'mod uniformi u faċli fil-pajjiżi kollha tal-UE. Barra minn hekk, kien propost li jsir registru tal-pazjenti u studju dwar l-użu tal-mediċina sabiex l-effikaċja ta' dawn il-miżuri tkun iġvalutata b'mod regolari.

Is-CHMP ikkunsidra dan li ġej:

Fil-fehma tas-CHMP ħtieġa medika mhux issodisfata hija rikonoxxuta fil-kura tal-pazjenti obeżi. Qsiva wera li huwa effettiv ħafna fit-tnaqqis tal-piż tal-ġisem, bi tnaqqis tal-piż medju mil-linja bażi ta' madwar 8 u 10% għad-doża tan-nofs u d-doża għolja, rispettivament, fl-ewwel sena. Madankollu, ma deher l-ebda tnaqqis addizzjonali fil-piż fit-tieni sena, anzi kien hemm żieda medja fil-piż fil-gruppi kollha. It-tnaqqis tal-piż jista' jittqies bħala parametru ta' sostituzzjoni għal eżitu kardjovaskolari (KV) ta' benefiċċju u l-gwida attwali tal-EMA dwar il-prodotti mediċinali użati għall-kontroll tal-piż ma teħtieġx wirja ta' effett pożittiv fuq il-morbidità KV u l-mortalità qabel tingħata l-approvazzjoni. Madankollu, l-aġenti li jnaqqsu l-piż b'mekkaniżmu ta' azzjoni li jista' jagħmel ħsara lir-rata tal-qalb, bħal Qsiva, jew fuq parametri kardjovaskolari oħrajn, jistgħu jeħtieġu esklużjoni ulterjuri ta' effetti ta' ħsara KV.

1. Is-sigurtà kardjovaskolari – Is-CHMP kellu tħassib metodoloġiku rigward il-kwalità tas-sors tad-dejta (b'rati ta' madwar 40% ta' persuni li waqfu mill-istudju, u rata ta' aktar minn 10% ta' persuni li ma baqgħux jiġu segwiti) u l-kobor taż-żieda fir-rata tal-qalb skont id-doża (peress li l-kejl tar-rata tal-qalb ma kienx punt ta' tmiem fil-programm kliniku ta' Qsiva u ma ġiet implimentata l-ebda metodoloġija standardizzata għall-valutazzjoni eżatta). L-Applikant ippreżenta proporzjonijiet ta' periklu għal avvenimenti kardjovaskolari kbar fis-suġġetti kkurati bi Qsiva. Għalkemm dawn ma wrew l-ebda żieda ovvja fil-frekwenza tal-avvenimenti bil-kura, id-dejta hija ta' valur limitat peress li l-perjodu ta' segwitu kien relattivament qasir u l-għadd totali ta' avvenimenti kien żgħir. Għaldaqstant, in-nuqqas ta' saħħa, u b'hekk tal-affidabbiltà, tal-analiżi post-hoc ta' avvenimenti kardjovaskolari matul il-programm ta' żvilupp kliniku ta' Qsiva jibqa' ta' tħassib kbir, billi b'għadd totali ta' 1526 pazjent b'riskju KV baxx ikkurati għal sena r-rata mistennija ta' avvenimenti KV hija estremament baxxa u għalhekk ftit li xejn sinifikanti għall-valutazzjoni tar-riskju KV. Fil-fehma tas-CHMP, kwalunkwe żieda fir-rata tal-qalb tista' tibqa' ta' tħassib fir-rigward tar-riskju KV. Is-CHMP qies li l-istimi tar-rata tal-qalb medja mhumieq neċessarjament l-aktar parametru rilevanti (meta mqabbel pereżempju maż-żieda fir-rata tal-qalb fl-oġġla percentil jew żieda fil-proporzjon ta' suġġetti b'> 10 bpm) Il-konsegwenza tal-mekkaniżmu ta' azzjoni simpatomimetiku ta' Qsiva għall-eżitu KV fl-użu fit-tul jibqa' tħassib ewlieni għas-CHMP fin-nuqqas ta' dejta ta' provi tal-eżiti KV fit-tul. L-informazzjoni ta' appoġġ mil-letteratura li pprova l-applikant dwar is-sigurtà ta' phentermine kienet meqjusa limitata ħafna mis-CHMP minħabba fatturi bħal studji sottomessi retrospettivi u ta' koorti biss, in-nuqqas ta' grupp ta' kontrolli affidabbli, eċċ.. Għalkemm l-ammont ta' phentermine fid-doża għolja ta' Qsiva huwa nofs dak li attwalment huwa liċenzjat li jintuża bħala aġent waħdu fl-Istati Uniti u fir-Renju Unit, iż-żieda ta' topiramate intweriet li żżid l-espożizzjoni għal phentermine b'40% fl-istudji PK. Għaldaqstant l-effetti kardjovaskolari ta' Qsiva ma jistgħux jiġu konklużi minn dejta għal dożi aktar għolja ta' phentermine bħala sustanza waħedha.

