

Bijlage

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering opgesteld
door het Europees Geneesmiddelenbureau**

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Qsiva

- Kwaliteitskwesties

Het CHMP achtte de algehele kwaliteit van het geneesmiddel aanvaardbaar. Er was geen sprake van openstaande kwesties over de kwaliteit van de werkzame stoffen, maar met betrekking tot de kwaliteit van het eindproduct waren er nog kleine onopgeloste problemen: er was geen procesvalidatie uitgevoerd voor de voorgestelde partijgrootte op productieschaal. De grootste partijgrootte die zou worden geaccepteerd, is daarom die van de proefschaalpartijen. De specificatie van het eindproduct moest worden herzien op basis van de resultaten van de partijgegevens en voor elke werkzame stof moest een tweede identiteitstestmethode worden opgenomen. Verder stabiliteitsonderzoek naar PHEN-granulaat en TPM-granulaat in bulkopslag was noodzakelijk om een start van de houdbaarheid op het moment van het vullen van de capsules te ondersteunen. Deze bedenkingen werden met de aanvrager tijdens de procedure ter sprake gebracht, maar werden nooit adequaat afgehandeld.

- Werkzaamheidskwesties

Behandeling met Qsiva 7,5/46 mg en 15/92 mg gedurende 28 en 56 weken gaf klinisch relevante verlagingen van lichaamsgewicht, met een maximumeffect na ongeveer 36-40 weken behandeling. De omvang van het gewichtsverlies was groter vergeleken met eerder goedgekeurde gewichtsverlagende middelen. Het effect was vergelijkbaar bij onderzochte deelpopulaties, maar er was zeer beperkte ervaring bij oudere proefpersonen en patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.

- Veiligheidskwesties

Bekende bijwerkingen van het gebruik van fentermine zijn hartkloppingen, tachycardie, verhoogde bloeddruk, psychose en effecten op het centrale zenuwstelsel en het maag-darmstelsel. Bekende bijwerkingen van het gebruik van topiramaat zijn paresthesie, smaakveranderingen, oogaandoeningen en psychiatrische en cognitieve stoornissen. Veel van deze bijwerkingen werden ook gemeld met Qsiva als vaste-dosiscombinatie van fentermine/topiramaat in vier centrale fase III-onderzoeken en twee ondersteunende fase II-onderzoeken. Er was sprake van een dosisafhankelijke toename in de incidentie van depressie (3,8% in de groep met de middelste dosis vs. 7,7% in de groep met de hoogste dosis, en 3,4% in de placebogroep), angst (respectievelijk 4,8% en 7,9%, en 2,6% in de placebogroep), slapeloosheid (respectievelijk 6,8% en 10,8%, en 5,7% in de placebogroep), paresthesie (respectievelijk 11,8% en 17,3%, en 1,2% in de placebogroep) en cognitieve stoornissen (respectievelijk 5,0% en 7,6%, en 1,5% in de placebogroep; voornamelijk aandachtsstoornissen, geheugenstoornis en taalstoornissen). Bij langdurig gebruik van dit geneesmiddel in een grote populatie zijn de frequentie van nadelige psychiatrische effecten en de gevolgen ervan, evenals de cognitieve effecten onbekend.

Fentermine brengt als amfetamineachtige stof een algemeen bekend gevaar voor misbruik mee. Topiramaat staat bekend als teratogene stof die aangeboren afwijkingen veroorzaakt. In het klinische onderzoeksprogramma zijn vrij grote aantallen zwangerschappen gemeld waarbij zorgen zijn gerezen met betrekking tot het teratogene risico van het geneesmiddel bij gebruik in een minder gecontroleerde, levensechte omgeving. Vanwege de remmende werking van topiramaat op nier-koolzuuranhydrase werden verlaagde waarden van serumbicarbonaat waargenomen van minder dan 21 mEq/l in percentages van 2,1%, 6,4% en 12,8% in respectievelijk de groepen met placebo, de middelste en de hoge dosis, wat dus van belang is voor de doelpopulatie.

