

## **Anexă**

**Concluzii științifice și motive pentru refuz prezentate de Agenția Europeană  
pentru Medicamente**

## Concluzii științifice și motive pentru refuz prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

### Rezumat general al evaluării științifice pentru Qsiva

- Aspecte de calitate

CHMP a considerat calitatea globală a medicamentului ca fiind acceptabilă. Nu au existat probleme nerezolvate privind calitatea substanțelor active; totuși, o serie de probleme minore privind calitatea medicamentului finit au rămas nerezolvate: nu a fost efectuată o validare a procesului pentru dimensiunea lotului industrial propus; prin urmare, cea mai mare dimensiune a unui lot care ar fi fost acceptată era cea loturilor pilot. Specificația produsului finit urma să fie revizuită pe baza rezultatelor din datele lotului, iar o a doua metodă de verificare a identității urma să fie inclusă pentru fiecare substanță activă. Pentru a susține o dată de început a termenului de valabilitate la momentul umplerii capsulei, erau necesare studii suplimentare de stabilitate privind granulele de fentermină și granulele de topiramat stocate în vrac. Aceste motive de îngrijorare au fost semnalate solicitantului în cursul procedurii, dar nu au fost abordate niciodată în mod corespunzător.

- Aspecte de eficacitate

Tratamentul cu Qsiva 7,5/46 mg și 15/92 mg timp de 28 și 56 de săptămâni a avut ca rezultat reduceri relevante din punct de vedere clinic ale greutatei corporale, cu un efect maxim după aproximativ 36-40 de săptămâni de tratament. Pierderea în greutate a fost mai importantă în comparație cu agenții de slăbire aprobați anterior. Efectul a fost similar la subgrupele de pacienți examinate, dar experiența la pacienții mai în vârstă și la pacienții cu boală cardiovasculară a fost foarte limitată.

- Aspecte de siguranță

Evenimentele adverse cunoscute asociate cu utilizarea fenterminei sunt palpitații, tahicardie, creșterea tensiunii arteriale, psihoză, efecte asupra SNC și efecte gastrointestinale, iar efectele cunoscute asociate cu utilizarea topiramatului sunt parestezie, alterarea gustului, tulburări oculare, tulburări psihice și cognitive. Multe dintre aceste evenimente adverse au fost raportate și cu Qsiva sub formă de combinație cu doză fixă de fentermină/topiramat în patru studii pivot de faza III și în două studii de susținere de faza II. A existat o creștere dependentă de doză a incidenței depresiei (3,8% în grupul cu doza medie față de 7,7% în grupul cu doza cea mai mare și de 3,4% în grupul placebo), anxietății (4,8% față de 7,9% și, respectiv, 2,6% în grupul placebo), insomniei (6,8% față de 10,8% și, respectiv, 5,7% în grupul placebo), paresteziei (11,8% față de 17,3% și, respectiv, 1,2% în grupul placebo) și tulburărilor cognitive (5,0% față de 7,6% și, respectiv, 1,5% în grupul placebo; în special perturbări ale atenției, tulburări de memorie și tulburări de vorbire). În cazul utilizării acestui produs pe termen lung la un număr mare de pacienți, nu sunt cunoscute frecvența efectelor adverse psihice, consecințele acestora și nici efectele cognitive.

Fentermina, ca substanță asemănătoare amfetaminei, are un potențial bine cunoscut de a induce abuzul de medicament. Topiramatul este cunoscut ca substanță teratogenă care provoacă malformații congenitale. În programul de studii clinice au fost raportate sarcini în număr destul de mare care au ridicat motive de îngrijorare cu privire la riscul teratogen al produsului atunci când este utilizat în condiții reale cu un control mai redus. Din cauza efectului inhibitor al topiramatului asupra anhidrazei carbonice renale, reducerea bicarbonatului seric sub 21 mEq/L a fost observată la 2,1%, 6,4% și 12,8% în grupurile placebo, cu doză medie și cu doză mare, și, prin urmare, reprezintă motive de îngrijorare la populația țintă.