2. Sigurtà psikjatrika – Id-depressjoni, l-ansjetà u l-indeboliment konjittiv kienu rrapportati aktar fil-pazjenti kkurati bi Qsiva milli bil-plaċebo. Is-CHMP sab li l-ġbir ta' dejta psikjatrika bi strumenti ta' skринing bħal QPH-9 u C-SSRS ma kienx adegwat biżżejjed peress li l-istrumenti dijanjostiċi għandhom aktar saħħa u jkunu meħtieġa sabiex wieħed jistabbilixxi b'mod affidabbli r-rilevanza klinika u l-kobor tal-avvenimenti ħżiena (AEs) psikjatriċi osservati bi Qsiva. Ir-rati ta' persuni li waqfu mill-istudju minħabba depressjoni bi Qsiva kienu b'mod sinifikanti aktar numerużi minn dawk bil-plaċebo; b'hekk il-monitoraġġ mill-qrib fil-provi seta' waqqaf il-progress lejn sintomi aktar severi. Is-CHMP wera dubji dwar id-dikjarazzjoni tal-applikant li jekk tiġi applikata r-regola ta' waqfien wara 3 xhur għal dawk li ma jwiġbux, in-numru ta' dawk li jieqfu mill-istudju minħabba AEs newropsikjatriċi fil-grupp ta' Qsiva ma jaqbiżx dak tal-grupp bi plaċebo. Rigward il-każijiet irrapportati ta' ħsieb ta' suwiċidju fil-pazjenti kkurati bi Qsiva waqt l-istudji kliniċi, ikunu meħtieġa valutazzjonijiet regolari f'dan ir-rigward. Thassib ieħor kien kemm huwa fattibbli li jiġu esklużi mill-kura pazjenti b'depressjoni moderata. Inġenerali, is-CHMP qies li jeħtieġ li jkun hemm disponibbli esperti psikjatriċi fil-postijiet tal-kura bi Qsiva.

Matul il-proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid, l-applikant ippropona SmPC rivedut ulterjorment li jirrinunzja l-ogħla doża ta' Qsiva, assoċjata mal-ogħla rata ta' avvenimenti ħżiena psikjatriċi u kardjovaskolari. Filwaqt li s-CHMP irrikonoxxa li dan jista' jtejjeb il-proporzjon bejn il-benefiċċju u r-riskju, is-CHMP ikkonkluda li t-tneħħija proposta tad-doża għolja mill-applikazzjoni ma kinitx ittaffi biżżejjed it-thassib tas-CHMP kemm fir-rigward tal-profil ta' sigurtà psikjatriku kif ukoll dak kardjovaskolari (ara l-punti aktar qabel), li jippersisti fid-dożi aktar baxxi. Barra minn hekk, il-Kumitat innota li l-għadd ta' pazjenti attwali kkurati bid-doża tan-nofs rakkomandata kien limitat.

3. Riskju teratoġeniku - Is-CHMP qabel li r-riskju mill-potenzjal teratoġeniku ta' Qsiva jista' jitnaqqas permezz tal-implimentazzjoni ta' miżuri xierqa ta' tnaqqis tar-riskju, li jinkludu Pjan ta' Prevenzjoni tat-Tqala (Pregnancy Prevention Plan - PPP), li l-prinċipju tiegħu għandu jkun konsistenti ma' dak miftiehem fl-UE kollha għal isotretinoin fl-2003. Madankollu, kien rikonoxxut li jkun diffiċli li tinżamm l-effikaċja tal-PPP fil-prattika klinika fl-użu fit-tul.