Het werkingsmechanisme van fentermine was een punt van zorg aangezien het sympathicomimetische eigenschappen heeft die hartstimulatie induceren en het gebruik ervan gepaard gaat met een verhoging van de hartslag. In de cohort van 1 jaar was de frequentie van hartstoornissen (voornamelijk hartkloppingen en verhoogde hartslag) hoger in de Qsiva-groepen (respectievelijk 4,2% en 4,7% in de groepen met de middelste en de hoge dosis) vergeleken met placebo (1,8%). De gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline tot week 108 in hartslag was ook hoger in de Qsiva-groepen (respectievelijk 1,3 bpm en 1,7 bpm) dan in de placebogroep (0,4 bpm). Uit een meta-analyse van cardiovasculaire voorvallen bleek dat de onderzochte populatie een laag risico op cardiovasculaire voorvallen liep. Hoewel uit de onderzoeken geen algemeen signaal voor een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen naar voren kwam, zijn de consequenties van een verhoogde hartslag bij personen met een voorgeschiedenis van of met een huidige cardiovasculaire aandoening onbekend. Daarom werden de op dit moment beschikbare gegevens van cardiovasculaire uitkomsten voor Qsiva als niet-uitsluitend beschouwd en is de cardiovasculaire langetermijnveiligheid van Qsiva niet voldoende vastgesteld.

Na de op 18 oktober 2012 uitgebrachte wetenschappelijke conclusies van het CHMP dat Qsiva niet kon worden goedgekeurd voor de behandeling van

"obesitas, omvattende gewichtsverlies en handhaving van gewichtsverlies bij volwassenen, als aanvulling op een caloriearm dieet en lichaamsbeweging. Qsiva wordt aanbevolen voor patiënten met obesitas (BMI ≥ 35 kg/m²) of patiënten met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²) met gewichtsgelateerde comorbiditeiten zoals hoge bloeddruk, type 2-diabetes of dislipidemie. Qsiva dient te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van obesitas en obesitasgerelateerde comorbiditeiten."

aangezien de veiligheid van het bovengenoemde geneesmiddel niet voldoende was aangetoond, diende de aanvrager gedetailleerde redenen in voor een heronderzoek van de redenen voor weigering.

Redenen voor heronderzoek

Op verzoek van de aanvrager op het ogenblik van het heronderzoek riep het CHMP de Wetenschappelijke Adviesgroep inzake Diabetes/Endocrinologie met aanvullende deskundigen bijeen en nodigde het de deskundigen uit blijk te geven van hun standpunten over de redenen voor weigering van het CHMP, rekening houdend met het antwoord van de aanvrager. De aanvrager verstreekte samen met de redenen voor heronderzoek een herziene samenvatting van de productkenmerken (SPC) en voorstellen voor een risicobeheersplan (RMP). Het voorgestelde RMP werd op verzoek van het CHMP beoordeeld door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC). De aanvrager verstreekte schriftelijk en in een mondelinge toelichting zijn redenen waarom in het uitgebrachte advies van het CHMP de gegevens mogelijk niet volledig in aanmerking zijn genomen, en verstreekte bovendien verdere analyses ter ondersteuning van de klinische veiligheid van Qsiva in de voorgestelde indicatie.

De aanvrager legde bij zijn indiening de volgende redenen voor heronderzoek over:

De aanvrager benadrukte dat Qsiva uiterst effectief is wat betreft het tot stand brengen en handhaven van gewichtsverlies bij patiënten met obesitas, waarbij het effect ervan die van enige andere farmacologische behandeling tot op heden ruimschoots overtreft met verwachte verbetering van cardiovasculaire, metabole en andere uitkomsten, en ook aangetoonde verbeteringen in bloeddruk, glykemische controle, lipiden, kwaliteit van leven, incidentie van nieuw ontstane type 2-diabetes en andere uitkomsten. Met betrekking tot het algemene veiligheidsprofiel wees de aanvrager erop dat Qsiva een combinatie is van twee goedgekeurde geneesmiddelen met een lange gebruiksgeschiedenis bij hogere doses en goed onderbouwde veiligheidsprofielen van beide bestanddelen.

De aanvrager ging specifiek in op de vier aanvankelijke hoofdredenen voor weigering van het CHMP:

1. Cardiovasculaire veiligheid – Volgens de aanvrager komt het enige punt van zorg over een potentiële verhoging van het cardiovasculaire risico voort uit een kleine (1,6 bpm) dosisgerelateerde verhoging van de hartslag die significant verschilde van placebo en zich slechts voordeed met de hoogste dosis maar niet met de middelste dosis, terwijl de bloeddruk consistent en significant werd verlaagd door zowel de middelste als de hoogste dosis Qsiva. Uit de uitkomsten met verscheidene aanvaarde samengestelde MACE-eindpunten in het Qsiva-programma bleek geen verhoogd risico voor een van deze eindpunten vergeleken met placebo (risicoratio's < 1,0). De aanvrager citeerde voorts ondersteunende cardiovasculaire veiligheidsgegevens afkomstig van gepubliceerde resultaten van klinische onderzoeken met andere sympathicomimetische middelen in andere indicaties en van historische gegevens met fentermine.

