

Príloha

**Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia predložené gEurópskou
agentúrou pre lieky**

Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia predložené Európskou agentúrou pre lieky

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Qsiva

- Otázky kvality

Výbor CHMP považoval celkovú kvalitu lieku za prijateľnú. Neboli zistené žiadne nevyriešené otázky týkajúce sa kvality účinných látok, aj keď menšie problémy týkajúce sa kvality hotového lieku zostali nevyriešené: neuskutočnil sa žiadny proces validácie pre navrhovanú veľkosť výrobných šarží, a preto najväčšia veľkosť šarže, ktorú by teda bolo možné schváliť, je šarža pilotnej veľkosti. Špecifikácia hotového výrobku sa mala preskúmať na základe výsledných údajov o šaržiach a pre každú liekovú látku sa mala zahrnúť druhá metóda testovania identity. Bolo potrebné vykonať ďalšie štúdie stability o skladovaní väčšieho množstva lieku PHEN a TPM vo forme kvapiek s cieľom podporiť začiatok použiteľnosti už v čase plnenia kapsúl. Tieto obavy boli vznesené počas postupu za prítomnosti žiadateľa, nikdy im však nebola venovaná náležitá pozornosť.

- Otázky účinnosti

Liečba liekom Qsiva 7,5/46 mg a 15/92 mg počas 28 a 56 týždňov viedla ku klinicky relevantnému zníženiu telesnej hmotnosti s maximálnym účinkom približne po 36 – 40 týždňoch liečby. Úbytok hmotnosti bol väčší v porovnaní s predošlými schválenými látkami určenými na zníženie hmotnosti. U skúmaných podskupín bol účinok podobný, aj keď skúsenosti u starších pacientov a pacientov s kardiovaskulárnym ochorením boli veľmi obmedzené.

- Otázky bezpečnosti

Medzi známe nežiaduce udalosti súvisiace s používaním fentermínu patria palpitácie, tachykardia, zvýšený krvný tlak, psychóza, CNS a účinky týkajúce sa gastrointestinálneho traktu, a s používaním topiramátu parestézia, zmeny chuti, poruchy zraku, psychiatrické a kognitívne poruchy. Mnohé z týchto nežiaducich udalostí boli hlásené aj v prípade lieku Qsiva pri fixnej kombinácii dávky fentermínu/topiramátu v štyroch pivotných štúdiách fázy III a v dvoch podporných štúdiách fázy II. V závislosti od dávky sa spozoroval aj zvýšený výskyt depresie (3,8 % u skupiny užívajúcej strednú dávku v porovnaní so 7,7 % u skupiny užívajúcej maximálnu dávku, a 3,4 % v skupine liečenej placebom), úzkosti (4,8 % oproti 7,9 %, a 2,6 % v skupine liečenej placebom), nespavosti (6,8 % oproti 10,8 %, a 5,7 % v skupine liečenej placebom), parestézie (11,8 % oproti 17,3 %, a 1,2 % v skupine liečenej placebom) a kognitívnych porúch (5,0 % oproti 7,6 %, a 1,5 % v skupine liečenej placebom; prevládali poruchy pozornosti, poruchy pamäte a poruchy reči). Frekvencia nežiaducich psychiatrických účinkov a ich následkov, ako aj kognitívnych účinkov nie je pri dlhodobom užívaní tohto lieku u veľkého počtu populácie známa.

Fentermín ako látka podobná amfetamínu má potenciál vedúci k jeho zneužívaniu, ktorý je dobre známy. Topiramát je známy ako teratogénna látka spôsobujúca vrodené malformácie. V programe klinickej štúdie bol hlásený pomerne vysoký počet prípadov tehotenstva, čo viedlo k obavám v súvislosti s teratogénnym rizikom lieku, ak sa užíval v menej kontrolovanom prostredí reálneho života. Vzhľadom na inhibičný účinok topiramátu na renálnu karboanhydrázu sa u 2,1 %, 6,4 % a 12,8 % pacientov liečených placebom, a pacientom v skupinách užívajúcich stredné a vysoké dávky spozorovalo zníženie sérového bikarbonátu, a to menej ako 21 mEq/L, a preto u cieľovej populácie vzbudzujú obavy.