Mecanismul de acțiune al fenterminei a reprezentat un motiv de îngrijorare deoarece aceasta are proprietăți simpatomimetice care induc stimularea cardiacă, iar utilizarea sa este asociată cu o creștere a frecvenței cardiace. În studiul de cohortă care a durat un an, frecvența afecțiunilor cardiace (în general palpitații și frecvență cardiacă crescută) a fost mai mare în grupurile tratate cu Qsiva (4,2% și 4,7% în

grupul cu doză medie și, respectiv, în grupul cu doză mare) în comparație cu placebo (1,8%). Modificarea medie a frecvenței cardiace de la momentul inițial până în săptămâna 108 a fost, de asemenea, mai mare la grupurile tratate cu Qsiva (1,3 bpm și, respectiv, 1,7 bpm) față de grupul placebo (0,4 bpm). O metaanaliză a evenimentelor cardiovasculare a indicat un risc scăzut de evenimente cardiovasculare pentru populația studiată. Chiar dacă, în studii, nu a existat niciun semnal de ordin general al unui risc crescut de evenimente cardiovasculare, consecințele frecvenței cardiace crescute la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară sau care prezintă boală cardiovasculară nu sunt cunoscute. Prin urmare, datele privind rezultatele cardiovasculare disponibile în prezent pentru Qsiva au fost considerate neconcludente, iar siguranța cardiovasculară pe termen lung asociată cu Qsiva nu a fost suficient stabilită.

În urma concluziilor științifice adoptate de CHMP la 18 octombrie 2012 conform cărora Qsiva nu a putut fi aprobat pentru următorul tratament:

*Obezitate, inclusiv pierderea în greutate și menținerea pierderii în greutate la adulți, ca adjuvant al unui regim hipocaloric și al activității fizice. Qsiva este recomandat pentru pacienții obezi (IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) sau pentru pacienții obezi (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) care prezintă comorbidități asociate cu greutatea, cum ar fi hipertensiune, diabet de tip 2 sau dislipidemie. Qsiva trebuie prescris de medici cu experiență în gestionarea terapeutică a obezității și a comorbidităților asociate obezității.*

deoarece siguranța medicamentului menționat anterior nu a fost suficient demonstrată, solicitantul a prezentat motive detaliate pentru reexaminarea motivelor refuzului.

#### **Motive pentru reexaminare**

În urma unei cereri a solicitantului de la momentul reexaminării, CHMP a convocat un Grup științific consultativ (GSC) în domeniul diabetului și endocrinologiei, împreună cu mai mulți experți, invitând experții să își prezinte opiniile cu privire la motivele refuzului CHMP, ținând cont de răspunsul solicitantului. Solicitantul a prezentat împreună cu motivele pentru reexaminare Rezumatul revizuit al caracteristicilor produsului (RCP) și propuneri pentru un plan de gestionare a riscurilor. La cererea CHMP, planul de gestionare a riscurilor propus a fost evaluat de Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență. Solicitantul a prezentat, în scris și în cursul unei explicații verbale, motivele pentru care considera că avizul CHMP adoptat nu ar fi ținut cont de date în totalitate și, de asemenea, a prezentat analize suplimentare în susținerea siguranței clinice a Qsiva în indicația propusă.

*În prezentările sale, solicitantul a oferit următoarele motive pentru reexaminare:*

Solicitantul a accentuat faptul că Qsiva se dovedește foarte eficace în obținerea și menținerea pierderii în greutate la pacienții obezi, cu o valoare mai mare decât cea a oricărui alt tratament farmacologic existent, cu ameliorări preconizate la nivel cardiovascular, metabolic și ale altor rezultate, precum și ameliorări demonstrate ale tensiunii arteriale, controlului glicemiei, lipidelor, calității vieții, incidenței diabetului de tip 2 nou apărut și ale altor rezultate. În ceea ce privește profilul general de siguranță, solicitantul a evidențiat faptul că Qsiva este o combinație de două substanțe aprobate, cu tradiție îndelungată de utilizare în doze mai mari și cu profiluri de siguranță bine stabilite ale ambelor componente.

