

Priloga

**Znanstveni zaključki in razlogi za zavrnitev, ki jih je predstavila
Evropska agencija za zdravila**

Znanstveni zaključki in razlogi za zavrnitev, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Qsiva

- Vidiki kakovosti

Odbor CHMP je presodil, da je splošna kakovost zdravila sprejemljiva. V zvezi s kakovostjo zdravilnih učinkovin niso opazili izrazitih težav, v zvezi s kakovostjo končnega zdravila pa je ostalo nerešenih nekaj manjših težav: ker ni bila opravljena validacija postopka za predlagano velikost proizvodne serije, je največja sprejemljiva velikost serije velikost pilotnih serij. Specifikacijo končnega izdelka naj bi pregledali na podlagi rezultatov podatkov o seriji in na podlagi druge metode identifikacijskega preskusa, ki naj bi bila vključena za vsako osnovno učinkovino. Potrebne so bile nadaljnje stabilnostne študije s kroglicami fentermina in topiramata, skladiščenimi v razsutem stanju, s katerimi bi podprli začetek roka uporabnosti ob polnjenju v kapsule. O teh zadržkih je bil predlagatelj med postopkom obveščen, vendar niso bili nikoli zadovoljivo razrešeni.

- Vidiki učinkovitosti

Zdravljenje z zdravilom Qsiva 7,5/46 mg in 15/92 mg v obdobju 28 in 56 tednov je povzročilo klinično pomembno zmanjšanje telesne mase z največjim učinkom po približno 36–40 tednih zdravljenja. Obseg izgubljene telesne mase je bil v primerjavi s predhodno odobrenimi sredstvi za zmanjšanje telesne mase večji. Učinek je bil podoben v preučevanih podpopulacijah, izkušnje s starejšimi preiskovanci in bolniki z kardiovaskularnimi obolenji pa so bile zelo omejene.

- Vidiki varnosti

Znani neželeni dogodki ob uporabi fentermina so palpitacije, tahikardija, dvig krvnega tlaka, psihoza, učinki na osrednje živčevje in prebavila, ob uporabi topiramata pa parestezija, spremembe okušanja, očesna obolenja, psihiatrične in kognitivne motnje. O mnogih od teh neželenih učinkov so poročali tudi ob uporabi zdravila Qsiva kot kombinaciji fiksnih odmerkov fentermina/topiramata v štirih ključnih študijah 3. faze in dveh podpornih študijah 2. faze. Opazili so porast incidence depresije v odvisnosti od odmerka (3,8 % v skupini s srednjim odmerkom v primerjavi s 7,7 % v skupini z največjim odmerkom in 3,4 % v skupini s placebom), anksioznosti (4,8 % v primerjavi s 7,9 %, 2,6 % v skupini s placebom), nespečnosti (6,8 % v primerjavi z 10,8 %, 5,7 % v skupini s placebom), parestezije (11,8 % v primerjavi s 17,3 %, 1,2 % v skupini s placebom) ter kognitivnih motenj (5,0 % v primerjavi s 7,6 %, 1,5 % v skupini s placebom; predvsem motenj pozornosti, poslabšanega spomina in motenj govora). V obdobju dolgotrajne uporabe tega zdravila v večji populaciji pogostost neželenih psihiatričnih učinkov in njihovih posledic ter kognitivnih učinkov ni znana.

Ker je fentermin amfetaminu podobna snov, ima dobro znan potencial za zlorabo. Topiramat je znan kot teratogena snov, ki povzroča prirojene okvare. V programu kliničnega preskušanja so poročali o precej velikem številu nosečnosti, zato so izpostavili zadržke glede teratogenega tveganja zdravila, kadar se uporablja v manj kontroliranih okoliščinah v realnem življenju. Zaradi zaviralnega učinka topiramata na ledvično karbonsko anhidrazo so zaznali znižanje ravni serumskega bikarbonata pod 21 mEq/l pri 2,1 % v skupini s placebom, 6,4 % v skupini s srednjim odmerkom in 12,8 % v skupini z največjim odmerkom, kar predstavlja zadržek za uporabo pri ciljni populaciji.