Výhradou bol mechanizmus účinku fentermínu, keďže má sympatomimetické vlastnosti vrátane stimulácie srdca a jeho používanie je spojené so zvýšením srdcovej frekvencie. V skupine skúmanej počas 1 roka bola frekvencia srdcových porúch (prevažne palpitácií a zvýšenia srdcovej frekvencie) vyššia v skupinách užívajúcich liek Qsiva (4,2 % a 4,7 % v skupine užívajúcej strednú a vysokú dávku) v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo (1,8 %). Priemerná zmena srdcovej frekvencie od východiskových hodnôt po

108 týždeň bola u skupín užívajúcich liek Qsiva takisto vyššia (1,3 bpm a 1.7 bpm) ako v skupine užívajúcej placebo (0,4 bpm). Metaanalýza kardiovaskulárnych príhod preukázala, že u skúmanej populácie bola nízka miera rizika kardiovaskulárnych príhod. Aj keď z celkového hľadiska v štúdiách nič nenaznačovalo zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod, následky zvýšenej srdcovej frekvencie u osôb, ktoré trpeli alebo trpia kardiovaskulárnym ochorením, nie sú známe. Výsledné kardiovaskulárne údaje, ktoré sú v súčasnosti dostupné pre liek Qsiva, neposkytli jednoznačné závery a dlhodobá kardiovaskulárna bezpečnosť lieku Qsiva nebola dostatočne preukázaná.

Na základe vedeckých záverov výboru CHMP prijatých 18. októbra 2012, teda že liek Qsiva nie je možné schváliť na liečbu

obezity vrátane zníženia hmotnosti a udržania zníženej hmotnosti u dospelých, ako doplnok nízkokalorickej diéty a fyzickej aktivity. Liek Qsiva sa odporúča pre obéznych pacientov ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) alebo obéznych pacientov ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) s komorbiditou súvisiacou s váhou, ako je hypertenzia, diabetes 2. typu alebo dyslipidémia. Liek Qsiva by mali predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou obezity a komorbiditami súvisiacimi s obezitou.

keďže bezpečnosť uvedeného lieku nebola dostatočne preukázaná, žiadateľ predložil podrobné dôvody na opätovné preskúmanie dôvodov zamietnutia.

Dôvody na opätovné preskúmanie

Výbor CHMP na základe žiadosti predloženej žiadateľom v čase opätovného preskúmania zvolal vedeckú poradnú skupinu pre diabetes a endokrinológiu spolu s ďalšími odborníkmi, ktorí boli vyzvaní, aby prezentovali svoje názory na dôvody výboru CHMP pre zamietnutie s prihliadnutím na odpoveď žiadateľa. Žiadateľ spolu s dôvodmi na opätovné preskúmanie predložil návrhy na prepracovaný súhrn charakteristických vlastností lieku a plán manažmentu rizika. Výbor pre posudzovanie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC) na žiadosť výboru CHMP preskúmal navrhovaný plán riadenia rizík. Žiadateľ písomne a v rámci ústneho vysvetlenia predložil svoje dôvody, že v stanovisku prijatom CHMP sa tieto údaje úplne nezohľadnili a na podporu klinickej bezpečnosti lieku Qsiva v navrhovanej indikácii poskytol aj ďalšie analýzy.

