

## **Anhang**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen  
Arzneimittel-Agentur für die Versagung**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Versagung

### Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Qsiva

- Qualitätsaspekte

Die Qualität des Arzneimittels wurde vom CHMP insgesamt als annehmbar betrachtet. Im Hinblick auf die Qualität der Wirkstoffe gab es keine offenstehenden Fragen, jedoch blieben einige weniger bedeutende Fragen zur Qualität des Fertigarzneimittels ungeklärt: es wurde keine Prozessvalidierung für die Chargengröße im vorgeschlagenen Produktionsmaßstab durchgeführt und deshalb wäre als größte Chargengröße die der Chargen im Pilotmaßstab akzeptiert worden. Die Spezifikationen für das Fertigprodukt sollten auf Grundlage der resultierenden Chargendaten überprüft werden und es sollte für jeden Wirkstoff ein zweites Identitätsprüfungsverfahren miteinbezogen werden. Es wären weitere Stabilitätsuntersuchungen an als Bulkware gelagerten PHEN- und TPM-Beads erforderlich gewesen, um einen Beginn der Haltbarkeitsdauer zum Zeitpunkt der Kapselbefüllung zu belegen. Diese Bedenken wurden während des Verfahrens gegenüber dem Antragsteller zum Ausdruck gebracht, jedoch nie ausreichend entkräftet.

- Wirksamkeitsaspekte

Die über einen Zeitraum von 28 und 56 Wochen durchgeführte Behandlung mit Qsiva 7,5/46 mg und 15/92 mg führte zu klinisch relevanten Gewichtsabnahmen, wobei die maximale Wirkung nach ungefähr 36-40 Behandlungswochen erreicht wurde. Das Ausmaß der Gewichtsabnahme war im Vergleich zu bislang zugelassenen gewichtsreduzierenden Mitteln größer. Bei den untersuchten Subgruppen zeigte sich eine ähnliche Wirkung, allerdings lagen nur sehr begrenzte Erkenntnisse zu älteren Personen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor.

- Sicherheitsaspekte

Bekannte Nebenwirkungen von Phentermin sind Palpitationen, Tachykardie, erhöhter Blutdruck, Psychose, ZNS- und gastrointestinale Wirkungen, bekannte Nebenwirkungen von Topiramat sind Parästhesie, Geschmacksveränderungen, Sehstörungen sowie psychiatrische und kognitive Störungen. Viele dieser Nebenwirkungen wurden auch im Zusammenhang mit Qsiva als Fixdosiskombination aus Phentermin und Topiramat in vier zulassungsrelevanten Phase-III-Studien und zwei unterstützenden Phase-II-Studien berichtet. In diesen Studien zeigte sich eine dosisabhängige Steigerung der Inzidenz von Depressionen (3,8 % in der mit der mittleren Dosis behandelten Gruppe vs. 7,7 % in der mit der höchsten Dosis behandelten Gruppe und 3,4 % in der Placebo-Gruppe), Angst (4,8 % vs. 7,9 % und 2,6 % in der Placebogruppe), Insomnie (6,8 % vs. 10,8 % und 5,7 % in der Placebo-Gruppe), Parästhesie (11,8 % vs. 17,3 % und 1,2 % in der Placebogruppe) und kognitiven Störungen (5,0 % vs. 7,6 % und 1,5 % in der Placebogruppe, dabei überwiegend Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Sprachstörungen). Es liegen keine Erkenntnisse zu der Häufigkeit psychiatrischer Nebenwirkungen und deren Folgen oder der kognitiven Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer langfristigen Anwendung dieses Arzneimittels an einer großen Population vor.

Phentermin hat als amphetaminähnlicher Wirkstoff ein bekanntes Abususpotenzial. Topiramat ist als teratogene Substanz bekannt, die kongenitale Fehlbildungen verursacht. Im klinischen Prüfprogramm wurden Schwangerschaften in eher großer Anzahl berichtet, was im Hinblick auf das teratogene Risiko des Arzneimittels bei Anwendung unter weniger kontrollierten, realen Anwendungsbedingungen Bedenken aufwarf. Aufgrund der hemmenden Wirkung von Topiramat auf die renale Carboanhydrase waren Senkungen der Bikarbonatwerte im Serum unter 21 mVal/l in der mit Placebo behandelten Gruppe bei

2,1 %, in der mit mittlerer Dosis behandelten Gruppe bei 6,4 % und in der mit hoher Dosis behandelten Gruppe bei 12,8 % der Patienten zu beobachten und sind daher für die Zielpopulation von Bedeutung.

