

Annexe

**Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence
européenne des médicaments**

Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments

Résumé général de l'évaluation scientifique de Qsiva

- Questions de qualité

Le CHMP a jugé la qualité globale du médicament acceptable. Il n'y avait pas de problèmes en suspens concernant la qualité des principes actifs; cependant, des questions mineures n'avaient pas été résolues s'agissant de la qualité du médicament fini: aucune validation de procédé pour la taille des lots proposée à l'échelle de production n'avait été effectuée. Par conséquent, la taille maximale des lots qui aurait été acceptée est celle des lots à l'échelle pilote. La spécification du produit fini était à revoir, sur la base des résultats obtenus pour les données relatives aux lots et une seconde méthode de test d'identification devait être incluse pour chaque substance médicamenteuse. Des études complémentaires de stabilité étaient requises pour les granules de PHEN et les granules de TPM stockés en vrac, afin de justifier le début de durée de conservation fixé au moment du remplissage des gélules. Ces problèmes ont été soulevés en présence du demandeur au cours de la procédure, mais n'ont jamais été traités de manière adéquate.

- Questions d'efficacité

Le traitement par Qsiva 7,5/46 mg et 15/92 mg pendant 28 et 56 semaines a entraîné des réductions cliniquement pertinentes du poids corporel, l'effet maximal étant obtenu après environ 36 à 40 semaines de traitement. L'importance de la perte de poids était supérieure à celle des produits amaigrissants autorisés précédemment. L'effet était similaire chez les sous-populations étudiées, mais l'expérience acquise chez des sujets plus âgés et des patients présentant des problèmes cardiovasculaires était très limitée.

- Questions de sécurité

Les événements indésirables connus associés à l'utilisation de la phentermine sont les suivants: palpitations, tachycardie, augmentation de la tension artérielle, psychose, effets sur le SNC et le système gastro-intestinal; ceux liés à l'utilisation du topiramate comprennent: paresthésie, modifications du goût, troubles oculaires, troubles psychiatriques et cognitifs. Un grand nombre de ces événements indésirables ont également été rapportés avec Qsiva utilisé en association à doses fixes de phentermine et de topiramate dans quatre études pivots de phase III et deux études de soutien de phase II. Il a été observé une augmentation dose-dépendante de l'incidence de la dépression (3,8 % dans le groupe de la dose moyenne, contre 7,7 % dans le groupe de la dose la plus élevée et 3,4 % dans le groupe placebo), de l'anxiété (4,8 % contre 7,9 % respectivement, avec 2,6 % dans le groupe placebo), de l'insomnie (6,8 % contre 10,8 % respectivement, avec 5,7 % dans le groupe placebo), de la paresthésie (11,8 % contre 17,3 % respectivement, avec 1,2 % dans le groupe placebo) et des troubles cognitifs (5,0 % contre 7,6 % respectivement, avec 1,5 % dans le groupe placebo; principalement des troubles de l'attention, de la mémoire et du langage). Dans le contexte de l'utilisation de ce produit à long terme sur une large population, la fréquence des effets indésirables psychiatriques et leurs conséquences, ainsi que les effets cognitifs, sont inconnus.

La phentermine en tant que substance à action similaire à celle de l'amphétamine présente un potentiel bien connu d'utilisation abusive. Le topiramate est connu en tant que substance tératogène, provoquant des malformations congénitales. Des grossesses ont été rapportées en nombre assez élevé dans le programme d'essais cliniques, soulevant des inquiétudes quant au risque tératogène du produit lorsqu'il est utilisé dans un contexte de vie réelle moins contrôlé. En raison de l'effet inhibiteur du topiramate sur l'anhydrase carbonique rénale, des réductions du bicarbonate dans le sérum en dessous de 21 méq/L ont

été observés chez 2,1 %, 6,4 % et 12,8 % des patients, respectivement dans le groupe placebo, le groupe ayant reçu une dose moyenne et le groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Ces réductions suscitent par conséquent des inquiétudes dans la population cible.

