

Allegato

Conclusioni scientifiche e motivi per il rifiuto presentato dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche e motivi per il rifiuto presentato dall'Agenzia europea per i medicinali

Riassunto generale della valutazione scientifica di Qsiva

- **Problemi di qualità** Il CHMP ha ritenuto accettabile la qualità complessiva del medicinale. Non ha riscontrato problemi evidenti relativi alla qualità dei principi attivi anche se sono rimasti irrisolti alcuni problemi minori riguardo alla qualità del medicinale finito: non è stata effettuata alcuna validazione del processo per i lotti su scala produttiva della dimensione proposta, per cui la dimensione massima dei lotti che sarebbe accettata è quella dei lotti su scala pilota. Era necessario rivedere la specificazione del prodotto finito in base ai risultati dei dati sui lotti e includere un secondo metodo di analisi dell'identità per ogni sostanza presente nel farmaco. Erano necessari ulteriori studi di stabilità sui granuli di PHEN e sui granuli di TPB conservati sfusi a sostegno dell'inizio del periodo di validità al momento del riempimento della capsula. Questi timori sono stati sollevati con il richiedente durante la procedura ma non sono mai stati adeguatamente trattati.
- **Problemi di efficacia** Il trattamento con Qsiva 7,5/46 mg e 15/92 mg per 28 e 56 settimane ha determinato riduzioni clinicamente rilevanti del peso corporeo, con un effetto massimo dopo circa 36-40 settimane di trattamento. L'entità della perdita di peso era superiore rispetto ai prodotti per la riduzione del peso approvati in precedenza. L'effetto era simile nelle sottopopolazioni esaminate ma l'esperienza su soggetti anziani e pazienti con malattie cardiovascolari era molto limitata.
- **Problemi di sicurezza** Gli eventi avversi noti associati all'uso di fentermina sono palpitazioni, tachicardia, aumento della pressione arteriosa, psicosi, effetti sul SNC e sull'apparato gastrointestinale, mentre gli eventi avversi associati all'uso di topiramato comprendono parestesia, alterazioni del gusto, disturbi oculari, disturbi psichiatrici e cognitivi. Molti di questi eventi avversi sono stati riportati anche con Qsiva, che è un'associazione a dose fissa di fentermina/topiramato, in quattro studi cardine di fase III e in due studi di supporto di fase II. Si è verificato un aumento dipendente dalla dose dell'incidenza di depressione (3,8% nel gruppo trattato con dose intermedia contro 7,7% nel gruppo trattato con dose più elevata; 3,4% nel gruppo placebo), ansia (rispettivamente 4,8% contro 7,9%; 2,6% nel gruppo placebo), insonnia (rispettivamente 6,8% contro 10,8%; 5,7% nel gruppo placebo), parestesia (rispettivamente 11,8% contro 17,3%; 1,2% nel gruppo placebo) e disturbi cognitivi (rispettivamente 5,0% contro 7,6%; 1,5% nel gruppo placebo; principalmente disturbi dell'attenzione, compromissione della memoria e disturbi del linguaggio). In caso di impiego a lungo termine del prodotto in un'ampia popolazione, la frequenza di effetti psichiatrici avversi e delle loro conseguenze, nonché di effetti cognitivi, non è nota.

La fentermina è una sostanza simile all'amfetamina e sono quindi ben noti gli abusi potenziali del farmaco. Il topiramato è noto come sostanza teratogena che causa malformazioni congenite. Sono state riportate numerose gravidanze durante la sperimentazione clinica, che hanno destato timori per quanto riguarda il rischio teratogeno del prodotto usato in un contesto meno controllato quale la vita reale. A causa dell'effetto inibitorio del topiramato sull'anidrasi carbonica renale, sono state osservate riduzioni del bicarbonato sierico al di sotto di 21 mEq/l nel 2,1%, 6,4% e 12,8% dei soggetti rispettivamente trattati con placebo, con dosi intermedie e con dosi elevate del farmaco; tali risultati sono preoccupanti nella popolazione di destinazione.