Da Phentermin sympathomimetische Eigenschaften hat, die eine Herzstimulierung bewirken, und seine Anwendung mit einer Erhöhung der Herzfrequenz assoziiert ist, wirft sein Wirkmechanismus Bedenken auf. In der einjährigen Kohortenstudie war die Häufigkeit der Herzstörungen (überwiegend Palpitationen und erhöhte Herzfrequenz) in den Qsiva-Gruppen höher (4,2 % in der mit mittlerer Dosis behandelten Gruppe und 4,7 % in der mit hoher Dosis behandelten Gruppe) als unter Placebo (1,8 %). Auch die mittlere Veränderung der Herzfrequenz vom Ausgangswert auf den Wert in Woche 108 war in den mit Qsiva behandelten Gruppen größer (1,3 bpm bzw. 1,7 bpm) als in der Placebo-Gruppe (0,4 bpm). Eine Metaanalyse der kardiovaskulären Ereignisse zeigte, dass die untersuchte Population ein niedriges Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufwies. Auch wenn es in den Studien insgesamt keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gab, sind die Folgen einer erhöhten Herzfrequenz für Personen mit anamnestisch bekannter oder bestehender kardiovaskulärer Krankheit unbekannt. Daher war man der Ansicht, dass die derzeit verfügbaren Daten zu den kardiovaskulären Ergebnissen von Qsiva nicht eindeutig waren, und die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit von Qsiva nicht ausreichend belegt wurde.

Nachdem der CHMP am 18. Oktober 2012 die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen verabschiedet hatte, dass Qsiva für die Behandlung von

*Fettleibigkeit, einschließlich Gewichtsabnahme und Erhaltung des reduzierten Gewichts bei Erwachsenen, ergänzend zu kalorienreduzierter Diät und körperlicher Betätigung. Qsiva wird für fettleibige Patienten (BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>) oder fettleibige Patienten (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) mit gewichtsbedingten Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, Typ-2-Diabetes oder Dyslipidämie empfohlen. Qsiva sollte von Ärzten verschrieben werden, die in der Behandlung von Fettleibigkeit und Begleiterkrankungen von Fettleibigkeit erfahren sind.*

nicht genehmigungsfähig ist, da die Sicherheit des oben erwähnten Arzneimittels nicht ausreichend nachgewiesen wurde, legte der Antragsteller ausführliche Begründungen für eine Überprüfung der Gründe vor, die die Versagung bedingt hatten.

### **Begründung für die Überprüfung**

Auf Ersuchen des Antragstellers zum Zeitpunkt der Überprüfung berief der CHMP eine wissenschaftliche Beratungsgruppe für Diabetes und Endokrinologie sowie zusätzliche Sachverständige und bat sie, unter Berücksichtigung der Antworten des Antragstellers, ihre Sicht auf die Versagungsgründe des CHMP darzulegen. Der Antragsteller legte neben den Begründungen für eine Überprüfung eine überarbeitete Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) und Vorschläge zu einem Risikomanagementplan vor. Der vorgeschlagene Risikomanagementplan wurde auf Anfrage des CHMP von dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) geprüft. Der Antragsteller führte schriftlich und im Rahmen einer Anhörung als Gründe auf, dass das verabschiedete CHMP-Gutachten vielleicht nicht alle Daten komplett berücksichtigt hätte, und legte weitere Analysen vor, um die klinische Sicherheit von Qsiva für das vorgeschlagene Anwendungsgebiet zu untermauern.