Žiadateľ vo svojej dokumentácii predložil nasledovné dôvody na opätovné preskúmanie:

Žiadateľ zdôraznil, že liek Qsiva je vysoko účinný pri dosahovaní a udržiavaní úbytku hmotnosti u obéznych pacientov, a to vo väčšej miere, ako to doteraz dokázala akákoľvek iná farmakologická liečba s očakávaným zlepšením kardiovaskulárnych, metabolických a ďalších výsledkov, ako aj preukázaného zlepšenia krvného tlaku, glykemickej kontroly, lipidov, kvality života, výskytu nového nástupu diabetu 2. typu a ďalších výsledkov. Pokiaľ ide o všeobecný bezpečnostný profil, žiadateľ poukázal na skutočnosť, že liek Qsiva je kombináciou dvoch schválených liekov s dlhou históriou užívania pri vyšších dávkach, a dobre známeho profilu bezpečnosti oboch zložiek.

Žiadateľ sa konkrétne zameria na štyri počiatočné základné dôvody výboru CHMP vedúce k zamietnutiu:

1. Kardiovaskulárna bezpečnosť – Podľa žiadateľa sa objavuje jediná obava týkajúca sa potenciálneho zvýšenia kardiovaskulárneho rizika z malého (1,6 bpm) zvýšenia srdcovej frekvencie súvisiaceho s podávanou dávkou, ktorá sa značne líšila od podávania placeba v maximálnej dávke, ale nie strednej dávky, pričom krvný tlak sa pri podávaní strednej a maximálnej dávky lieku Qsiva neustále a výrazne znižoval. Výsledky používania rôznych schválených kombinovaných sledovaných parametrov MACE v programe lieku Qsiva nepreukázali v porovnaní s placebom žiadne zvýšenie rizika pre žiadny z týchto sledovaných parametrov (miera rizika $<1,0$). Žiadateľ ďalej citoval súvisiace údaje týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti z uverejnených výsledkov klinických štúdií s ostatnými sympatomimetickými liekmi v ostatných indikáciách a z historických údajov o používaní fenterminu.

2. Psychiatrická bezpečnosť – Aj keď bolo hlásené zvýšenie psychiatrických a kognitívnych príznakov pri podávaní maximálnej dávky lieku Qsiva, väčšina z týchto príhod bola miernej intenzity a objavila sa na začiatku liečby, pričom neskôr odznela spontánne alebo po ukončení užívania študovaného lieku. Ohlásená miera väčšiny vedľajších účinkov súvisiacich s CNS bola v prípade podávania strednej dávky a placeba podobná. Dôležité je, že v rámci programu nedošlo k žiadnemu zvýšeniu diagnóz závažnej depresie (podľa dotazníka PHQ-9), akútneho užívania antidepresív alebo výskytu samovrážd (podľa dotazníka C-SSRS).

3. Teratogénne riziko – Topiramát sa spájal so zvýšenou mierou rizika teratogenézy; topiramát je však povolený už 16 rokov a v súčasnosti sa v rámci EÚ bežne používa na profylaxiu migrény a epilepsie, ktoré si vyžadujú liečbu s použitím vyšších dávok. Žiadateľ sa v súhrne charakteristických vlastností lieku a v pláne manažmentu rizika, ktoré obsahovali podrobný zoznam poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a vzdelávacie karty pre pacientov zaoberal potrebou účinnej antikoncepcie a rizikom teratogenézy. Žiadateľ ďalej uviedol príklad topiramátu ako ďalší dôkaz, že toto riziko možno prostredníctvom súhrnu charakteristických vlastností lieku a plánu manažmentu rizika účinne znížiť.

4. Pravdepodobnosť použitia mimo schválených indikácií – Žiadateľ navrhol zaviesť podrobný súhrn charakteristických vlastností lieku a plán manažmentu rizika založený na najmodernejších metódach vzdelávania, ktoré sa ešte viac posilnili prostredníctvom používania komplexného zoznamu lekárov predpisujúcich liek a vzdelávacej karty pre pacientov, tak, aby boli vo všetkých krajinách EÚ jednoducho a ľahko použiteľné. Okrem toho bol predložený návrh, aby sa v záujme opakovaného vyhodnotenia účinnosti týchto opatrení vypracoval register pacientov a štúdia o užívaní lieku.