*Solicitantul a abordat în mod specific cele patru motive inițiale principale de refuz ale CHMP:*

1. Siguranța cardiovasculară – potrivit solicitantului, singurul motiv de îngrijorare cu privire la o creștere potențială a riscului cardiovascular provine de la o ușoară creștere (1,6 bpm) a frecvenței cardiace asociată dozei care a prezentat o diferență semnificativă față de placebo numai la doza maximă, dar nu și la doza medie, în timp ce tensiunea arterială a fost redusă în mod constant și semnificativ atât de doza medie, cât și de doza maximă de Qsiva. Rezultatele obținute la folosirea diferitelor criterii finale compuse EACM (evenimente adverse cardiovasculare majore) acceptate în programul cu Qsiva nu au indicat o creștere a riscului pentru niciunul dintre aceste criterii finale comparativ cu placebo (rata riscului  $<1,0$ ). În plus,

solicitantul a citat date de susținere a siguranței cardiovasculare din rezultatele publicate ale studiilor clinice cu alți agenți simpatomimetici, în alte indicații, și din datele anterioare cu fentermină.

2. Siguranța psihiatrică – deși a existat o creștere a raportărilor simptomelor psihiatrice și cognitive la utilizarea dozei maxime de Qsiva, majoritatea acestor evenimente au fost de o severitate medie, au apărut la începutul tratamentului și s-au remis spontan sau la întreruperea medicamentului studiat. Ratele raportate pentru majoritatea efectelor secundare asociate SNC au fost similare pentru doza medie și placebo. Este important de menționat faptul că, în program, nu au existat creșteri ale diagnosticilor de depresie majoră (potrivit chestionarului PHQ-9), ale utilizării incipiente a medicamentelor antidepressive sau ale tendințelor suicidare (potrivit chestionarului C-SSRS).

3. Riscul teratogen – topiramatul a fost asociat unui risc crescut de teratogenitate; cu toate acestea, topiramatul este aprobat de 16 ani, iar în prezent este utilizat pe scară largă în Uniunea Europeană (UE) pentru prevenția migrenei și în tratamentul epilepsiei, care necesită doze mai mari. Solicitantul a abordat necesitatea unor metode contraceptive eficiente și riscul de teratogenitate în RCP și în planul de gestionare a riscurilor, care au inclus o listă de verificare detaliată pentru personalul medical, precum și un card cu informații pentru pacienți. În plus, solicitantul a citat exemplul topiramatului ca dovadă suplimentară că acest risc poate fi redus în mod eficient prin intermediul RCP și al planului de gestionare a riscurilor.

4. Probabilitatea de utilizare fără respectarea indicațiilor – solicitantul a propus adoptarea unui RCP solid și a unui plan de gestionare a riscurilor bazat pe informații de ultimă oră, consolidate de utilizarea listei de verificare detaliate pentru medicii care prescriu medicamentul și de cardul cu informații pentru pacient, care să fie puse în aplicare în mod uniform și cu ușurință în toate țările UE. În plus, s-a propus realizarea unui registru al pacienților și a unui studiu privind utilizarea medicamentului pentru a evalua în mod repetat eficacitatea acestor măsuri.

*CHMP a luat în considerare următoarele:*

În opinia CHMP, este recunoscută o nevoie medicală nesatisfăcută în tratamentul pacienților cu obezitate. Qsiva s-a dovedit a fi foarte eficientă în reducerea greutatei corporale, cu o pierdere medie în greutate față de momentul inițial de aproximativ 8% pentru doza medie și, respectiv, de 10% pentru doza mare, în primul an. Totuși, în al doilea an nu a fost observată o pierdere suplimentară în greutate; de fapt, a existat o creștere medie în greutate la toate grupurile. Scăderea greutatei poate fi considerată drept parametru înlocuitor pentru un efect cardiovascular benefic, iar ghidul actual al EMA privind medicamentele utilizate pentru controlul greutatei nu impune, înainte de aprobare, demonstrarea unui efect pozitiv asupra morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară. Totuși, agenții de slăbire cu un mecanism de acțiune cu influență nocivă asupra frecvenței cardiace, cum este Qsiva, sau asupra altor parametri cardiovasculari, pot impune excluderea în continuare a unui efect cardiovascular nociv.