*Der Antragsteller führte in seinem Antrag folgende Gründe für eine Überprüfung an:*

Der Antragsteller betonte, dass Qsiva im Hinblick auf die Gewichtsabnahme und die Erhaltung des reduzierten Gewichts bei fettleibigen Patienten hochwirksam sei, und zwar in einem größeren Ausmaß als alle anderen bislang zugelassenen medikamentösen Behandlungen und bei einer zu erwartenden Verbesserung von kardiovaskulären, metabolischen und anderen Ergebnissen sowie einer nachgewiesenen Verbesserung im Hinblick auf Blutdruck, Blutzuckerkontrolle, Lipide, Lebensqualität, Inzidenz von neu auftretendem Typ-2-Diabetes und anderen Ergebnissen. Im Hinblick auf das allgemeine Sicherheitsprofil

hob der Antragsteller hervor, dass Qsiva eine Kombination aus zwei zugelassenen Wirkstoffen mit langer Anwendungsgeschichte unter höheren Dosen und bekanntem Sicherheitsprofil ist.

*Der Antragsteller sprach insbesondere die vier Hauptgründe an, die der CHMP anfänglich für die Versagung angeführt hatte:*

1. Kardiovaskuläre Sicherheit – Nach Aussage des Antragstellers beruhen die einzigen Bedenken hinsichtlich einer potenziellen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos auf einer geringen (1,6 bpm) dosisabhängigen Erhöhung der Herzfrequenz, die ausschließlich unter Anwendung der Höchstdosis und nicht unter Anwendung der mittleren Dosis einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo aufwies, während der Blutdruck sowohl mit den mittleren als auch den Höchstdosen von Qsiva konsistent und signifikant gesenkt wurde. Ergebnisse zu verschiedenen anerkannten kombinierten Endpunkten für schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (*major adverse cardiac events*, MACE), zeigten bei keinem dieser Endpunkte ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Placebo auf (Hazard Ratios <1,0). Der Antragsteller führte zudem unterstützende Daten zur kardiovaskulären Sicherheit aus veröffentlichten Ergebnissen klinischer Studien zu anderen sympathomimetischen Stoffen in anderen Anwendungsgebieten sowie historische Daten zu Phentermin an.
2. Psychiatrische Sicherheit – Obwohl im Zusammenhang mit der Höchstdosis von Qsiva vermehrt über psychiatrische und kognitive Symptome berichtet wurde, waren diese Ereignisse überwiegend von geringem Schweregrad. Sie traten in einer frühen Phase der Behandlung auf und klangen entweder spontan oder nach Absetzung des Prüfarzneimittels ab. Bei den meisten Nebenwirkungen, die das zentrale Nervensystem betreffen, waren unter der mittleren Dosis und Placebo ähnliche Berichtszahlen zu verzeichnen. Hervorzuheben ist, dass es im Rahmen des Programms weder im Hinblick auf die Anzahl der Diagnosen von schwerer Depression (gemäß Fragebogen PHQ-9) noch auf neu eingeleiteten Behandlungen mit Antidepressiva oder die Suizidalität (gemäß Fragebogen C-SSRS) zu einem Anstieg kam.
3. Teratogenes Risiko – Topiramate wurde mit einem erhöhten Teratogenitätsrisiko in Zusammenhang gebracht. Es ist allerdings seit 16 Jahren zugelassen und wird derzeit in der EU weitverbreitet zur Vorbeugung von Migräne und zur Behandlung von Epilepsie angewendet, wo die Behandlung höherer Dosen bedarf. Der Antragsteller weist in der SmPC auf die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung und das Teratogenitätsrisiko hin und berücksichtigt dies auch im Risikomanagementplan, der eine Checkliste für Gesundheitsdienstleister und eine Schulungskarte für Patienten umfasste. Darüber hinaus führte der Antragsteller als Beweis dafür, dass dieses Risiko wirksam durch die SmPC und den Risikomanagementplan minimiert werden kann, das Beispiel von Topiramate an.
4. Die Wahrscheinlichkeit einer zulassungsüberschreitenden Anwendung – Der Antragsteller schlug eine robuste SmPC und einen auf modernster Schulung basierenden Risikomanagementplan vor, der, durch den Einsatz einer umfassenden Checkliste für verschreibende Ärzte und eine Patientenschulungskarte unterstützt, in allen EU-Ländern einheitlich und einfach umsetzbar sein sollte. Es wurde zudem vorgeschlagen, ein Patientenregister anzulegen und eine Arzneimittelanwendungsstudie durchzuführen, um die Wirksamkeit dieser Maßnahmen wiederholt zu prüfen.

