

## **Příloha**

**Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí registrace předkládané  
Evropskou agenturou pro léčivé přípravky**

## Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí registrace předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Qsiva

- Otázky kvality

Výbor CHMP považoval celkovou kvalitu léčivého přípravku za přijatelnou. Neobjevily se významné problémy týkající se kvality léčivých látek, menší potíže týkající se kvality hotového léčivého přípravku nicméně nebyly dořešeny: pro navrhovanou velikost výrobní šarže nebyl proveden žádný validační proces. Největší velikost šarže, kterou by tedy bylo možno akceptovat, je šarže pilotní velikosti. Specifikace hotového přípravku měla být přezkoumána na základě výsledků získaných z údajů o šaržích a měla být zahrnuta druhá metody testování identity pro každou látku v přípravku. Na podporu zahájení doby použitelnosti přípravku již v čase plnění tobolek byly nutné další studie stability týkající se fenterminu a topiramátu ve formě kapek skladovaných ve velkém množství. Na tyto obavy byl žadatel upozorněn během postupu přezkoumání, žadatel se jimi však nikdy adekvátně nezabýval.

- Otázky účinnosti

Léčba přípravkem Qsiva 7,5/46 mg a 15/92 mg po dobu 28 a 56 týdnů vedla ke klinicky významnému snížení tělesné hmotnosti s maximálním účinkem po přibližně 36–40 týdnech léčby. Míra úbytku hmotnosti byla ve srovnání s dříve schválenými přípravky pro redukci hmotnosti vyšší. Účinek byl ve zkoumaných subpopulacích podobný, ale množství zkušeností je u starších jedinců a pacientů s kardiovaskulárním onemocněním velmi omezené.

- Otázky bezpečnosti

Známé nežádoucí příhody při použití fenterminu zahrnují palpitace, tachykardii, zvýšení krevního tlaku, psychózu, CNS a účinky na gastrointestinální trakt a při použití topiramátu parestezie, změny chuti, oční poruchy a psychiatrické a kognitivní poruchy. Mnoho těchto nežádoucích příhod bylo hlášeno také u přípravku Qsiva jakožto fixní kombinace fenterminu/topiramátu ve čtyřech pivotních studiích fáze III a ve dvou podpůrných studiích fáze II. Byl zaznamenán vzestup incidence deprese v závislosti na dávce (3,8 % ve skupině léčené střední dávkou oproti 7,7 % ve skupině léčené nejvyšší dávkou, přičemž ve skupině léčené placebem to bylo 3,4 %), úzkosti (4,8 % ve skupině léčené střední dávkou, 7,9 % ve skupině léčené nejvyšší dávkou a 2,6 % ve skupině léčené placebem), nespavosti (6,8 % ve skupině léčené střední dávkou, 10,8 % ve skupině léčené nejvyšší dávkou a 5,7 % ve skupině léčené placebem), parestezie (11,8 % ve skupině léčené střední dávkou, 17,3 % ve skupině léčené nejvyšší dávkou a 1,2 % ve skupině léčené placebem) a kognitivních poruch (5,0 % ve skupině léčené střední dávkou, 7,6 % ve skupině léčené nejvyšší dávkou a 1,5 % ve skupině léčené placebem; zejména poruchy pozornosti, poruchy paměti a řečové poruchy). Při dlouhodobém používání tohoto přípravku v široké populaci je frekvence nežádoucích psychiatrických účinků i jejich následků i kognitivních účinků neznámá.

U fenterminu jakožto látky podobné amfetaminu existuje dobře známý potenciál zneužití. O topiramátu je známo, že se jedná o teratogenní látku způsobující kongenitální malformace. V rámci programu klinických studií byl hlášen poměrně vysoký počet případů těhotenství, což zvyšuje obavy s ohledem na teratogenní rizika tohoto přípravku při použití v méně kontrolovaných podmínkách reálného života. Z důvodu inhibičního účinku topiramátu na ledvinnou karboanhydrázu bylo pozorováno snížení sérového bikarbonátu pod úroveň 21 mEq/l u 2,1 % pacientů ve skupině léčené placebem, u 6,4 % ve skupině léčené střední dávkou přípravku a 12,8 % ve skupině léčené vysokou dávkou přípravku, což představuje riziko pro cílovou populaci.