Výbor CHMP posúdil nasledujúce skutočnosti:

Podľa výboru CHMP bola uznaná nenaplnená potreba liečby pacientov s obezitou. Liek Qsiva sa ukázal ako veľmi účinný pri znižovaní telesnej hmotnosti, pričom priemerný úbytok hmotnosti z východiskových hodnôt predstavoval v prvom roku približne 8 a 10 % pre užívanie strednej a vysokej dávky. V druhom roku však nebolo zaznamenané žiadne ďalšie zníženie hmotnosti, pričom vo všetkých skupinách došlo k priemernému zvýšeniu hmotnosti. Zníženie hmotnosti možno považovať za náhradný parameter pre prospešný kardiovaskulárny výsledok a súčasné usmernenia agentúry EMA k liekom používaným na regulovanie hmotnosti nevyžadujú preukázanie pozitívneho vplyvu kardiovaskulárnej morbidity a mortality pred schválením. Prípravky na zníženie hmotnosti s mechanizmom účinku, ktorý je škodlivý pre srdcovú frekvenciu, ako je liek Qsiva, alebo pre iné kardiovaskulárne parametre si môžu vyžadovať ďalšie vylúčenie škodlivého kardiovaskulárneho účinku.

1. Kardiovaskulárna bezpečnosť – Výbor CHMP mal metodologické výhrady týkajúce sa kvality zdroja údajov (s mierou vysadenia približne 40 %, a miera nezahrnutia do sledovania nad 10 %) a miery zvýšenia srdcovej frekvencie v závislosti od dávky (keďže meranie srdcovej frekvencie nebolo v klinickom programe pre liek Qsiva sledovaným parametrom a nezaviedla sa žiadna štandardizovaná metodika pre presné posúdenie). Žiadateľ predložil pomer rizík pre závažné kardiovaskulárne príhody u osôb liečených liekom Qsiva. Hoci sa u týchto osôb nepreukázala žiadna viditeľne zvýšená frekvencia príhod súvisiacich s liečbou, tieto údaje majú len obmedzenú hodnotu, keďže obdobie sledovania bolo relatívne krátke a celkový počet príhod bol nízky. Chýbajúca sila, a tým aj spoľahlivosť ďalšej analýzy kardiovaskulárnych príhod počas programu klinického vývoja lieku Qsiva zostáva veľkou obavou, keďže predpokladaná miera kardiovaskulárnych príhod u celkového počtu 1 526 pacientov s nízkym rizikom kardiovaskulárnych ochorení liečených počas jedného roka je mimoriadne nízka a preto má malý význam pre posúdenie kardiovaskulárneho rizika. Podľa výboru CHMP môže byť akékoľvek zvýšenie srdcovej frekvencie predmetom obáv v súvislosti s kardiovaskulárnym rizikom. Výbor CHMP nepovažoval odhady strednej srdcovej frekvencie nevyhnutne za najrelevantnejší parameter (napr. v porovnaní so zvýšenou srdcovou frekvenciou u najvyššieho percentilu alebo zvýšeným počtom osôb s > 10 bpm). Dôsledky sympatomimetického mechanizmu účinku lieku Qsiva pre kardiovaskulárny výsledok pri dlhodobom užívaní zostáva hlavnou obavou výboru CHMP vzhľadom na neexistenciu dlhodobých kardiovaskulárnych výsledkov

zo skúšok. Výbor CHMP považoval podporné informácie o bezpečnosti fentermínu z publikácií, ktoré poskytol žiadateľ, za veľmi obmedzené z dôvodu faktorov, ako sú predložené iba retrospektívne, kohortné štúdie, chýbajúca spoľahlivá kontrolná skupina atď. Aj keď množstvo fentermínu vo vysokej dávke lieku Qsiva predstavuje polovicu dávky schválenej na používanie samostatne v USA aj v Spojenom kráľovstve, farmakokinetické štúdie preukázali, že pridanie topiramátu zvyšuje expozíciu voči fentermínu o 40 %. Kardiovaskulárne účinky lieku Qsiva preto nemôžu vyplývať z údajov o vysokých dávkach samotného fentermínu.