Le mécanisme d'action de la phentermine suscitait des inquiétudes car celle-ci présente des propriétés sympathomimétiques induisant une stimulation cardiaque et son utilisation est associée à une augmentation du rythme cardiaque. Dans la cohorte à 1 an, la fréquence des troubles cardiaques (majoritairement des palpitations et une augmentation du rythme cardiaque) était plus élevée dans les groupes Qsiva (4,2 % et 4,7 % respectivement dans les groupes de dose moyenne et élevée) que dans le groupe placebo (1,8 %). La variation moyenne par rapport à la ligne de base à la semaine 108 pour le rythme cardiaque était également plus élevée dans les groupes Qsiva (1,3 bpm et 1,7 bpm respectivement) que dans le groupe placebo (0,4 bpm). Une méta-analyse des événements cardiovasculaires a montré que la population étudiée présentait un risque faible d'événements cardiovasculaires. Bien qu'il n'y eût pas de signal global d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires dans les études, les conséquences d'une accélération du rythme cardiaque chez des sujets avec des antécédents ou des signes présents de maladie cardiovasculaire ne sont pas connues. Par conséquent, les données actuellement disponibles concernant les résultats cardiovasculaires pour Qsiva ont été considérées comme peu concluantes et la sécurité cardiovasculaire à long terme de Qsiva n'a pas été suffisamment établie.

À la suite des conclusions scientifiques du CHMP adoptées le 18 octobre 2012, selon lesquelles Qsiva ne pouvaient pas être autorisé pour le traitement suivant:

Obésité, y compris perte de poids et maintien de la perte de poids chez les adultes, en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique. Qsiva est recommandé pour les patients obèses (IMC \geq 35 kg/m²) ou les patients obèses (IMC \geq 30 kg/m²) présentant des co-morbidités liées au poids, telles que de l'hypertension, un diabète de type 2 ou une dyslipidémie. Qsiva doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'obésité et des co-morbidités liées à l'obésité,

car la sécurité du médicament susmentionné n'avait pas été suffisamment démontrée, le demandeur a présenté des motifs détaillés pour le réexamen des motifs du refus.

Motifs du réexamen

À la demande du demandeur au moment du réexamen, le CHMP a réuni un groupe consultatif scientifique (SAG) sur le diabète et l'endocrinologie, ainsi que d'autres experts, et a invité ces derniers à faire part de leurs points de vue concernant les motifs du refus du CHMP, en tenant compte de la réponse du demandeur. Ce dernier a fourni, avec les motifs de réexamen, des propositions de révision du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et du plan de gestion des risques (PGR). Le PGR proposé a été évalué à la demande du CHMP par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Le demandeur a présenté par écrit et lors d'une explication orale ses motifs selon lesquels l'avis adopté par le CHMP ne prendrait pas en compte l'intégralité des données et a également fourni des analyses complémentaires pour étayer la sécurité clinique de Qsiva dans l'indication proposée.

Le demandeur a présenté dans le dossier qu'il a soumis les motifs de réexamen suivants:

Le demandeur a insisté sur le fait que Qsiva est hautement efficace pour obtenir et maintenir une perte de poids chez les patients obèses, perte de poids plus importante qu'avec tout autre traitement pharmacologique à ce jour, avec une amélioration attendue des conditions cardiovasculaires, métaboliques et d'autres résultats, ainsi que des améliorations démontrées de la tension artérielle, du contrôle glycémique, des lipides, de la qualité de vie, de l'incidence de nouvelles apparitions de diabète de type 2 et d'autres résultats. En ce qui concerne le profil de sécurité général, le demandeur a signalé que Qsiva est une association de deux médicaments approuvés avec de longs historiques d'utilisation à des doses plus élevées et des profils de sécurité bien établis pour les deux composants.

Le demandeur a traité spécifiquement les quatre principaux motifs initiaux de refus du CHMP comme suit.