Obava se týkala mechanismu působení fenterminu, protože fentermin má sympatomimetické vlastnosti včetně srdeční stimulace a jeho použití je spojeno se vzestupem tepové frekvence. U kohorty zkoumané po dobu 1 roku byla frekvence srdečních poruch (zejména palpitací a zvýšení tepové frekvence) ve skupinách léčených přípravkem Qsiva (4,2 % ve skupině léčené střední dávkou a 4,7 % ve skupině léčené vysokou dávkou) ve srovnání se skupinou léčenou placebem (1,8 %) vyšší. Průměrná změna mezi výchozím stavem a týdnem 108 byla u tepové frekvence také vyšší ve skupinách léčených přípravkem Qsiva (o 1,3 tepů za minutu ve skupině léčené střední dávkou a o 1,7 tepů za minutu ve skupině léčené vysokou dávkou) než ve skupině léčené placebem (o 0,4 tepů za minutu). Metaanalýza kardiovaskulárních příhod ukázala, že riziko kardiovaskulárních příhod je ve zkoumané populaci nízké. Ačkoli z celkového hlediska ve studiích nic nenaznačovalo zvýšenému riziku kardiovaskulárních příhod, důsledky zvýšení tepové frekvence u jedinců, kteří trpěli či trpí kardiovaskulárním onemocněním, nejsou známy. V současnosti dostupné údaje týkající se kardiovaskulárních výsledků u přípravku Qsiva jsou proto považovány za nejednoznačné a dlouhodobá kardiovaskulární bezpečnost přípravku Qsiva nebyla dostatečně prokázána.

Poté, co výbor CHMP přijal dne 18. října 2012 vědecké závěry týkající se skutečnosti, že přípravek Qsiva nelze schválit k léčbě:

*obezity, včetně úbytku hmotnosti a udržení úbytku hmotnosti u dospělých, jako doplněk k nízkokalorické dietě a tělesné aktivitě. Přípravek Qsiva je doporučen pro obézní pacienty (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) nebo obézní pacienty (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) s přidruženými onemocněními souvisejícími s tělesnou hmotností, jako je hypertenze, diabetes 2. typu nebo dyslipidemie. Přípravek Qsiva by měl být předepisován lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou obezity a přidružených onemocnění,*

protože bezpečnost výše zmíněného léčivého přípravku nebyla uspokojivě prokázána, žadatel předložil podrobné zdůvodnění pro opětovné přezkoumání důvodů zamítnutí registrace.

### **Zdůvodnění opětovného přezkoumání**

Na základě žádosti ze strany žadatele v době opětovného přezkoumání výbor CHMP svolal Vědeckou poradní skupinu pro diabetes a endokrinologii spolu s dalšími odborníky a vyzval je, aby poskytli své stanovisko týkající se důvodů výboru CHMP pro zamítnutí registrace a aby při tom vzali v úvahu odpověď žadatele. Žadatel společně s důvody pro opětovné přezkoumání předložil návrhy revidovaného souhrnu údajů o přípravku a plánu řízení rizik. Navrhovaný plán řízení rizik byl na žádost výboru CHMP posouzen Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC). Žadatel předložil písemně i při ústním vysvětlení svoje zdůvodnění. Podle něj stanovisko přijaté výborem CHMP nemuselo vzít v úvahu kompletně všechny údaje. Žadatel poskytl také další analýzy na podporu klinické bezpečnosti přípravku Qsiva v navrhované indikaci.

*Žadatel v rámci své žádosti uvedl tyto důvody pro opětovné přezkoumání:*

Žadatel zdůraznil, že přípravek Qsiva je vysoce účinný, pokud jde o dosahování a udržování úbytku hmotnosti u obézních pacientů, a to ve větší míře než jakákoli jiná dosud dostupná farmakologická léčba, s očekávaným zlepšením kardiovaskulárních, metabolických i jiných výsledků i prokázaným zlepšením krevního tlaku, kontroly glykemie, lipidů, kvality života, incidence nově se vyskytujícího diabetu 2. typu a dalších výsledků. S ohledem na obecný bezpečnostní profil žadatel zdůraznil, že přípravek Qsiva je kombinací dvou schválených léčiv s dlouhou historií užívání ve vyšších dávkách i s dobře známými bezpečnostními profily obou složek.