2. Psychiatrische veiligheid – Hoewel er sprake was van een verhoogd aantal meldingen van psychiatrische en cognitieve symptomen met de hoogste dosis Qsiva, waren deze voorvallen voornamelijk van lichte aard, traden ze vroeg in de behandeling op en verdwenen ze spontaan of bij staking van het onderzoeksgeneesmiddel. De gemelde percentages voor de meeste CZS-gerelateerde bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen de middelste dosis en placebo. Bovendien was er geen toename wat betreft het aantal diagnoses van ernstige depressie (volgens de PHQ-9-vragenlijst), opkomend gebruik van antidepressiva of suïcidaliteit (volgens de C-SSRS-vragenlijst) in het programma.

3. Teratogeen risico – Topiramaat is in verband gebracht met een verhoogd risico op teratogenese; topiramaat is echter al 16 jaar toegelaten en wordt momenteel in de EU wijdverbreid gebruikt voor profylaxe van migraine en epilepsie, waarvoor met hogere doses moet worden behandeld. De aanvrager besprak de noodzaak van effectieve anticonceptie en het risico op teratogenese in de SPC en het RMP en gaf daarbij een gedetailleerde checklist voor de zorgverlener en een voorlichtingskaartje voor de patiënt. Bovendien noemde de aanvrager het voorbeeld van topiramaat als nader bewijs dat dit risico effectief kan worden verlaagd via de SPC en het RMP.

4. De waarschijnlijkheid van receptvrij gebruik – Voorgesteld werd dat de aanvrager een robuuste SPC en een hoogwaardig voorlichtend RMP zou opzetten, met ter verdere versterking een uitgebreide checklist voor de voorschrijver en een voorlichtingskaartje voor de patiënt, die uniform en gemakkelijk implementeerbaar moesten zijn in alle EU-landen. Daarnaast werd voorgesteld een patiëntenregister op te zetten en een geneesmiddelengebruikonderzoek uit te voeren voor regelmatige beoordeling van de effectiviteit van de maatregelen.

Het CHMP oordeelde het volgende:

Naar de mening van het CHMP wordt een onvervulde medische behoefte bij de behandeling van patiënten met obesitas erkend. Qsiva is zeer effectief gebleken bij het verlagen van lichaamsgewicht, met een gemiddeld gewichtsverlies ten opzichte van de baseline van ongeveer 8 en 10% voor respectievelijk de middelste en de hoge dosis in het eerste jaar. In het tweede jaar werd echter geen aanvullend gewichtsverlies gezien, maar een gewichtstoename in alle groepen. Afname van het gewicht kan worden genomen als surrogaatparameter voor een gunstige cardiovasculaire uitkomst en de huidige EMA-richtlijnen voor geneesmiddelen voor gebruik bij gewichtsbeheersing vereisen geen bewijs voor een positief effect op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit vóór de goedkeuring. Bij gewichtsverlagende middelen met een werkingsmechanisme die de hartslag of andere cardiovasculaire parameters negatief beïnvloeden zoals Qsiva, kan echter uitsluiting van een schadelijk cardiovasculair effect vereist zijn.

1. Cardiovasculaire veiligheid – Het CHMP had methodologische bedenkingen met betrekking tot de kwaliteit van de gegevensbron (met terugtrekkingspercentages van ongeveer 40% en een percentage van meer dan 10% dat niet meer bereikbaar was voor follow-up) en de grootte van de dosisafhankelijke verhoging van de hartslag (aangezien de hartslag geen eindpunt was in het klinische programma met Qsiva en er geen gestandaardiseerde methodologie voor nauwkeurige beoordeling was ingevoerd). De aanvrager legde risicoratio's over voor ernstige cardiovasculaire voorvallen bij met Qsiva behandelde