1. Sécurité cardiovasculaire – Selon le demandeur, la seule inquiétude concernant une possible augmentation du risque CV résulte d'une légère augmentation dose-dépendante du rythme cardiaque (1,6 bpm), qui présentait une différence importante par rapport au placebo uniquement pour la dose la plus élevée (pas pour la dose moyenne), tandis que la tension artérielle était diminuée de façon constante et importante, à la fois avec la dose moyenne et la dose élevée de Qsiva. Les résultats utilisant différents critères composites acceptés d'évaluation des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE, *major adverse cardiovascular events*) dans le programme de Qsiva n'ont montré une augmentation du risque pour aucun de ces critères par rapport au placebo (risques relatifs < 1,0). Le demandeur a par ailleurs fourni des données de sécurité CV de soutien, issues de résultats publiés d'études cliniques menées avec d'autres agents sympathomimétiques dans d'autres indications et de données historiques obtenues avec la phentermine.
2. Sécurité psychiatrique – Malgré une augmentation des symptômes psychiatriques et cognitifs signalés avec la dose la plus élevée de Qsiva, la majorité de ces événements étaient de sévérité légère, sont survenus au début du traitement et ont disparu spontanément ou après l'arrêt du médicament à l'étude. Les taux rapportés pour la plupart des effets indésirables concernant le système nerveux central étaient similaires pour la dose moyenne et le placebo. Fait important, il n'y avait pas d'augmentation des diagnostics de dépression majeure (établis à l'aide du questionnaire sur la santé du patient - 9 ou PHQ-9), de l'utilisation émergente d'antidépresseurs ou de la tendance au suicide (évaluée à l'aide du questionnaire C-SSRS, *Columbia Suicide Severity Rating Scale*) dans le programme.
3. Risque tératogène - Le topiramate est associé à une augmentation du risque de tératogénèse; le topiramate est cependant approuvé depuis 16 ans et est actuellement largement utilisé au sein de l'UE pour la prophylaxie de la migraine et l'épilepsie, qui nécessite un traitement à des doses plus élevées. Le demandeur a traité la question de la nécessité d'une contraception efficace et du risque de tératogénèse dans le RCP et le PGR, qui incluait une liste de vérification détaillée pour le personnel soignant, ainsi qu'une carte d'information destinée au patient. De plus, le demandeur a cité l'exemple du topiramate comme preuve supplémentaire que le risque peut être atténué efficacement grâce au RCP et au PGR.
4. Probabilité d'une utilisation hors indication – Il a été proposé qu'un RCP robuste et un PGR fondé sur une formation de pointe, renforcés encore par l'utilisation d'une liste de vérification exhaustive par les prescripteurs et d'une carte d'information destinée au patient, soient mis en place par le demandeur, afin qu'il soit possible de mettre en œuvre ces derniers de façon uniforme et aisée dans l'ensemble des pays de l'UE. En outre, il a été proposé de créer un registre des patients et de mener une étude sur l'utilisation du médicament, afin d'évaluer à plusieurs reprises l'efficacité de ces mesures.

Le CHMP a pris en compte les points suivants:

Du point de vue du CHMP, un besoin médical non satisfait pour le traitement des patients souffrant d'obésité est reconnu. Qsiva s'est avéré très efficace pour réduire le poids corporel, avec une perte de poids moyenne par rapport à la ligne de base d'environ 8 et 10 % respectivement pour la dose moyenne et la dose élevée, au cours de la première année. Cependant, il n'a été observé aucune perte de poids supplémentaire durant la seconde année, mais plutôt une prise de poids en moyenne dans tous les groupes. Une réduction du poids peut être adoptée comme paramètre de substitution pour un résultat cardiovasculaire (CV) bénéfique et les lignes directrices actuelles de l'EMA pour les médicaments utilisés pour le contrôle du poids ne requièrent pas la démonstration d'un effet positif sur la morbidité et la mortalité CV préalablement à l'approbation. Cependant, les agents amaigrissants dont le mécanisme d'action exerce un effet préjudiciable sur le rythme cardiaque, tels que Qsiva, ou sur d'autres paramètres cardiovasculaires, peuvent nécessiter une exclusion supplémentaire d'un effet CV nocif.