Mehanizem delovanja fentermina je predstavljal zadržek zaradi svojega simpatikomimetičnega delovanja, vključno s stimulacijo srca, njegova uporaba pa je povezana s pospešenjem srčnega utripa. V enoletni kohorti je bila pogostnost srčnih bolezni (predvsem palpitacij in pospešenega srčnega utripa) večja v skupinah z zdravilom Qsiva (4,2 % v skupini s srednjim odmerkom in 4,7 % v skupini z velikim odmerkom) v primerjavi s placebom (1,8 %). Tudi povprečna sprememba srčnega utripa od izhodišča do

108. tedna je bila večja v skupinah z zdravilom Qsiva (1,3 utripa na minuto oziroma 1,7 utripa na minuto) kot v skupini s placebom (0,4 utripa na minuto). Metaanaliza kardiovaskularnih dogodkov je pokazala, da je v proučevani populaciji tveganje za kardiovaskularne dogodke majhno. Čeprav v študijah niso opazili splošnih znamenj povečanega tveganja za kardiovaskularne dogodke, pa posledice povišanega srčnega utripa pri preiskovancih s prisotno kardiovaskularno boleznijo ali anamnezo take bolezni niso znane. Zato so trenutno razpoložljive podatke o kardiovaskularnih izidih pri zdravilu Qsiva upoštevali kot nedoločne, dolgoročna varnost zdravila Qsiva za srce in ožilje pa ni bila zadovoljivo dokazana.

Glede na znanstveni zaključek, ki ga je odbor CHMP sprejel 18. oktobra 2012 zdravila Qsiva ni mogoče odobriti za zdravljenje

debelosti, vključno z izgubo telesne mase in vzdrževanjem izgube telesne mase pri odraslih, kot dodatek k dieti z majhnim vnosom kalorij in telesni dejavnosti. Zdravilo Qsiva je priporočljivo za bolnike s čezmerno telesno maso ($ITM \geq 35 \text{ kg/m}^2$) in bolnike s čezmerno telesno maso ($ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$), ki imajo zdravstvene težave, povezane s telesno maso, npr. hipertenzijo, sladkorno bolezen tipa 2 ali dislipidemijo. Zdravilo Qsiva naj bi predpisovali zdravniki z izkušnjami pri obravnavi debelosti in z debelostjo povezanih bolezni.

Ker varnost zgoraj navedenega zdravila ni bila zadovoljivo prikazana, je predlagatelj predložil podrobne razloge za ponoven pregled razlogov za zavrnitev.

Razlogi za ponovni pregled

Ob ponovnem pregledu je odbor CHMP na predlagateljevo zahtevo sklical znanstveno svetovalno skupino za endokrinologijo sladkorne bolezni z dodatnimi strokovnjaki in pozval strokovnjake, naj ob upoštevanju predlagateljevega odgovora predložijo svoje mnenje o razlogih odbora CHMP za zavrnitev. Predlagatelj je hkrati z razlogi za ponovni pregled predložil tudi popravljena osnutka povzetka glavnih značilnosti zdravila in načrta za obvladovanje tveganja. Osnutek načrta za obvladovanje tveganja je na predlog odbora CHMP ocenil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC). Razloge za ponovni pregled je predlagatelj obrazložil pisno in ustno, in sicer da mnenje odbora CHMP morda ni v celoti upoštevalo podatkov. Hkrati je predložil tudi dodatne analize v podporo klinični varnosti zdravila Qsiva pri predlagani indikaciji.

Predlagatelj je v svoji predloženi dokumentaciji predstavil naslednje razloge za ponovni pregled:

Predlagatelj je poudaril, da je zdravilo Qsiva zelo učinkovito pri doseganju in vzdrževanju izgube telesne mase pri debelih bolnikih v večjem obsegu kot katero koli drugo dosedanje farmakološko zdravljenje, s pričakovanim izboljšanjem v kardiovaskularnih, presnovnih in drugih izidih ter z dokazanimi izboljšanimi v krvnem tlaku, urejenosti glikemije, lipidih, kakovosti življenja, incidenci novo nastale sladkorne bolezni tipa 2 ter drugih izidih. V zvezi s splošnim varnostnim profilom je predlagatelj poudaril, da je zdravilo Qsiva kombinacija dveh odobrenih zdravilnih učinkovin z dolgo zgodovino uporabe večjih odmerkov in dobro dokazanima varnostnima profiloma za obe sestavini.

Predlagatelj je posebej obravnaval štiri začetne temeljne razloge odbora CHMP za zavrnitev:

1. Kardiovaskularna varnost – predlagatelj meni, da edina skrb glede morebitnega povečanja tveganja za kardiovaskularne dogodke izhaja iz majhnega (1,6 utripa na minuto) pospešenja srčnega utripa, povezanega z odmerkom, ki se je bistveno razlikoval od placeba le pri največjem odmerku, ne pa pri srednjem odmerku, medtem ko se je krvni tlak konsistentno in bistveno znižal tako pri srednjem kot pri največjem odmerku zdravila Qsiva. Izidi z uporabo sestavljenih opazovanih dogodkov MACE (veliki neželeni srčni dogodki) v programu z zdravilom Qsiva niso pokazali nikakršnega povečanja tveganja za katerega koli od teh opazovanih dogodkov v primerjavi s placebom (razmerje tveganj $< 1,0$). Predlagatelj je v nadaljevanju navedel podporne podatke o varnosti glede kardiovaskularnih bolezni iz objavljenih rezultatov

kliničnih študij z drugimi simpatikomimetičnimi sredstvi v drugih indikacijah in iz preteklih podatkov s fenterminom.