2. Psychiatrická bezpečnosť – Depresia, úzkosť a poškodenie kognitívnych funkcií boli častejšie hlásené u pacientov liečených liekom Qsiva ako u pacientov užívajúcich placebo. Výbor CHMP považoval súbor psychiatrických údajov vrátane nástrojov skríningu, ako sú QPH-9 a C-SSRS, za neprimeraný, keďže diagnostické nástroje sú oveľa účinnejšie a bude potrebné spoľahlivo určiť klinickú relevantnosť a rozsah nežiaducich psychiatrických účinkov pozorovaných pri užívaní lieku Qsiva. Miera predčasného ukončenia užívania lieku Qsiva z dôvodu depresie bola oveľa vyššia ako v prípade pacientov užívajúcich placebo; takáto podrobná kontrola štúdií môže zastaviť progresiu oveľa závažnejších symptómov. Výbor CHMP spochybnil tvrdenie žiadateľa, podľa ktorého pri uplatňovaní pravidla pozastavenia po 3 mesiacoch v prípade pacientov, ktorí nereagovali na liečbu, počet predčasného ukončenia z dôvodu neuropsychiatrických nežiaducich udalostí v skupine pacientov užívajúcich liek Qsiva nepresiahne počet v skupine pacientov užívajúcich placebo. Pokiaľ ide o hlásené prípady samovražedných úmyslov u pacientov liečených liekom Qsiva počas klinických štúdií, v tejto súvislosti je nevyhnutné vykonať pravidelné hodnotenia. Ďalšou výhradou bola realizovateľnosť vylúčenia pacientov s miernou depresiou z liečby. Výbor CHMP považoval dostupnosť psychiatrickej expertízy v mieste liečby liekom Qsiva za nevyhnutnú.

Žiadateľ počas postupu opätovného preskúmania navrhol ďalší revidovaný súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorému predchádza maximálna dávka lieku Qsiva, spojená s najvyššou mierou nežiaducich psychiatrických a kardiovaskulárnych príhod. Aj keď výbor CHMP uznal, že by to mohlo prispieť k zlepšeniu pomeru prínosu a rizika, dospel k záveru, že navrhované zrušenie používania vysokej dávky dostatočne nezmiernilo výhrady výboru CHMP v súvislosti so psychiatrickým a kardiovaskulárnym bezpečnostným profilom (pozri body uvedené vyššie), ktoré pretrvávajú v prípade menších dávok. Výbor navyše poznamenal, že aktuálny počet pacientov liečených pomocou odporúčanej strednej dávky je obmedzený.

3. Teratogénne riziko – Výbor CHMP súhlasil, že riziko vyplývajúce z teratogénneho potenciálu lieku Qsiva možno znížiť prijatím primeraných opatrení na minimalizáciu rizika, ktoré zahŕňajú plán prevencie gravidity, ktorého zásady by mali byť konzistentné so zásadami schválenými v EÚ v roku 2003 pre izotretinoín. Uznalo sa však, že z hľadiska dlhodobého užívania bude ťažké zachovať účinnosť plánu prevencie gravidity v klinickej praxi.