*Žadatel se konkrétně zabýval čtyřmi původními základními důvody výboru CHMP pro zamítnutí registrace:*

1. Kardiovaskulární bezpečnost – Podle žadatele se jediná obava týkající se potenciálního vzestupu kardiovaskulárního rizika objevila na základě malého (o 1,6 tepů za minutu) vzestupu tepové frekvence v závislosti na dávce, který se významně lišil od placeba pouze u vysoké, nikoli střední dávky, přičemž krevní tlak byl při střední i vysoké dávce přípravku Qsiva konzistentně a významně snížen. Výsledky

ohledně různých akceptovaných kombinovaných sledovaných vlastností týkajících se závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků (MACE, *major adverse cardiovascular events*) v rámci programu s přípravkem Qsiva nevykazují nárůst rizika u žádné z těchto sledovaných vlastností ve srovnání s placebem (míra rizik < 1,0). Žadatel dále citoval podpůrné údaje týkající se kardiovaskulární bezpečnosti z publikovaných výsledků klinických studií s jinými sympatomimetickými přípravky v jiných indikacích a z historických údajů získaných u fenterminu.

2. Psychiatrická bezpečnost – Ačkoli u nejvyšší dávky přípravku Qsiva došlo k nárůstu hlášení psychiatrických a kognitivních příznaků, většina těchto příhod byla mírného charakteru, objevila se v počátcích léčby a ustoupila spontánně či po ukončení užívání zkoumaného léčivého přípravku. Hlášená míra nejčastějších nežádoucích účinků souvisejících s CNS byla u střední dávky a placebo podobná. Je důležité, že v programu nedošlo k nárůstu diagnózy závažné deprese (podle dotazníku PHQ-9), neodkladného použití antidepresiv nebo výskytu sebevražd (podle dotazníku C-SSRS).

3. Teratogenní riziko – Topiramát je dáván do souvislosti se zvýšeným rizikem teratogeneze. Je však schválen již po dobu 16 let a v současnosti se v Evropské unii běžně používá k profylaxi migrény a u epilepsie, která vyžaduje léčbu ve vysokých dávkách. Žadatel se otázkou nutnosti účinné antikoncepce a rizika teratogeneze zabýval v souhrnu údajů o přípravku a v plánu řízení rizik, který zahrnuje podrobný kontrolní seznam pro poskytovatele zdravotnické péče i vzdělávací kartu pro pacienty. Žadatel dále uvedl příklad topiramátu jako další důkaz, že riziko může být účinně sníženo prostřednictvím souhrnu údajů o přípravku a plánu řízení rizik.

4. Pravděpodobnost použití mimo schválené indikace – Žadatel navrhl zavedení podrobného souhrnu údajů o přípravku a plánu řízení rizik založeného na nejmodernějších metodách vzdělávání, který bude dále posílen použitím obsáhlého kontrolního seznamu pro lékaře, kteří budou tento přípravek předepisovat, a vzdělávací karty pro pacienty tak, aby byly jednotně a snadně zaveditelné ve všech zemích EU. Navíc bylo s cílem opakovaně vyhodnotit účinnost těchto opatření navrženo, aby byl vytvořen registr pacientů a provedena studie užívání léku.

*Výbor CHMP vzal v úvahu následující:*

Podle názoru výboru CHMP byla uznána nenaplněná léčebná potřeba v souvislosti s léčbou pacientů s obezitou. Bylo prokázáno, že přípravek Qsiva je v rámci snižování tělesné hmotnosti velmi účinný, přičemž průměrný úbytek hmotnosti v prvním roce činí oproti výchozímu stavu přibližně 8 % u střední dávky a 10 % u vysoké dávky. Ve druhém roce nicméně nebyl pozorován žádný další úbytek hmotnosti, ve všech skupinách se v průměru vyskytoval spíše přírůstek hmotnosti. Snižování hmotnosti může být považováno za náhradní parametr prospěšného kardiovaskulárního výsledku a současný pokyn agentury EMA týkající se léčivých přípravků užívaných při kontrole hmotnosti nevyžaduje před schválením prokázání pozitivního účinku na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Přípravky ke snížení hmotnosti s mechanismem působení, který zahrnuje významný vliv na tepovou frekvenci, jako je přípravek Qsiva, nebo na jiné kardiovaskulární parametry nicméně vyžadují další vyloučení škodlivého kardiovaskulárního účinku.

1. Kardiovaskulární bezpečnost – Výbor CHMP měl výhrady týkající se metodiky, a to s ohledem na kvalitu zdroje údajů (míra odstoupení ze studie byla 40 % a míra nezahrnutí do sledování překračovala 10 %) a velikost vzestupu tepové frekvence v závislosti na dávce (protože měření tepové frekvence nebylo sledovanou vlastností klinického programu s přípravkem Qsiva a nebyla zavedena žádná standardizovaná metodika pro přesné měření). Žadatel předložil míru rizik závažných kardiovaskulárních příhod u subjektů léčených přípravkem Qsiva. Ačkoli u těchto subjektů nebyla prokázána žádná zjevně zvýšená frekvence těchto příhod souvisejících s léčbou, údaje mají omezenou hodnotu, protože období sledování trvalo relativně krátce a celkový počet příhod byl malý. Proto zůstává i nadále významnou obavou týkající se programu klinického vývoje přípravku Qsiva chybějící statistická síla, a tedy nedostatečná spolehlivost post hoc analýzy kardiovaskulárních příhod, jelikož při celkovém počtu 1 526 pacientů s nízkým