Il meccanismo d'azione della fentermina destava timori in quanto essa presenta proprietà simpaticomimetiche che inducono la stimolazione cardiaca e il suo uso è associato a un aumento della frequenza cardiaca. Nella coorte trattata per 1 anno, la frequenza di disturbi cardiaci (principalmente palpitazioni e aumento della frequenza cardiaca) era superiore nei gruppi trattati con Qsiva (4,2% e 4,7% rispettivamente nel gruppo trattato con dose intermedia e con dose elevata) rispetto al placebo (1,8%). Anche la variazione media dal basale alla settimana 108 della frequenza cardiaca era superiore nei gruppi

trattati con Qsiva (rispettivamente 1,3 bpm e 1,7 bpm) rispetto al gruppo placebo (0,4 bpm). Una metanalisi degli eventi cardiovascolari ha mostrato che la popolazione studiata era a basso rischio di eventi cardiovascolari. Sebbene negli studi non vi sia stato alcun segnale generale di aumento del rischio di eventi cardiovascolari, le conseguenze dell'aumento della frequenza cardiaca nei soggetti con malattie cardiovascolari pregresse o in corso non sono note. I dati sugli esiti cardiovascolari attualmente disponibili per Qsiva sono stati quindi ritenuti non conclusivi e la sicurezza cardiovascolare a lungo termine di Qsiva non è stata sufficientemente stabilita.

In seguito alle conclusioni scientifiche del CHMP adottate il 18 ottobre 2012, secondo le quali Qsiva non era approvabile per il trattamento dell'

obesità, inclusi perdita di peso e mantenimento della perdita di peso negli adulti, in aggiunta a una dieta a basso tenore calorico e attività fisica. Qsiva è raccomandato per i pazienti obesi (IMC ≥ 35 kg/m²) o per i pazienti obesi (IMC ≥ 30 kg/m²) con comorbidità correlate al peso come ipertensione, diabete di tipo 2 o dislipidemia. Qsiva deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento dell'obesità e delle comorbidità correlate all'obesità

in quanto la sicurezza del medicinale summenzionato non è stata sufficientemente dimostrata, il richiedente ha presentato motivi dettagliati per riesaminare i motivi del rifiuto.

Motivi per il riesame

In seguito alla domanda da parte del richiedente al momento del riesame, il CHMP ha convocato un gruppo consultivo scientifico (SAG) su diabete/endocrinologia con esperti aggiuntivi, invitando gli esperti a fornire la propria opinione sui motivi del rifiuto del CHMP, tenendo conto della risposta del richiedente. Insieme ai motivi per il riesame, il richiedente ha fornito proposte per la revisione del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e del piano di gestione del rischio (RMP). Il RMP proposto è stato valutato su richiesta del CHMP dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC). Il richiedente ha presentato per iscritto e in una spiegazione orale i propri motivi, secondo i quali il parere adottato dal CHMP potrebbe non avere considerato tutti i dati, e ha anche fornito analisi supplementari a supporto della sicurezza clinica di Qsiva nell'indicazione proposta.

Il richiedente ha presentato nella propria richiesta i seguenti motivi per un riesame:

Il richiedente ha enfatizzato l'elevata efficacia di Qsiva nel raggiungere e nel mantenere una perdita di peso nei pazienti obesi, in misura superiore a quella di qualsiasi altro trattamento farmacologico esistente, con un miglioramento previsto degli esiti cardiovascolari, metabolici e di altro tipo, oltre che un miglioramento dimostrato di pressione arteriosa, controllo glicemico, lipidi, qualità della vita, incidenza di diabete di tipo 2 di nuova insorgenza e altri esiti. Per quanto riguarda il profilo generale di sicurezza, il richiedente ha evidenziato che Qsiva è l'associazione di due farmaci approvati con lunghi precedenti di utilizzo a dosi più elevate e profili di sicurezza ben stabiliti per entrambi.