4. Použitie mimo schválených indikácií – Výbor CHMP sa domnieva, že v prípade lieku Qsiva sa dá očakávať vysoká pravdepodobnosť používania mimo schválených indikácií, najmä u pacientov s niektorými poruchami prijímania potravy (napr. bulímia, nekontrolované prejedanie sa), ako aj u psychiatrických pacientov, pediatrickej populácie, dospelých s vysokým kardiovaskulárnym rizikom a starších pacientov. Stále nie je isté, či používanie mimo schválených indikácií možno dostatočne zmierniť pomocou opatrení, ktoré navrhol žiadateľ. Návrh žiadateľa zachovať obmedzenie predpisovania lieku (na lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou obezity a/alebo komorbidít súvisiacich s obezitou), a zároveň odstrániť obmedzenú distribúciu a požiadavky na výdaj lieku naďalej vzbudzovali vo výbore CHMP obavy, pretože ešte stále môže ísť o širokú základňu lekárov predpisujúcich liek, ktorá nie je obmedzená len na špecialistov. Navrhovaný register pacientov sa považoval za kľúčový prvok na získanie dlhodobých údajov o bezpečnosti lieku Qsiva a o účinnosti opatrení na minimalizáciu rizika, najmä v súvislosti s jeho používaním mimo schválených indikácií. Vzhľadom na dobrovoľný charakter registra bola očakávaná účasť považovaná za nízku a jeho schopnosť minimalizovať používanie mimo schválených indikácií tak zostala neistá.

Výbor CHMP ďalej usúdil, že obmedzenie predpisovania lieku na klinické zariadenia, kde rozhodnutie o jeho predpisovaní môže vydať multidisciplinárny klinický tím, ktorý môže posúdiť telesné a duševné zdravie pacientov a primeranosť liečby liekom Qsiva, by mohlo pomôcť minimalizovať riziká, má však výhrady týkajúce sa uskutočniteľnosti tejto praxe vo všetkých členských štátoch EÚ.

Odôvodnenie zamietnutia

Keďže

1. Dlhodobá kardiovaskulárna bezpečnosť lieku Qsiva nebola dostatočne preukázaná. Výhrada sa týka mechanizmu účinku fentermínu, keďže má sympatomimetické vlastnosti vrátane stimulácie srdca a jeho používanie je spojené so zvýšením srdcovej frekvencie. Bol schválený len na krátke obdobie liečby (do troch mesiacov) a jeho dlhodobá kardiálna toxicita nie je známa. Existujúce údaje získané z používania fentermínu sú dosť obmedzené a nemôžu byť extrapolované v zmysle záverov týkajúcich sa bezpečnostného profilu lieku Qsiva. Navrhované zrušenie maximálnej dávky pre používanie lieku Qsiva tieto výhrady nezmierňuje. Údaje týkajúce sa kardiovaskulárnych výsledkov, ktoré sú v súčasnosti dostupné pre liek Qsiva, nie sú jednoznačné.
2. Frekvencia nežiaducich psychiatrických účinkov a ich následkov, najmä v dôsledku zložky topiramátu, nie je pri dlhodobom užívaní tohto lieku u širokej populácie známa. Okrem toho kognitívne účinky takejto kombinácie počas dlhodobej liečby nie sú známe vzhľadom na neexistenciu primeraných štúdií.
3. V programe klinickej štúdie bol hlásený pomerne vysoký počet prípadov tehotenstva, čo vzbudzovalo obavy súvislosti s teratogénnym rizikom lieku, ak sa užíval v menej kontrolovanom prostredí reálneho života.
4. Pravdepodobnosť použitia tohto lieku mimo schválených indikácií mimo populácie, na ktorú sa táto indikácia vzťahuje, je vysoká. Stále pretrváva neistota v súvislosti s tým, či by aktualizované opatrenia na minimalizáciu rizika, ktoré navrhol žiadateľ, mohli takémuto používaniu mimo schválených indikácií zabrániť.

Výbor CHMP zastáva názor, že podľa článku 12 nariadenia (ES) č. 726/2004 nie je bezpečnosť uvedeného lieku náležite alebo dostatočne preukázaná.

Výbor CHMP preto odporučil zamietnuť vydanie povolenia na uvedenie lieku Qsiva na trh.