*Der CHMP gelangte zu folgenden Auffassungen:*

Nach Ansicht des CHMP ist anerkannt, dass der medizinische Bedarf an Behandlungen für Patienten mit Fettleibigkeit ungedeckt ist. Es wurde nachgewiesen, dass Qsiva das Körpergewicht im ersten Jahr, mit einer im Vergleich zu den Ausgangswerten mittleren Gewichtsabnahme um etwa 8 % unter der mittleren Dosis und um etwa 10 % unter der Höchstdosis, sehr wirksam reduziert. Allerdings war im zweiten Jahr keine weitere Gewichtsabnahme zu beobachten, vielmehr zeigte sich in allen Gruppen eine Zunahme des mittleren Gewichts. Die Gewichtsreduktion kann als Surrogatparameter für ein positives kardiovaskuläres Ergebnis angesehen werden, und gemäß der geltenden Leitlinien der EMA zu Arzneimitteln, die zur Gewichtskontrolle angewendet werden, ist der Nachweis einer positiven Wirkung auf die kardiovaskuläre

Morbidität und Mortalität vor der Zulassung nicht erforderlich. Allerdings ist es für gewichtsreduzierende Mittel wie Qsiva, die einen Wirkmechanismus haben, der die Herzfrequenz oder andere kardiovaskuläre Parameter negativ beeinflusst, unter Umständen erforderlich, eine schädliche Auswirkung auf das kardiovaskuläre System weiter auszuschließen.

1. Kardiovaskuläre Sicherheit – Der CHMP hatte methodologische Bedenken im Hinblick auf die Qualität der Datenquelle (mit Abbrecherquoten von über 40 % und einer Rate von über 10 %, die zur Nachbeobachtung nicht zur Verfügung stand [lost-to-follow-up]) und das Ausmaß der dosisabhängigen Steigerung der Herzfrequenz (da die Messung der Herzfrequenz kein Endpunkt des klinischen Prüfplans für Qsiva war und keine standardisierten Methoden für eine präzise Bewertung angewendet wurden). Der Antragsteller legte Hazard Ratios zu schweren kardiovaskulären Ereignissen bei mit Qsiva behandelten Probanden vor. Obwohl diese Daten keine offensichtliche Zunahme der Häufigkeit der Ereignisse in Zusammenhang mit der Behandlung aufzeigten, waren sie aufgrund des relativ kurzen Nachbeobachtungszeitraums und der geringen Gesamtzahl der Ereignisse von begrenztem Wert. Deshalb stellt die mangelnde Teststärke und folglich auch die mangelnde Zuverlässigkeit der im Rahmen des klinischen Entwicklungsplans von Qsiva durchgeführten Post-hoc-Analyse der kardiovaskulären Ereignisse weiterhin ein wesentliches Problem dar, da bei einer Anzahl von insgesamt 1 526 Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risiko, die über ein Jahr behandelt wurden, die Zahl der zu erwartenden kardiovaskulären Ereignisse äußerst niedrig und folglich für die Bewertung des kardiovaskulären Risikos von geringer Bedeutung ist. Nach Ansicht des CHMP kann ein Anstieg der Herzfrequenz im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko immer ein Problem sein. Schätzwerte der mittleren Herzfrequenz gelten nach Ansicht des CHMP nicht unbedingt als wichtigster Parameter (beispielsweise im Vergleich zu einer Steigerung der Herzfrequenz im höchsten Perzentil oder einem erhöhten Anteil an Patienten mit > 10 bpm). Die Auswirkung des sympathomimetischen Wirkmechanismus von Qsiva auf das kardiovaskuläre Ergebnis im Zusammenhang mit einer langfristigen Anwendung bleibt in Ermangelung von Studiendaten zum langfristigen kardiovaskulären Ergebnis für den CHMP weiterhin ein wesentlicher Grund zur Besorgnis. Die vom Antragsteller zur Sicherheit von Phentermin vorgelegten unterstützenden Daten aus der Literatur wurden vom CHMP aufgrund von Faktoren, zu denen unter anderem die Vorlage von ausschließlich retrospektiven Kohortenstudien und das Fehlen einer verlässlichen Kontrollgruppe zählten, als sehr begrenzt betrachtet. Obwohl die in der hohen Dosis von Qsiva enthaltene Menge von Phentermin der Hälfte der derzeit für die Anwendung als Einzelwirkstoff in den Vereinigten Staaten und dem Vereinigten Königreich zugelassenen Menge entspricht, wurde in den PK-Studien nachgewiesen, dass sich die Exposition gegenüber Phentermin durch den Zusatz von Topiramamat um 40 % erhöht. Deshalb können die kardiovaskulären Wirkungen von Qsiva nicht aus Daten zu höheren Dosen von Phentermin als Einzelwirkstoff abgeleitet werden.