Il richiedente ha trattato specificatamente i quattro motivi principali del rifiuto iniziale da parte del CHMP:

1. Sicurezza cardiovascolare: secondo il richiedente, il timore di un potenziale aumento del rischio CV deriva da un lieve aumento (1,6 bpm) della frequenza cardiaca correlato alla dose, che differisce significativamente dal placebo solo alla dose più alta ma non a quella intermedia, mentre la pressione arteriosa è ridotta in modo significativo e regolare sia dalla dose intermedia che da quella più alta di Qsiva. Gli esiti ottenuti usando diversi endpoint MACE compositi accettati nel programma Qsiva non hanno mostrato alcun aumento del rischio per nessuno di questi endpoint rispetto al placebo (rapporto di rischio <1,0). Il richiedente ha inoltre citato dati a supporto della sicurezza CV derivanti da risultati pubblicati di studi clinici su altri agenti simpaticomimetici in altre indicazioni e da dati storici sulla fentermina.
2. Sicurezza psichiatrica: sebbene vi sia stato un aumento delle segnalazioni di sintomi psichiatrici e cognitivi con la dose più alta di Qsiva, la maggior parte di questi eventi era di gravità lieve, si è verificata

all'inizio del trattamento e si è risolta spontaneamente o con l'interruzione del farmaco in studio. I tassi riportati per i più comuni effetti indesiderati correlati al SNC erano simili tra la dose intermedia e il placebo. È importante notare che nel programma non vi sono stati aumenti delle diagnosi di depressione maggiore (mediante il questionario PHQ-9), uso emergente di antidepressivi o tendenze suicidarie (mediante questionario C-SSRS).

3. Rischio teratogeno: il topiramato è stato associato a un aumento del rischio di teratogenesi; è però approvato da 16 anni ed è attualmente utilizzato diffusamente nell'UE per la profilassi dell'emigrania e per l'epilessia, che richiedono un trattamento ad alte dosi. Il richiedente ha esaminato la necessità di una contraccezione efficace e il rischio di teratogenesi nel RCP e nel RMP, che ha incluso una lista di controllo dettagliata per l'operatore sanitario e una scheda informativa per il paziente. Il richiedente ha inoltre citato l'esempio del topiramato come ulteriore evidenza che tale rischio possa essere efficacemente mitigato dal RCP e dal RMP.

4. Probabilità di uso fuori indicazione: il richiedente ha proposto di redigere un RCP esaustivo e un RMP informativo e all'avanguardia, facili da attuare uniformemente in tutti i Paesi dell'UE e ulteriormente rafforzati dall'uso di una lista di controllo esaustiva per il prescrittore e da una scheda informativa per il paziente. Inoltre, è stata proposta la creazione di un registro dei pazienti e la conduzione di uno studio sull'utilizzo del farmaco al fine di valutare ripetutamente l'efficacia di tali misure.

Il CHMP ha considerato quanto segue:

Secondo il CHMP, nel trattamento di pazienti obesi è riconosciuto un fabbisogno medico insoddisfatto. Qsiva si è dimostrato molto efficace nella riduzione del peso corporeo, con una perdita di peso media nel primo anno rispetto al basale di circa l'8 e il 10% rispettivamente per la dose intermedia e la dose elevata. Nel secondo anno non è però stata osservata alcuna perdita aggiuntiva di peso, anzi, vi è stato un lieve aumento di peso in tutti i gruppi. Si può ipotizzare che la riduzione del peso rappresenti un parametro surrogato di un esito cardiovascolare (CV) positivo; le indicazioni attuali dell'EMA sui medicinali usati per il controllo del peso, inoltre, non richiedono la dimostrazione di un effetto positivo sulla morbilità e mortalità CV prima dell'approvazione. Può essere tuttavia necessario escludere effetti CV nocivi per i prodotti che riducono il peso attraverso un meccanismo d'azione che influenza negativamente la frequenza cardiaca, come Qsiva, o altri parametri cardiovascolari.