4. Użu differenti minn dak stabbilit fuq it-tikketta - Is-CHMP jikkunsidra li Qsiva huwa mistenni li jkollu probabbiltà għolja ta' użu differenti minn dak stabbilit fuq it-tikketta, b'mod partikolari f'pazjenti b'xi disturbi nutrizzjonali (eż. bulimja, Disturb ta' Ikel bla Rażan) kif ukoll f'pazjenti psikjatriċi, popolazzjonijiet pedjatriċi, adulti b'riskju KV għoli, u f'pazjenti anzjani. Għad fadal incertezza rigward kemm l-użu differenti minn dak stabbilit fuq it-tikketta jista' jitnaqqas biżżejjed permezz tal-miżuri proposti mill-applikant. Il-proposta tal-applikant li jinżammu r-restrizzjonijiet fuq il-kitba tar-riċetti (lit-tobba b'esperjenza fil-ġestjoni tal-obeżità u/jew komorbiditajiet marbuta mal-obeżità) iżda li jitneħħew id-distribuzzjoni ristretta u r-rekwiżiti ta' tqassim baqgħu ta' thassib għas-CHMP peress li dan xorta waħda jista' jirrappreżenta bażi wiesgħa ta' tobba li ma tkunx limitata għall-ispeċjalisti. Ir-registru tal-pazjenti propost kien meqjus bħala komponent ewlieni biex tingabar dejta fit-tul dwar is-sigurtà ta' Qsiva u dwar l-effikaċja tal-miżuri ta' tnaqqis tar-riskju, b'mod speċjali b'rabta mal-użu differenti minn dak stabbilit fuq it-tikketta. Madankollu, minħabba n-natura volontarja tar-registru l-parteci-pazzjoni mistennija kienet meqjusa baxxa u għalhekk il-kapaċità tiegħu li jnaqqas l-użu differenti minn dak stabbilit fuq it-tikketta baqgħet incerta.

Is-CHMP ikkunsidra wkoll li r-restrizzjoni fuq il-kitba tar-riċetta għal sitwazzjonijiet kliniċi fejn id-deċiżjonijiet ta' kitba ta' riċetti jistgħu jkunu informati minn tim kliniku ta' diversi dixxiplini li jista' jivvaluta kemm is-saħħa fiżika kif ukoll dik mentali tal-pazjenti u l-adegwatezza tal-kura bi Qsiva tista' tghin sabiex jonqsu r-riskji iżda kellu thassib dwar kemm din il-prattika hija fattibbli fl-Istati Membri kollha tal-UE.

Raġunijiet għal rifjut

Billi

1. Is-sigurtà kardjovaskolari fit-tul ta' Qsiva ma gietx stabbilita biżżejjed. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' phentermine huwa ta' tħassib peress li għandu karatteristiċi simpatomimetici li jikkawżaw stimolazzjoni tal-qalb u l-użu tiegħu huwa assoċjat ma' zieda fir-rata tal-qalb. Huwa qed ikun approvat biss għal perjodi qosra ta' kura (inqas minn tliet xhur) u t-tossicità kardijaka tiegħu fit-tul mhijiex magħrufa. Id-dejta eżistenti mill-użu ta' phentermine għandha limitazzjonijiet kbar u ma tistax tkun estrapolata fir-rigward ta' konklużjonijiet dwar il-profil ta' sigurtà ta' Qsiva. Il-proposta tat-tneħhija tal-ogħla doża għall-użu ta' Qsiva ma taffix it-tħassib. Id-dejta tal-eżiti kardjovaskolari attwalment disponibbli għal Qsiva għadha inkonklussiva;
2. Il-frekwenza ta' effetti psikjatriċi ħżiena u l-konsegwenzi tagħhom, li tirriżulta b'mod partikolari mill-komponent ta' topiramate, mhijiex magħrufa f'sitwazzjoni ta' użu fit-tul ta' dan il-prodott f'popolazzjoni kbira. Barra minn hekk, l-effetti konjittivi ta' din il-kombinazzjoni waqt il-kura fit-tul għadhom incerti fin-nuqqas ta' studji adegwati;
3. Giet irrapportata tqala f'numri pjuttost għoljin fil-programm ta' provi klinici li qajjem tħassib fir-rigward tar-riskju teratoġeniku tal-prodott meta jintuża f'sitwazzjoni tal-ħajja reali inqas ikkontrollata;
4. Il-probabbiltà ta' użu differenti minn dak stabbilit fuq it-tikketta ta' dan il-prodott barra l-popolazzjoni koperta mill-indikazzjoni ddikjarata hija mistennija li tkun għolja. Għad fadal incertezza dwar jekk l-aġġornament tal-miżuri ta' tnaqqis tar-riskju kif propost mill-applikant jistax jipprevjeni b'mod effettiv tali użu differenti minn dak stabbilit fuq it-tikketta.

Is-CHMP huwa tal-fehma li skont l-Artikolu 12 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, is-sigurtà tal-prodott mediċinali msemmi hawn fuq ma ntwerietx biżżejjed jew kif xieraq.

Għaldaqstant, is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Qsiva.