2. Psihiatrična varnost – čeprav so opazili porast poročil o psihiatričnih in kognitivnih simptomih ob uporabi največjega odmerka zdravila Qsiva, je bila večina teh dogodkov blagih, pojavili pa so se predvsem v zgodnjem obdobju zdravljenja in so izzveneli spontano ali pa ob prekinitvi zdravljenja s proučevanim zdravilom. Poročila o stopnjah večine stranskih učinkov, povezanih z osrednjim živčevjem, so bila za srednji odmerek in placebo podobna. Pomembno je, da niso opazili povečanja v diagnozah velikih depresivnih motenj (po vprašalniku PHQ-9), novi uporabi antidepresivov ali samomorilnosti (po vprašalniku C-SSRS) v programu.

3. Teratogeno tveganje – topiramata se povezuje s povečanim tveganjem za teratogenezo, kljub temu pa je že 16 let odobreno zdravilo in je v EU široko uporabljan za preprečevanje migrene in epilepsije, ki zahtevata zdravljenje z večjimi odmerki. Predlagatelj je v povzetku glavnih značilnosti zdravila in načrtu za obvladovanje tveganja obravnaval potrebo po učinkoviti kontracepciji in tveganje za teratogenezo, vključno s podrobnim seznamom za izvajalca zdravstvenih storitev in informativno kartico za bolnika. Poleg tega je predlagatelj v povzetku glavnih značilnosti zdravila in načrtu za obvladovanje tveganja navedel primer topiramata kot dodaten dokaz, da je to tveganje mogoče učinkovito omiliti.

4. Verjetnost za nenamensko uporabo – predlagatelj je predlagal pripravo robustnega povzetka glavnih značilnosti zdravila ter najsodobnejšega, na izobraževanju temelječega načrta za obvladovanje tveganja, ki bi ju dodatno podkrepila uporaba izčrpnega kontrolnega seznama za predpisovalca zdravila in informativne kartice za bolnika, in ki bi bila na enoten in enostaven način uvedljiva v vseh državah EU. Poleg tega je predlagal uvedbo registra bolnikov in študije uporabe zdravila, s katerima bi trajno ocenjevali učinkovitost teh ukrepov.

Odbor CHMP je upošteval naslednje:

Po mnenju odbora CHMP obstaja potreba po zdravilu za zdravljenje bolnikov s čezmerno telesno maso. Zdravilo Qsiva se je izkazalo kot zelo učinkovito pri zmanjševanju telesne mase s povprečno izgubo le-te od izhodišča približno 8 % za srednji in 10 % za veliki odmerek v prvem letu. V drugem letu pa niso opazili dodatne izgube telesne mase, pač pa povprečno pridobivanje telesne mase v vseh skupinah. Zmanjšanje telesne mase lahko privzamemo kot nadomestni parameter za ugoden kardiovaskularni izid, trenutni napotki Evropske agencije za zdravila v zvezi z zdravili za nadzor telesne mase pa ne zahtevajo prikaza pozitivnega učinka na kardiovaskularno obolevnost in smrtnost pred odobritvijo zdravila. Vendar je za sredstva za zmanjševanje telesne mase, katerih mehanizem delovanja ima škodljiv učinek na srčni utrip, kakršnega ima tudi zdravilo Qsiva, ali na druge kardiovaskularne parametre, morda potrebna dodatna izključitev škodljivih kardiovaskularnih učinkov.