1. Sicurezza cardiovascolare: il CHMP nutreva timori metodologici per quanto riguarda la qualità della fonte dei dati (con tassi di abbandono di circa il 40% e perdita al follow-up superiore al 10%) e l'aumento dose-dipendente della frequenza cardiaca (poiché la misurazione della frequenza cardiaca non era un endpoint nel programma clinico di Qsiva e non è stata attuata alcuna metodologia standardizzata per una valutazione accurata). Il richiedente ha presentato rapporti di rischio per i principali eventi cardiovascolari nei soggetti trattati con Qsiva. Sebbene essi non abbiano mostrato alcun aumento evidente della frequenza degli eventi con il trattamento, i dati hanno un valore limitato in quanto la durata del follow-up è stata relativamente breve e il numero totale di eventi era basso. La mancanza di potenza e quindi di affidabilità dell'analisi post-hoc degli eventi cardiovascolari verificatisi durante il programma di sviluppo clinico di Qsiva è ancora preoccupante poiché con un numero totale di 1526 pazienti a basso rischio CV trattati per un anno, il tasso previsto di eventi CV è estremamente ridotto e quindi di scarsa significatività per la valutazione del rischio CV. Secondo il CHMP, qualsiasi aumento della frequenza cardiaca rappresenta un timore per quanto riguarda il rischio CV. Il CHMP ha ritenuto che le stime della frequenza cardiaca media non rappresentino necessariamente il parametro più rilevante (rispetto, ad esempio, all'aumento della frequenza cardiaca nel percentile più alto o all'aumento della percentuale di pazienti con >10 bpm). La conseguenza del meccanismo d'azione simpaticomimetico di Qsiva per gli esiti CV nell'uso a lungo termine resta molto preoccupante per il CHMP in assenza di dati derivanti da sperimentazioni a lungo termine sugli esiti CV. Le informazioni a supporto della sicurezza della fentermina derivate dalla letteratura fornita dal richiedente sono state considerate dal CHMP molto limitate in quanto gli studi presentati erano solo

retrospettivi e di coorte, mancava un gruppo di controllo affidabile, ecc. Sebbene la quantità di fentermina presente nella dose più elevata di Qsiva sia solo la metà di quella attualmente autorizzata per l'uso in monoterapia negli USA e nel Regno Unito, negli studi farmacocinetici è stato osservato che l'aggiunta di topiramato aumenta l'esposizione alla fentermina del 40%. Gli effetti cardiovascolari di Qsiva non possono quindi essere dedotti dai dati su dosi più elevate di fentermina in monoterapia.

2. Sicurezza psichiatrica: depressione, ansia e compromissione cognitiva sono state segnalate più frequentemente in pazienti trattati con Qsiva che con placebo. Secondo il CHMP, la raccolta di dati psichiatrici con strumenti di screening come QPH-9 e C-SSRS era inadeguata in quanto gli strumenti diagnostici sono più potenti e sarebbero necessari per stabilire in modo affidabile la rilevanza clinica e l'estensione degli eventi avversi (EA) psichiatrici osservati con Qsiva. I tassi di abbandono per depressione con Qsiva hanno superato significativamente in numero quelli con placebo; la stretta sorveglianza nelle sperimentazioni potrebbe avere arrestato la progressione verso sintomi più gravi. L'affermazione del richiedente che, applicando la regola dell'interruzione di 3 mesi per i non-responder, il numero di abbandoni dovuti a EA neuropsichiatrici nel gruppo Qsiva non supererebbe quello del gruppo placebo è stata messa in dubbio dal CHMP. Per quanto riguarda i casi riferiti di ideazione suicida in pazienti trattati con Qsiva durante gli studi clinici, sarebbero necessarie valutazioni regolari. Un altro timore era la fattibilità dell'esclusione dal trattamento dei pazienti con depressione moderata. In generale, il CHMP ha ritenuto necessaria la presenza di esperti psichiatrici nei centri in cui viene effettuato il trattamento con Qsiva.

Durante la procedura di riesame, il richiedente ha proposto un RCP ulteriormente rivisto nel quale è stata eliminata la dose più elevata di Qsiva, associata al tasso più elevato di eventi avversi psichiatrici e cardiovascolari. Pur avendo riconosciuto che ciò potrebbe migliorare il rapporto rischi-benefici, il CHMP ha concluso che l'eliminazione proposta della dose più alta dalla richiesta non diminuisce sufficientemente i timori per quanto riguarda il profilo di sicurezza sia psichiatrico che cardiovascolare (vedere i punti precedenti), che sussistono per le dosi inferiori. Inoltre, il comitato ha osservato che il numero attuale di pazienti trattati con la dose intermedia raccomandata era limitato.