proefpersonen. Hoewel hieruit geen duidelijk verhoogde frequentie van voorvallen bij behandeling bleek, zijn de gegevens van beperkte waarde aangezien de follow-up relatief kortdurend was en het totaal aantal voorvallen gering. De tekortkomende kracht en derhalve de betrouwbaarheid van de post-hocanalyse van cardiovasculaire voorvallen tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma met Qsiva blijft daarom een belangrijke bedenking, aangezien met een totaal aantal van 1 526 één jaar lang behandelde patiënten met een laag cardiovasculair risico het verwachte percentage van cardiovasculaire voorvallen uiterst laag is en dus van weinig betekenis voor de beoordeling van het cardiovasculaire risico. Naar de mening van het CHMP kan elke verhoging van de hartslag een punt van zorg blijven met betrekking tot het cardiovasculaire risico. Het CHMP achtte schattingen van de gemiddelde hartslag niet noodzakelijkerwijs de meest relevante parameter (vergeleken met bijv. verhoging van de hartslag in het hoogste percentiel of een verhoogd percentage proefpersonen met > 10 bpm). Het gevolg van het sympathicomimetische werkingsmechanisme van Qsiva voor de cardiovasculaire uitkomst bij langdurig gebruik blijft een belangrijke bedenking voor het CHMP bij het ontbreken van cardiovasculaire uitkomsten van langetermijnonderzoek. De door de aanvrager verstrekte ondersteunende informatie over de veiligheid van fentermine uit de literatuur werd door het CHMP als zeer beperkt beschouwd vanwege factoren zoals alleen retrospectief, ingediende cohortonderzoeken, ontbreken van een betrouwbare controlegroep enz. Hoewel de hoge dosis Qsiva de helft van de hoeveelheid fentermine bevat die momenteel is goedgekeurd voor gebruik als op zichzelf staand middel in de VS en het Verenigd Koninkrijk, bleek de toevoeging van topiramaat de blootstelling aan fentermine met 40% te verhogen in de PK-onderzoeken. De cardiovasculaire effecten van Qsiva kunnen daarom niet worden afgeleid uit gegevens voor hogere doses fentermine als op zichzelf staand middel.

2. Psychiatrische veiligheid – Depressie, angst en cognitieve stoornis werden vaker gemeld bij patiënten die werden behandeld met Qsiva dan bij patiënten die placebo kregen. Het CHMP constateerde dat de verzameling van psychiatrische gegevens met screeninginstrumenten zoals QPH-9 en C-SSRS inadequaat was aangezien diagnostische instrumenten krachtiger zijn en nodig zouden zijn voor een betrouwbare vaststelling van de klinische relevantie en omvang van de psychiatrische bijwerkingen die met Qsiva werden gezien. De terugtrekkingspercentages voor depressie met Qsiva waren significant groter dan die met placebo; nauwlettend toezicht in proeven hebben dus mogelijk de ontwikkeling tot ernstigere symptomen gestopt. Het CHMP zette vraagtekens bij de claim van de aanvrager dat door toepassing van de driemaanden-stopregel voor niet-respondenten het aantal terugtrekkingen vanwege neuropsychiatrische bijwerkingen in de Qsiva-groep niet groter zou zijn dan die in de placebogroep. Met betrekking tot de gemelde gevallen van zelfmoordgedachten bij patiënten die tijdens de klinische onderzoeken met Qsiva werden behandeld, zouden regelmatige beoordelingen op dit punt nodig zijn. Een andere bedenking was de mogelijkheid tot uitsluiting van patiënten met matige depressie van de behandeling. Over het geheel genomen achtte het CHMP het noodzakelijk dat in de centra waar behandeling met Qsiva plaatsvindt psychiatrische deskundigheid beschikbaar is.

Tijdens de heronderzoeksprocedure deed de aanvrager het voorstel tot een verder herziene SPC waarin wordt afgezien van de hoogste dosis Qsiva, die gepaard gaat met het hoogste percentage psychiatrische en cardiovasculaire bijwerkingen. Terwijl het CHMP erkende dat dit de baten-risicoverhouding kon verbeteren, concludeerde het dat de voorgestelde verwijdering van de hoge dosis uit de aanvraag zijn bedenkingen niet voldoende verminderde met betrekking tot het psychiatrische en cardiovasculaire veiligheidsprofiel (zie bovenstaande punten) dat blijft bestaan voor de lagere doses. Daarnaast merkte het Comité op dat de feitelijke aantallen patiënten die werden behandeld met de aanbevolen middelste dosis beperkt waren.

3. Teratogeen risico – Het CHMP besloot dat het risico van het teratogene potentieel van Qsiva kan worden verlaagd door de invoering van passende risicobeperkende maatregelen, die bestaan uit een zwangerschapspreventieplan waarvan de principes consistent dienen te zijn met wat in 2003 in de EU

overeengekomen is voor isotretinoïne. Erkend werd echter dat het moeilijk zal zijn de effectiviteit van het zwangerschapspreventieplan in de klinische praktijk te handhaven bij langdurig gebruik.