1. Sécurité cardiovasculaire – Le CHMP avait des réserves de nature méthodologique concernant la qualité des sources de données (avec des taux de sortie d'étude d'environ 40 % et un taux de perte de suivi de plus de 10 %) et l'ampleur de l'augmentation dose-dépendante du rythme cardiaque (la mesure du rythme cardiaque ne constituant pas un critère d'évaluation dans le programme clinique de Qsiva et aucune méthodologie standardisée pour une évaluation précise n'ayant été mise en œuvre). Le demandeur a présenté des risques relatifs pour des événements cardiovasculaires majeurs chez les sujets traités par Qsiva. Bien que ces risques n'aient indiqué aucune augmentation évidente de la fréquence des événements lors du traitement, les données sont d'une valeur limitée, car la durée du suivi était relativement courte et le nombre total d'événements était faible. Par conséquent, le manque de puissance, et donc de fiabilité, de l'analyse *post hoc* des événements cardiovasculaires pendant le programme de développement clinique de Qsiva reste un problème majeur, car avec un nombre total de 1 526 patients présentant un faible risque CV, traités pendant un an, le taux attendu d'événements CV est extrêmement faible et donc peu significatif pour l'évaluation du risque CV. Du point de vue du CHMP, toute augmentation du rythme cardiaque peut rester préoccupante en ce qui concerne le risque CV. Le CHMP a considéré que des estimations du rythme cardiaque moyen ne constituaient pas nécessairement le paramètre le plus pertinent (comparé par exemple à l'augmentation du rythme cardiaque au percentile le plus élevé ou à l'augmentation de la proportion de sujets avec une accélération > 10 bpm). La conséquence du mécanisme d'action sympathomimétique de Qsiva pour le résultat CV lors de l'utilisation de longue durée reste un problème de principe pour le CHMP, en l'absence de données d'essais relatives au résultat CV à long terme. Le CHMP a considéré que les informations étayant la sécurité de la phentermine, issues de la littérature et fournies par le demandeur, étaient très limitées, en raison de facteurs tels que la présentation d'études rétrospectives de cohortes uniquement, l'absence de groupe témoin fiable, etc. Bien que la quantité de phentermine présente dans la dose élevée de Qsiva soit égale à la moitié de celle actuellement autorisée pour une utilisation en tant qu'agent unique aux États-Unis et au Royaume-Uni, il a été montré que l'adjonction de topiramate augmente l'exposition à la phentermine de 40 % dans les études pharmacocinétiques. Par conséquent, les effets cardiovasculaires de Qsiva ne peuvent être déduits à partir de données obtenues pour des doses plus élevées de phentermine utilisée comme agent unique.

2. Sécurité psychiatrique – Dépression, anxiété et troubles cognitifs ont été rapportés plus fréquemment chez les patients sous Qsiva que chez ceux sous placebo. La collecte de données psychiatriques à l'aide d'outils de dépistage tels que les questionnaires PHQ-9 et C-SSRS a été jugée inappropriée par le CHMP, car les outils de diagnostic sont plus puissants et seraient requis pour établir de façon fiable l'importance clinique et le degré de gravité des événements indésirables (EI) psychiatriques observés sous Qsiva. Les taux de sortie d'étude en raison d'une dépression sous Qsiva étaient considérablement supérieurs à ceux observés avec le placebo; une surveillance étroite au cours des essais a donc pu stopper la progression vers des symptômes plus graves. Le CHMP a remis en question l'affirmation du demandeur selon laquelle l'application de la règle de l'arrêt après 3 mois chez les non réponders donnerait un nombre de sorties d'étude dues à des EI neuropsychiatriques dans le groupe Qsiva ne dépassant pas celui du groupe placebo. Compte tenu des cas rapportés d'idées suicidaires chez les patients traités par Qsiva pendant les études cliniques, des évaluations régulières seraient nécessaires à cet égard. Un autre problème concernait la faisabilité de l'exclusion des patients souffrant d'une dépression modérée due au traitement. Globalement, le CHMP a considéré que la disponibilité d'une expertise psychiatrique sur les sites de traitement par Qsiva était nécessaire.

Durant la procédure de réexamen, le demandeur a proposé une nouvelle révision du RCP visant à renoncer à la dose la plus élevée de Qsiva, associée au plus fort taux d'événements indésirables psychiatriques et cardiovasculaires. Bien qu'il reconnaisse que cela pourrait améliorer le rapport bénéfice/risque, le CHMP a estimé que la suppression de la dose élevée dans la demande ne suffisait pas à lever les inquiétudes du CHMP en ce qui concerne le profil de sécurité tant psychiatrique que cardiovasculaire (voir les points ci-dessus), qui subsistent pour les doses plus faibles. De plus, le comité a noté que les nombres réels de patients traités par la dose moyenne recommandée étaient limités.