kardiovaskulárním rizikem léčených po dobu jednoho roku je očekávaná míra výskytu kardiovaskulárních příhod extrémně nízká, a proto má jen malý význam pro posouzení kardiovaskulárního rizika. Podle názoru výboru CHMP zůstává jakýkoli vzestup tepové frekvence s ohledem na kardiovaskulární riziko předmětem obav. Odhady průměrné tepové frekvence výbor CHMP nutně nepovažoval za nejvýznamnější parametr (např. ve srovnání se vzestupem tepové frekvence v nejvyšším percentilu nebo zvýšeným podílem jedinců s nárůstem tepové frekvence o více než 10 tepů za minutu). I nadále zůstávají zásadní obavou výboru CHMP důsledky sympatomimetického mechanismu působení přípravku Qsiva pro kardiovaskulární výsledky při dlouhodobém užívání, jelikož chybí údaje ze studií týkající se dlouhodobých kardiovaskulárních výsledků. Podpůrné informace týkající se bezpečnosti fenterminu získané z literatury, které žadatel poskytl, považoval výbor CHMP za velmi omezené z důvodu řady faktorů, např. předložené studie jsou pouze retrospektivní, kohortové studie, chybí spolehlivá kontrolní skupina atd. Ačkoli množství fenterminu ve vysoké dávce přípravku Qsiva je polovinou množství, které je v současnosti povoleno pro použití ve formě samostatného přípravku v USA a ve Spojeném království, bylo v rámci farmakokinetických studií prokázáno, že přidání topiramátu zvyšuje expozici fenterminu o 40 %. Kardiovaskulární účinky přípravku Qsiva proto nelze odvozovat z údajů pro vyšší dávky fenterminu ve formě samostatného přípravku.

2. Psychiatrická bezpečnost – Deprese, úzkost a kognitivní postižení byly u pacientů léčených přípravkem Qsiva hlášeny častěji než u pacientů léčených placebem. Sběr psychiatrických údajů pomocí screeningových nástrojů, jako jsou dotazníky QPH-9 a C-SSRS, nepovažuje výbor CHMP za dostačující, protože diagnostické nástroje jsou účinnější a byly by zapotřebí ke spolehlivému stanovení klinické významnosti a rozsahu psychiatrických nežádoucích příhod zaznamenaných v souvislosti s přípravkem Qsiva. Míra odstoupení ze studie z důvodu deprese byla u přípravku Qsiva významně vyšší než u placeba. Pečlivé sledování ve studiích tedy mohlo zabránit progresi do závažnějších symptomů. Výbor CHMP zpochybnil prohlášení žadatele, že při použití pravidla 3měsíční přestávky u osob, které nereagují na léčbu, počet jedinců, kteří ze studie odstoupili z důvodu neuropsychiatrických nežádoucích příhod, ve skupině léčené přípravkem Qsiva by nepřevýšil počet takovýchto jedinců ve skupině léčené placebem. Co se týče hlášených případů sebevražedných myšlenek u pacientů léčených přípravkem Qsiva během klinických studií, byla by zapotřebí pravidelná hodnocení. Další obavou je proveditelnost vyloučení pacientů s mírnou depresí z léčby. Celkově výbor CHMP považoval za nutné, aby v místech léčby přípravkem Qsiva byl dostupný psychiatrický expert.

Během postupu opětovného přezkoumání žadatel navrhl další revidovaný souhrn údajů o přípravku, který nezahrnuje nejvyšší dávku přípravku Qsiva spojenou s nejvyšší mírou psychiatrických a kardiovaskulárních nežádoucích příhod. I když výbor CHMP uznal, že toto může zlepšit poměr přínosů a rizik, dospěl k závěru, že navrhované odstranění vysoké dávky ze žádosti dostatečně nezmírňuje jeho obavy s ohledem na psychiatrický a kardiovaskulární bezpečnostní profil (viz body uvedené výše), které přetrvávají v případě nižších dávek. Výbor dále konstatoval, že skutečný počet pacientů léčených doporučenou střední dávkou je omezený.