1. Kardiovaskularna varnost – odbor CHMP je izrazil metodološke zadržke v zvezi s kakovostjo vira podatkov (stopnja izpada preskušancev iz študije je bila približno 40 %, stopnja prekinitve sodelovanja med sledenjem pa 10 %) in obsegom pospešenja srčnega utripa, povezanega z odmerkom (ker meritev srčnega utripa ni bila opazovani dogodek v kliničnem programu z zdravilom Qsiva in niso uvedli standardizirane metodologije za natančno ocenjevanje). Predlagatelj je predstavil razmerja tveganja za glavne kardiovaskularne dogodke pri preiskovancih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Qsiva. Čeprav niso pokazali očitne povečane pogostnosti teh dogodkov ob zdravljenju, imajo ti podatki omejeno vrednost, saj je bilo sledenje relativno kratko, skupno število dogodkov pa majhno. Zaradi pomanjkanja moči in s tem zanesljivosti post-hoc analize kardiovaskularnih dogodkov v času programa kliničnega razvoja zdravila Qsiva ostaja glavni zadržek, saj je ob skupnem številu 1526 bolnikov z majhnim kardiovaskularnim tveganjem, ki so bili zdravljeni eno leto, pričakovana stopnja kardiovaskularnih dogodkov izjemno nizka in zato majhnega pomena za oceno kardiovaskularnega tveganja. Po mnenju odbora CHMP lahko vsakršno pospešenje srčnega utripa ostane zadržek, povezan s kardiovaskularnim tveganjem. Odbor CHMP je presodil, da ocene povprečnega srčnega utripa niso nujno najpomembnejši parameter (npr. v primerjavi s

pospešenjem srčnega utripa v najvišjem percentilu ali s povečanim deležem preiskovancev z > 10 utripi na minuto). Posledica simpatikomimetičnega delovanja zdravila Qsiva na kardiovaskularni izid pri dolgotrajni uporabi ostaja poglobitni zadržek za odbor CHMP v odsotnosti podatkov iz preskušanj o dolgoročnih kardiovaskularnih izidih. Odbor CHMP je presodil, da so podporne informacije o varnosti fentermina iz literature, ki jo je predložil predlagatelj, zelo omejene, saj so bile predložene le retrospektivne, kohortne študije brez zanesljive kontrolne skupine itd. Čeprav je količina fentermina v velikem odmerku zdravila Qsiva le polovica količine, ki je trenutno odobrena za uporabo v monoterapiji v ZDA in Združenem kraljestvu, pa se je v farmakokinetičnih študijah izkazalo, da dodatek topiramata poveča izpostavljenost fenterminu za 40 %. Zato iz podatkov za večje odmerke fentermina pri monoterapiji ni mogoče sklepati o kardiovaskularnih učinkih zdravila Qsiva.

2. Psihiatrična varnost – o depresiji, anksioznosti in poslabšanih kognitivnih funkcijah so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Qsiva, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Nabor psihiatričnih podatkov s presejalnimi instrumenti, kot sta vprašalnika QPH-9 in C-SSRS, je po mnenju CHMP nezadosten, saj so diagnostični instrumenti močnejši in bi bili potrebni za zanesljivo ugotavljanje klinične pomembnosti ter obsega psihiatričnih neželenih učinkov, opaženih pri uporabi zdravila Qsiva. Stopnje prekinitve sodelovanja preskušancev zaradi depresije ob uporabi zdravila Qsiva so bile bistveno višje kot ob uporabi placeba, zato je natančno spremljanje v preskušanjih morda preprečilo napredovanje do resnejših simptomov. Odbor CHMP je podvomil v predlagateljevo trditev, da z uporabo pravila o prenehanju zdravljenja po 3 mesecih pri osebah, ki se ne odzivajo na zdravljenje, število prekinitev sodelovanja zaradi nevropsihiatričnih neželenih učinkov v skupini, ki je prejela zdravilo Qsiva, ne bi preseglo števila prekinitev v skupini s placebom. Glede na poročanje o samomorilnih mislih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Qsiva v kliničnih študijah, bi bile v zvezi s tem potrebna redna ocenjevanja. Drug zadržek pa je predstavljala izvedljivost izključitve bolnikov z zmerno depresijo iz zdravljenja. V splošnem je odbor CHMP presodil, da mora biti v ustanovah, kjer se za zdravljenje uporablja zdravilo Qsiva, na razpolago možnost psihiatričnega strokovnega mnenja.

Med postopkom ponovnega pregleda je predlagatelj predložil dodatno popravljeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, v katerem največji odmerek zdravila Qsiva, povezan z najvišjo stopnjo psihiatričnih in kardiovaskularnih neželenih dogodkov, ni več naveden. Čeprav je odbor CHMP presodil, da bi to lahko izboljšalo razmerje med koristmi in tveganji, pa je sklenil, da predlagani izbris velikega odmerka iz vloge ne bi zadovoljivo odpravil njegovih zadržkov v zvezi s profiloma psihiatrične in kardiovaskularne varnosti (glejte zgornje točke), ki veljata za manjše odmerke. Poleg tega je odbor opozoril, da je bilo dejansko število bolnikov, zdravljenih s priporočenim srednjim odmerkom, omejeno.