3. Rischio teratogeno: il CHMP ha concordato che il rischio dovuto al potenziale teratogeno di Qsiva potrebbe essere mitigato attraverso l'attuazione di appropriate misure di minimizzazione dei rischi, che includono un programma di prevenzione della gravidanza (PPG), i cui principi devono essere coerenti con quelli concordati in tutta l'UE per l'isotretinoina nel 2003. È stato però riconosciuto che sarebbe difficile mantenere a lungo termine nella pratica clinica l'efficacia del PPG.

4. Uso fuori indicazione: il CHMP ritiene che Qsiva presenti un'elevata probabilità di essere utilizzato fuori indicazione, soprattutto nei pazienti con disturbi nutrizionali (ad es. bulimia, disturbo da alimentazione incontrollata) oltre che in pazienti psichiatrici, popolazioni pediatriche, adulti a elevato rischio CV e pazienti anziani. Permane incertezza se l'uso fuori indicazione possa essere sufficientemente mitigato dalle misure proposte dal richiedente. La proposta del richiedente di mantenere una prescrivibilità limitata (ai medici esperti nel trattamento dell'obesità e/o di comorbilità correlate all'obesità) ma di eliminare i requisiti di distribuzione e dispensazione limitata costituisce un timore per il CHMP in quanto potrebbe ancora sussistere un'ampia base di prescrittori non limitati agli specialisti. Il registro dei pazienti proposto è stato considerato un componente fondamentale per raccogliere dati a lungo termine sulla sicurezza di Qsiva e sull'efficacia delle misure di minimizzazione dei rischi, specialmente in relazione all'uso fuori indicazione. A causa della natura volontaria del registro, la partecipazione prevista è stata considerata bassa e quindi la capacità di minimizzare l'uso fuori indicazione è rimasta incerta.

Il CHMP ha quindi considerato che la restrizione della prescrivibilità agli ambienti clinici in cui le decisioni relative alla prescrizione possono essere fornite da un team clinico multidisciplinare che può valutare la salute sia fisica che mentale dei pazienti e l'appropriatezza del trattamento con Qsiva, potrebbe aiutare a minimizzare i rischi ma è preoccupato dalla fattibilità di tale pratica in tutti gli Stati membri dell'UE.

Motivi del rifiuto

Considerato che

1. la sicurezza cardiovascolare a lungo termine di Qsiva non è stata stabilita sufficientemente. Il meccanismo d'azione della fentermina desta timori in quanto il farmaco ha proprietà simpaticomimetiche che inducono la stimolazione cardiaca e il suo uso è associato a un aumento della frequenza cardiaca. Tale uso è approvato solo per brevi periodi di trattamento (meno di tre mesi) e la sua tossicità cardiaca a lungo termine non è nota. I dati esistenti sull'uso della fentermina presentano importanti limitazioni e non possono essere estrapolati per trarre conclusioni sul profilo di sicurezza di Qsiva. L'eliminazione proposta della dose più elevata di Qsiva non riduce i timori. I dati attualmente disponibili sull'esito cardiovascolare di Qsiva restano non conclusivi;
2. la frequenza degli effetti avversi psichiatrici e delle loro conseguenze, in particolare derivanti dal componente topiramato, non è nota nel quadro dell'uso a lungo termine di questo prodotto in una popolazione ampia. Inoltre, gli effetti cognitivi di tale associazione nel trattamento a lungo termine restano incerti in assenza di studi adeguati;
3. sono state riportate numerose gravidanze durante la sperimentazione clinica, che hanno destato timori per quanto riguarda il rischio teratogeno del prodotto usato in un contesto meno controllato quale la vita reale;
4. la probabilità di impiego del prodotto al di fuori della popolazione coperta dall'indicazione ufficiale dovrebbe essere elevata. Permangono incertezze sul fatto che le misure aggiornate di minimizzazione dei rischi proposte dal richiedente possano effettivamente prevenire tale impiego fuori indicazione.

Il CHMP è del parere che, in virtù dell'articolo 12 del regolamento (CE) n. 726/2004, la sicurezza del medicinale summenzionato non sia adeguatamente o sufficientemente dimostrata.

Il CHMP ha quindi raccomandato di non rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio per Qsiva.