3. Risque tératogène - Le CHMP a convenu que le risque lié au potentiel tératogène de Qsiva pourrait être atténué par l'application de mesures appropriées de minimisation des risques, comprenant un plan de prévention de la grossesse (PPG), dont les principes doivent correspondre à ceux acceptés dans l'ensemble de l'UE pour l'isotrétinoïne en 2003. Cependant, il a été reconnu qu'il sera difficile de maintenir l'efficacité du PPG en pratique clinique pour l'utilisation à long terme.

4. Utilisation hors indication - Le CHMP considère que la probabilité d'une utilisation hors indication de Qsiva est élevée, en particulier chez les patients présentant certains troubles de l'alimentation [par exemple, la boulimie (trouble consistant à absorber de grandes quantités de nourriture)] et chez les patients psychiatriques, les populations pédiatriques, les adultes présentant un risque CV élevé et les patients âgés. Il subsiste une incertitude concernant la question de savoir si l'utilisation hors indication peut être suffisamment atténuée par les mesures proposées par le demandeur. Les propositions de ce dernier de conserver la prescription restreinte (aux médecins expérimentés dans la prise en charge de l'obésité et/ou des co-morbidités liées à l'obésité), mais de supprimer les exigences de distribution et de délivrance restreintes, soulèvent toujours des préoccupations pour le CHMP, car cela représente encore une vaste base de prescripteurs, non limitée à des spécialistes. La proposition d'un registre des patients a été considérée comme un élément clé pour collecter des données sur le long terme, relatives à la sécurité de Qsiva et à l'efficacité des mesures de minimisation des risques, en particulier en ce qui concerne l'utilisation hors indication. Cependant, en raison de la nature volontaire du registre, la participation attendue a été jugée faible et sa capacité de minimiser l'utilisation hors indication restait donc incertaine.

Le CHMP a par ailleurs considéré que le fait de restreindre la prescription aux contextes cliniques, dans lesquels les décisions de prescription peuvent être prises sur la base d'informations données par une équipe clinique pluridisciplinaire, capable d'évaluer l'état tant physique que mental des patients et l'adéquation du traitement par Qsiva, pourrait contribuer à minimiser les risques, mais a émis des réserves quant à la faisabilité de cette pratique dans tous les États membres de l'UE.

Motifs du refus

Considérant ce qui suit:

1. la sécurité cardiovasculaire à long terme de Qsiva n'a pas été suffisamment établie. Le mécanisme d'action de la phentermine suscite des inquiétudes, car celle-ci possède des propriétés sympathomimétiques, notamment de stimulation cardiaque, et son utilisation est associée à une augmentation du rythme cardiaque. Elle n'est approuvée que pour de périodes de traitement à court terme (moins de trois mois) et sa toxicité cardiaque à long terme n'est pas connue. Les données existantes provenant de l'utilisation de la phentermine présentent des limites majeures et ne peuvent être extrapolées à l'égard des conclusions sur le profil de sécurité de Qsiva. La proposition de supprimer la dose la plus élevée d'utilisation de Qsiva ne lève pas les inquiétudes. Les données de résultats cardiovasculaires actuellement disponibles pour Qsiva restent peu concluantes;

2. la fréquence des effets indésirables psychiatriques et leurs conséquences, dues en particulier au composant topiramate, ne sont pas connues dans le contexte de l'utilisation de longue durée de ce produit dans une vaste population. De plus, les effets cognitifs de cette association pendant le traitement de longue durée restent incertains en l'absence d'études appropriées;

3. des grossesses ont été rapportées en nombre assez élevé dans le programme d'essais cliniques, ce qui soulève des inquiétudes concernant le risque tératogène du produit, lorsqu'il est utilisé dans un contexte de vie réelle, moins contrôlé;

4. il est attendu que la probabilité d'une utilisation hors indication de ce produit en dehors de la population couverte par l'indication revendiquée soit élevée. Il subsiste une incertitude concernant la

question de savoir si les mesures actualisées de minimisation des risques, telles que proposées par le demandeur, pourraient prévenir efficacement une telle utilisation hors indication,

le CHMP estime, en application de l'article 12 du règlement (CE) n° 726/2004, que la sécurité du médicament susmentionné n'a pas été démontrée de façon convenable et suffisante.

Par conséquent, le CHMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Qsiva.