3. Teratogeno tveganje – odbor CHMP je soglašal, da je tveganje za teratogeni potencial zdravila Qsiva mogoče omiliti z uvedbo ustreznih ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki vključujejo načrt za preprečevanje nosečnosti, tj. načela, ki naj bi bila skladna s sprejetimi načeli v vsej EU za izotretinoin leta 2003. Odbor je izpostavil, da bo učinkovitost načrta za preprečevanje nosečnosti pri dolgotrajni uporabi v klinični praksi težko ohraniti.

4. Nenamenska uporaba – odbor CHMP pričakuje, da v zvezi z zdravilom Qsiva obstaja velika verjetnost za nenamensko uporabo, še posebej pri bolnikih z določenimi motnjami hranjenja (npr. bulimijo, kompulzivnim prenajedanjem) in psihiatričnih bolnikih, pediatričnih populacijah, odraslih z velikim kardiovaskularnim tveganjem ter pri starejših bolnikih. Obstaja tudi negotovost, ali je nenamensko uporabo mogoče zadovoljivo omiliti z ukrepi, ki jih je predlagal predlagatelj. Za odbor CHMP ostaja vprašljiv tudi predlagateljev predlog, naj se ohrani omejeno predpisovanje zdravila (na zdravnike z izkušnjami pri zdravljenju debelosti in z debelostjo povezanih bolezni) in ukine zahteva o omejeni distribuciji in izdajanju, saj to lahko še vedno predstavlja široko bazo predpisovalcev, ki ni omejena na specialiste. Predlagani register bolnikov je bil upoštevan kot ključna komponenta za zbiranje dolgoročnih podatkov o varnosti zdravila Qsiva in učinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganja, še posebej v zvezi z

nenamensko uporabo. Zaradi prostovoljne narave registra pa je pričakovati nizko udeležbo, zato njegov potencial za zmanjševanje nenamenske uporabe ostaja vprašljiv.

Odbor CHMP je poleg tega presodil, da bi omejitev predpisovanja na klinična okolja, v katerih lahko odločitev za predpisovanje podkrepi večdisciplinarna klinična ekipa, ki lahko oceni telesno in duševno zdravje bolnika in ustreznost zdravljenja z zdravilom Qsiva, sicer lahko pomagala pri zmanjšanju tveganj, je pa izrazil zadržke v zvezi z izvedljivostjo take prakse v vseh državah članicah EU.

Razlogi za zavrnitev

Ob upoštevanju, da

1. dolgoročna kardiovaskularna varnost zdravila Qsiva ni bila zadovoljivo dokazana. Mehanizem delovanja fentermina predstavlja zadržek zaradi svojega simpatikomimetičnega delovanja, vključno s stimulacijo srca, njegova uporaba pa je povezana s pospešenjem srčnega utripa. Uporaba zdravila je bila odobrena le za kratkotrajna obdobja zdravljenja (manj kot tri mesece), njegova dolgoročna toksičnost za srce pa ni znana. Obstoječi podatki o uporabi fentermina imajo velike omejitve in jih ni mogoče ekstrapolirati v povezavi z zaključki o varnostnem profilu zdravila Qsiva. Predlagan izbris največjega odmerka za uporabo zdravila Qsiva ne omili zadržkov. Trenutno razpoložljivi podatki o kardiovaskularnem izidu za zdravilo Qsiva ostajajo nedoločni;
2. je pogostost neželenih psihiatričnih učinkov in njihovih posledic, še posebej tistih, ki so posledica topiramata, v obdobju dolgotrajne uporabe tega izdelka v veliki populaciji, neznana. Poleg tega kognitivni učinki take kombinacije v obdobju dolgotrajnega zdravljenja ostajajo nejasni brez ustreznih študij;
3. so v programu kliničnega preskušanja o nosečnostih poročali v precej velikem številu in izpostavili zadržke glede teratogenega tveganja zdravila, kadar se uporablja v manj kontroliranih okoliščinah v realnem življenju;
4. je pričakovana verjetnost za nenamensko uporabo tega zdravila zunaj populacije, zajete v predlagani indikaciji, velika. Ostaja negotovost, ali bi posodobljeni ukrepi za zmanjšanje tveganja, kot jih je predlagal predlagatelj, lahko učinkovito preprečili nenamensko uporabo,

odbor CHMP meni, da na podlagi člena 12 Uredbe (ES) št. 726/2004 varnost zadevnega zdravila ni ustrezno ali zadovoljivo dokazana.

Zato je odbor CHMP priporočil zavrnitev izdaje dovoljenja za promet z zdravilom Qsiva.