2. Psychiatrische Sicherheit – Depression, Angst und kognitive Störungen wurden häufiger bei mit Qsiva behandelten Patienten als unter Placebo berichtet. Die Erhebung von psychiatrischen Daten mithilfe von Untersuchungsinstrumenten wie QPH-9 und C-SSRS wurde vom CHMP als ungeeignet betrachtet, da diagnostische Instrumente leistungsfähiger sind und notwendig gewesen wären, um die klinische Relevanz und das Ausmaß der im Zusammenhang mit Qsiva beobachteten psychiatrischen unerwünschten Ereignisse (UE) verlässlich zu belegen. Die Zahl der durch Depression bedingten Studienabbrüche war unter Qsiva deutlich höher als unter Placebo; die enge Überwachung in den Prüfungen könnte demnach eine Entwicklung von schwerwiegenderen Symptomen verhindert haben. Die Behauptung des Antragstellers, durch Anwendung der Stoppregel für Non-Responder in Monat 3 würde die Zahl der durch psychiatrische UE bedingten Studienabbrüche in der Qsiva-Gruppe die der Placebo-Gruppe nicht überschreiten, wurde vom CHMP infrage gestellt. Im Hinblick auf die berichteten Fälle von Suizidgedanken bei Patienten, die in den klinischen Studien mit Qsiva behandelt wurden, wären regelmäßige Bewertungen erforderlich. Einen weiteren Grund zur Besorgnis stellte die Möglichkeit dar, Patienten mit moderaten Depressionen von der Behandlung auszuschließen. Insgesamt hielt der CHMP es für erforderlich, dass in den Zentren, in denen Behandlungen mit Qsiva durchgeführt werden, psychiatrisches Fachwissen zur Verfügung steht.

Im Rahmen des Überprüfungsverfahrens schlug der Antragsteller eine weiter überarbeitete SmPC vor, in der auf die mit der höchsten Zahl psychiatrischer und kardiovaskulärer unerwünschter Ereignisse verbundene Höchstdosis von Qsiva verzichtet wird. Obwohl der CHMP bestätigte, dass dies das Nutzen-Risiko-Verhältnis verbessern könnte, gelangte er zu dem Schluss, dass die vorgeschlagene Streichung der hohen Dosis aus dem Antrag die Bedenken des CHMP im Hinblick auf das psychiatrische und kardiovaskuläre Sicherheitsprofil (siehe oben angeführte Punkte), das die niedrigeren Dosen weiterhin aufweisen, nicht ausreichend entkräften konnte. Der CHMP stellte zudem fest, dass die tatsächliche Anzahl der mit der empfohlenen mittleren Dosis behandelten Patienten begrenzt war.

3. Teratogenes Risiko – Der CHMP stimmte darin überein, dass das vom teratogenen Potenzial von Qsiva ausgehende Risiko durch die Einführung angemessener Maßnahmen zur Risikominimierung einschließlich eines Schwangerschaftsverhütungsprogramms, dessen Prinzipien mit den im Jahr 2003 in der gesamten EU für Isotretinoin vereinbarten Prinzipien übereinstimmen, gesenkt werden kann. Es wurde allerdings anerkannt, dass es in der klinischen Praxis schwierig sein würde, die Wirksamkeit des Schwangerschaftsverhütungsprogramms bei langfristigen Anwendungen aufrechtzuerhalten.