1. Siguranța cardiovasculară – CHMP a avut motive de îngrijorare din punct de vedere metodologic cu privire la calitatea sursei datelor (cu rate de abandon de aproximativ 40% și cu o rată de absență la urmărirea de peste 10%) și din cauza valorii creșterii frecvenței cardiace dependente de doză (deoarece măsurarea frecvenței cardiace nu a reprezentat un criteriu final în programul clinic cu Qsiva și nu a fost aplicată nicio metodologie standard pentru evaluarea cu exactitate a acesteia). Solicitantul a prezentat rate de risc pentru evenimentele cardiovasculare majore la pacienții tratați cu Qsiva. Cu toate că acestea nu au indicat o creștere clară a frecvenței evenimentelor pe parcursul tratamentului, datele prezintă valoare limitată deoarece durata de urmărire a fost relativ scurtă, iar numărul total de evenimente a fost redus. Prin urmare, lipsa de putere statistică și, astfel, certitudinea analizei post-hoc a evenimentelor cardiovasculare în timpul programului de dezvoltare clinică cu Qsiva, rămân un motiv de îngrijorare major, deoarece cu un număr total de 1 526 pacienți cu risc cardiovascular scăzut tratați timp de un an, rata anticipată de incidență a evenimentelor cardiovasculare este foarte redusă, având astfel o semnificație redusă pentru evaluarea riscului cardiovascular. În opinia CHMP, orice creștere a frecvenței cardiace se poate menține ca motiv de îngrijorare în privința riscului cardiovascular. CHMP a considerat că estimările

privind frecvența cardiacă medie nu reprezintă în mod necesar parametrul cel mai relevant (în comparație, de exemplu, cu creșterea frecvenței cardiace în procentul maxim sau cu creșterea procentului de pacienți cu frecvența cardiacă >10 bpm). Consecința mecanismului de acțiune simpatomimetic al Qsiva pentru efectul cardiovascular în utilizarea pe termen lung rămâne un motiv principal de îngrijorare pentru CHMP, în lipsa datelor studiului privind rezultatele cardiovasculare pe termen lung. CHMP a considerat că informațiile de susținere din literatura de specialitate privind siguranța fenterminei furnizate de solicitant sunt foarte limitate, din cauza factorilor precum faptul că au fost prezentate numai studii retrospective, de tip cohortă, lipsa unui grup de control viabil etc. Deși cantitatea de fentermină în doza mare de Qsiva reprezintă jumătate din cea autorizată în prezent ca agent unic în SUA și Regatul Unit, în studiile farmacocinetice s-a dovedit că adaosul de topiramat crește expunerea la fentermină cu 40%. Prin urmare, efectele cardiovasculare ale Qsiva nu pot fi estimate din datele pentru dozele mai mari de fentermină utilizată ca agent unic.

2. Siguranța psihiatrică – cel mai frecvent au fost raportate depresie, anxietate și tulburări cognitive la pacienții tratați cu Qsiva față de cei tratați cu placebo. CHMP a considerat colectarea de date psihiatrice cu instrumente de evaluare, cum sunt QPH-9 și C-SSRS, ca fiind inadecvată deoarece instrumentele de diagnostic sunt mult mai puternice și ar fi necesare pentru a stabili cu certitudine relevanța clinică și amploarea evenimentelor adverse psihice observate în cazul tratamentului cu Qsiva. Ratele de abandon în cazul depresiei în tratamentul cu Qsiva le-au depășit în mod semnificativ pe cele cu placebo; astfel, este posibil ca supravegherea atentă în timpul studiilor să fi oprit evoluția către simptome mai severe. CHMP a pus sub semnul întrebării afirmația solicitantului conform căreia, prin aplicarea regulii de întrerupere după 3 luni pentru pacienții fără răspuns, numărul de abandonuri din cauza evenimentelor adverse neuropsihiatrice din grupul tratat cu Qsiva nu l-ar depăși pe cel din grupul placebo. Referitor la cazurile de ideație suicidară raportate la pacienții tratați cu Qsiva în cursul studiilor clinice, ar fi necesare evaluări periodice în acest sens. Un alt motiv de îngrijorare a fost reprezentat de fezabilitatea excluderii de la tratament a pacienților cu depresie moderată. În general, CHMP a considerat că, la centrele de tratament cu Qsiva, este necesară disponibilitatea expertizei psihiatrice.