3. Teratogenní riziko – Výbor CHMP souhlasil s tím, že riziko teratogenního potenciálu přípravku Qsiva může být sníženo zavedením vhodných opatření k minimalizaci rizik, mezi něž patří plán prevence těhotenství, jehož zásady by měly být konzistentní se zásadami odsouhlasenými v rámci EU v roce 2003 pro izotretinoin. Bylo nicméně konstatováno, že zachovat účinnost plánu prevence těhotenství v klinické praxi bude při dlouhodobém používání obtížné.

4. Použití mimo schválené indikace – Výbor CHMP je toho názoru, že u přípravku Qsiva je vysoká pravděpodobnost použití mimo schválené indikace, zvláště u pacientů s některými poruchami příjmu potravy (jako je bulimie, záchvatovité přejídání) i u psychiatrických pacientů, pediatrické populace, dospělých s vysokým kardiovaskulárním rizikem a u starších pacientů. Přetrvává nejistota ohledně toho, zda může být použití mimo schválené indikace úspěšně omezeno opatřeními navrženými žadatelem. Návrh žadatele zachovat omezené předepisování přípravku (na lékaře se zkušeností s léčbou obezity a/nebo přidružených onemocnění), ale přitom odstranit požadavky na omezenou distribuci a výdej přípravku

nadále zůstal předmětem obav výboru CHMP, protože stále může představovat širokou základnu lékařů předepisujících tento přípravek, která není omezena pouze na specialisty. Za důležitý prvek týkající se získávání dlouhodobých údajů o bezpečnosti přípravku Qsiva a o účinnosti opatření k minimalizaci rizik, zvláště co se týče jeho použití mimo schválené indikace, byl považován navrhovaný registr pacientů. Vzhledem k dobrovolnému charakteru registru byla však očekávaná pouze malá účast, a schopnost registru minimalizovat použití mimo schválené indikace proto zůstala nejistá.

Výbor CHMP dále usoudil, že omezení předepisování přípravku na klinická zařízení, ve kterých rozhodnutí o předepsání přípravku může přijmout multidisciplinární klinický tým, který může posoudit jak fyzické, tak duševní zdraví pacientů a vhodnost léčby přípravkem Qsiva, může napomáhat minimalizaci rizik. Výbor však vyjádřil obavy ohledně proveditelnosti této praxe ve všech členských státech EU.

### **Zdůvodnění zamítnutí registrace**

Vzhledem k tomu, že:

1. Dlouhodobá kardiovaskulární bezpečnost přípravku Qsiva nebyla dostatečně prokázána. Obava se týká mechanismu působení fenterminu, protože má sympatomimetické vlastnosti včetně srdeční stimulace a jeho použití je spojeno se zvýšením tepové frekvence. Byl schválen pouze ke krátkodobé léčbě (trvajícím méně než tři měsíce) a jeho dlouhodobá kardiotoxicita není známa. Stávající údaje získané v rámci používání fenterminu jsou velmi omezené a nemohou být extrapolovány ve smyslu závěrů týkajících se bezpečnostního profilu přípravku Qsiva. Navrhované odstranění nejvyšší dávky z použití přípravku Qsiva tyto obavy nezmírňuje. Údaje týkající se kardiovaskulárních výsledků, které jsou v současnosti pro přípravek Qsiva k dispozici, nejsou nadále jednoznačné.

2. Frekvence nežádoucích psychiatrických účinků a jejich následků, zvláště těch souvisejících s topiramátem, není v podmínkách dlouhodobého použití tohoto přípravku v široké populaci známa. Kognitivní účinky takové kombinace během dlouhodobé léčby navíc zůstávají vzhledem k absenci adekvátních studií nejisté.

3. V rámci programu klinických studií byl hlášen poměrně vysoký počet případů těhotenství, což zvyšuje obavy s ohledem na teratogenní rizika tohoto přípravku při použití v méně kontrolovaných podmínkách reálného života.

4. Očekává se, že pravděpodobnost použití tohoto přípravku mimo schválené indikace a mimo populaci, na kterou se vztahuje udávaná indikace, bude vysoká. Přetrvává nejistota ohledně toho, zda mohou aktualizovaná opatření k minimalizaci rizik navržená žadatelem účinně předejít takovému použití mimo schválené indikace.

Výbor CHMP je toho názoru, že podle článku 12 nařízení (ES) č. 726/2004 nebyla řádně či dostatečně prokázána bezpečnost výše uvedeného léčivého přípravku.

Výbor CHMP tudíž doporučil zamítnout udělení rozhodnutí o registraci přípravku Qsiva.