4. Receptvrij gebruik – Het CHMP is van oordeel dat de kans dat Qsiva receptvrij gebruikt gaat worden naar verwachting groot is, met name bij patiënten met bepaalde voedingsstoornissen (bijv. boulimie, eetbuienstoornis) en ook bij psychiatrische patiënten, pediatrie patiënten, volwassenen met een hoog cardiovasculair risico en oudere patiënten. Het blijft onzeker of receptvrij gebruik voldoende kan worden beperkt met de door de aanvrager voorgestelde maatregelen. Het voorstel van de aanvrager om vast te houden aan beperkt voorschrijven (door artsen met ervaring in de behandeling van obesitas en/of obesitasgerelateerde comorbiditeiten) maar eisen inzake beperkte distributie en verstrekking te verwijderen, bleef voor het CHMP een punt van zorg aangezien dit toch nog betekent dat op brede wijze wordt voorgeschreven en er geen beperking geldt tot specialisten. Het voorgestelde patiëntenregister werd beschouwd als een belangrijk element om langetermijngegevens te verzamelen over de veiligheid van Qsiva en over de effectiviteit van risicobeperkende maatregelen, in het bijzonder met betrekking tot receptvrij gebruik. Vanwege de vrijwillige aard van het register werd de verwachte deelname echter laag geacht en daarom bleef het onzeker in welke mate het register in staat is het receptvrije gebruik te minimaliseren.

Het CHMP was voorts van oordeel dat het beperken van het voorschrijven tot klinische omgevingen waar voorschrijfbeslissingen kunnen worden genomen op basis van inlichtingen van een multidisciplinair klinisch team dat zowel de lichamelijke en geestelijke gezondheid van de patiënten als de geschiktheid van behandeling met Qsiva kan beoordelen, kan bijdragen aan de minimalisatie van de risico's, maar had bedenkingen over de praktische haalbaarheid ervan in alle EU-lidstaten.

Redenen voor weigering

Overwegende dat,

1. de cardiovasculaire langetermijnveiligheid van Qsiva niet voldoende is vastgesteld. Het werkingsmechanisme van fentermine is een punt van zorg aangezien het sympathicomimetische eigenschappen heeft die hartstimulatie induceren en het gebruik ervan gepaard gaat met een verhoging van de hartslag. Het middel is alleen goedgekeurd voor kortdurende behandelingen (minder dan drie maanden) en de cardiotoxiciteit op lange termijn ervan is onbekend. De bestaande gegevens over het gebruik van fentermine hebben grote beperkingen en kunnen niet worden geëxtrapoleerd met het oog op conclusies over het veiligheidsprofiel van Qsiva. Het voorstel om de hoogste dosis voor het gebruik van Qsiva te schrappen vermindert de bedenkingen niet. De op dit moment beschikbare cardiovasculaire-gegevens voor Qsiva blijven niet overtuigend;
2. de frequentie van nadelige psychiatrische effecten en de gevolgen ervan, in het bijzonder als gevolg van het topiramaatbestanddeel, onbekend is bij langdurig gebruik van dit geneesmiddel in een grote populatie. Bovendien blijven de cognitieve effecten van een dergelijke combinatie tijdens langdurige behandeling onzeker bij het ontbreken van adequate onderzoeken;
3. in het klinische onderzoeksprogramma vrij grote aantallen zwangerschappen zijn gemeld waarbij zorgen zijn gerezen met betrekking tot het teratogene risico van het geneesmiddel bij gebruik in een minder gecontroleerde levenswijze omgeving;
4. de kans dat dit geneesmiddel receptvrij gebruikt gaat worden buiten de populatie die onder de geclaimde indicatie valt, naar verwachting groot is. Het blijft onzeker of de bijgewerkte risicobeperkende maatregelen zoals voorgesteld door de aanvrager dergelijk receptvrij gebruik op effectieve wijze zouden kunnen voorkomen,

is het CHMP van mening dat uit hoofde van artikel 12 van Verordening (EG) nr. 726/2004 de veiligheid van het bovengenoemde geneesmiddel niet goed of voldoende wordt aangetoond, en heeft het CHMP daarom geadviseerd geen vergunning voor het in de handel brengen van Qsiva te verlenen.