4. Zulassungsüberschreitende Anwendung – Der CHMP vertritt die Ansicht, dass die Wahrscheinlichkeit einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Qsiva voraussichtlich hoch ist, insbesondere bei Patienten mit verschiedenen Ernährungsstörungen (z. B. Bulimie, Fressattacken) sowie bei psychiatrischen Patienten, Kindern und Jugendlichen, Erwachsenen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und älteren Patienten. Über die Frage, ob eine zulassungsüberschreitende Anwendung ausreichend durch die vom Antragsteller vorgeschlagenen Maßnahmen reduziert werden kann, herrscht weiterhin Ungewissheit. Der Vorschlag des Antragstellers, die eingeschränkte Verschreibung (durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von Fettleibigkeit und/oder Begleiterkrankungen der Fettleibigkeit) beizubehalten, aber den eingeschränkten Vertrieb und die Bedingungen für die Ausgabe aufzuheben, gab dem CHMP weiterhin Anlass zu Bedenken, da die verschreibenden Personen somit nach wie vor nicht unbedingt Fachärzte sein müssen. Das vorgeschlagene Patientenregister wurde als eine entscheidende Komponente für die Erhebung von Daten zur langfristigen Sicherheit von Qsiva und der Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung erachtet, insbesondere im Hinblick auf die zulassungsüberschreitende Anwendung. Da die Eintragung in das Patientenregister auf Freiwilligkeit beruht, wurde die zu erwartende Teilnahme allerdings als gering eingestuft und deshalb bleibt ungewiss, in welchem Ausmaß es die zulassungsüberschreitende Anwendung reduzieren kann.

Der CHMP war außerdem der Auffassung, dass die Einschränkung der Verschreibung auf klinische Einrichtungen, in denen die Entscheidung zur Verschreibung nach Beratung durch ein multidisziplinäres klinisches Team getroffen werden kann, welches sowohl den körperlichen als auch den geistigen Gesundheitszustand und die Angemessenheit einer Behandlung mit Qsiva bewerten kann, zur Minimierung der Risiken beitragen könnte, hatte jedoch Bedenken hinsichtlich der Durchführbarkeit dieser Praxis in allen EU-Mitgliedstaaten.

### **Begründung für die Versagung**

In Erwägung nachstehender Gründe:

1. Die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit von Qsiva wurde nicht ausreichend nachgewiesen. Da Phentermin sympathomimetische Eigenschaften hat, die eine Herzstimulierung bewirken, und seine Anwendung mit einer Erhöhung der Herzfrequenz assoziiert ist, warf sein Wirkmechanismus Bedenken auf. Es ist ausschließlich für kurze Behandlungszeiträume (unter drei Monaten) zugelassen und seine langfristige Kardiotoxizität ist unbekannt. Die zur Anwendung von Phentermin vorliegenden Daten weisen wesentliche Einschränkungen auf und können nicht extrapoliert werden, um hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Qsiva Schlüsse zu ziehen. Diese Bedenken werden durch den Vorschlag, die

Höchstdosis für die Anwendung von Qsiva zu streichen, nicht entkräftet. Die gegenwärtig verfügbaren Daten zu den kardiovaskulären Ergebnissen von Qsiva sind nach wie vor nicht eindeutig.

2. Es liegen insbesondere im Hinblick auf die Topiramate-Komponente keine Erkenntnisse zu der Häufigkeit psychiatrischer Nebenwirkungen und deren Folgen bei einer langfristigen Anwendung dieses Arzneimittels an einer großen Population vor. In Ermangelung geeigneter Studien bleiben zudem die kognitiven Wirkungen einer solchen Kombination bei langfristigen Behandlungen ungewiss.

3. Im klinischen Prüfprogramm wurden Schwangerschaften in einer großen Anzahl berichtet, was im Hinblick auf das teratogene Risiko des Arzneimittels bei Anwendung unter weniger kontrollierten, realen Anwendungsbedingungen Bedenken aufwarf.

4. Die Wahrscheinlichkeit einer zulassungsüberschreitenden Anwendung dieses Arzneimittels außerhalb der durch das beanspruchte Anwendungsgebiet gedeckten Population wird voraussichtlich hoch sein. Es ist weiterhin ungewiss, ob die vom Antragsteller vorgeschlagenen aktualisierten Maßnahmen zur Risikominimierung eine solche zulassungsüberschreitende Anwendung wirksam verhindern können.

Ist der CHMP der Auffassung, dass die Sicherheit des oben erwähnten Arzneimittels gemäß Artikel 12 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 nicht angemessen oder ausreichend nachgewiesen ist.

Der CHMP empfahl daher die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Qsiva.