În cursul procedurii de reexaminare, solicitantul a propus o revizuire suplimentară a RCP care să elimine doza maximă de Qsiva, asociată cu rata cea mai ridicată de evenimente adverse psihice și cardiovasculare. Deși CHMP a recunoscut că această măsură ar putea îmbunătăți raportul beneficiu-risc, CHMP a concluzionat că propunerea de eliminare a dozei mari din solicitare nu îndepărta suficient motivele de îngrijorare ale CHMP nici în ceea ce privește profilul de siguranță psihiatric, nici cel cardiovascular (vezi punctele de mai sus), care se mențin pentru dozele mai mici. În plus, comitetul a remarcat faptul că numărul efectiv de pacienți tratați cu doza medie recomandată a fost limitat.

3. Risc teratogen – CHMP a fost de acord că riscul datorat potențialului teratogen al Qsiva ar putea fi redus prin punerea în aplicare a măsurilor adecvate de reducere la minimum a riscurilor, care includ un program de prevenire a sarcinii, ale cărui principii ar trebui să fie în concordanță cu cele convenite în 2003 pe întreg teritoriul Uniunii Europene pentru izotretinoină. Totuși, s-a recunoscut faptul că eficacitatea programului de prevenire a sarcinii în practica clinică va fi dificil de menținut în utilizarea pe termen lung.

4. Utilizare fără respectarea indicațiilor – CHMP consideră că este de așteptat ca Qsiva să aibă o probabilitate mare de utilizare fără respectarea indicațiilor, în special la pacienții cu o serie de tulburări de nutriție (de exemplu, bulimie, hiperfagie), precum și la pacienții cu tulburări psihice, copii și adolescenți, adulți cu risc cardiovascular crescut și la pacienții vârstnici. Este în continuare incert dacă, prin măsurile propuse de solicitant, se poate reduce într-o măsură suficientă utilizarea fără respectarea indicațiilor. Propunerea solicitantului de a menține restricția privind prescrierea (pentru medicii cu experiență în gestionarea terapeutică a obezității și/sau a comorbidităților asociate obezității), dar de a elimina cerințele restrictive privind distribuția și administrarea, a rămas un motiv de îngrijorare pentru CHMP întrucât aceasta poate reprezenta în continuare o bază largă de medici care prescriu medicamente, nelimitată la specialiști. Registrul propus pentru pacienți a fost considerat un element cheie pentru colectarea datelor pe

termen lung privind siguranța Qsiva și eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor, în special cu privire la utilizarea fără respectarea indicațiilor. Totuși, datorită caracterului voluntar al registrului, s-a preconizat că participarea va fi redusă și, astfel, capacitatea acestuia de a reduce utilizarea fără respectarea indicațiilor a rămas incertă.

CHMP a avut în vedere, de asemenea, faptul că restricționarea prescrierii la cadrul clinic, unde deciziile referitoare la prescriere pot fi avizate de o echipă clinică multidisciplinară care poate evalua atât sănătatea fizică, cât și pe cea mintală a pacienților, precum și oportunitatea tratamentului cu Qsiva, ar putea să contribuie la reducerea la minimum a riscurilor, dar a exprimat motive de îngrijorare cu privire la fezabilitatea acestei practici în toate statele membre ale UE.

## **Motivele refuzului**

Întrucât

1. siguranța cardiovasculară pe termen lung a Qsiva nu a fost suficient stabilită. Mecanismul de acțiune al fenterminei reprezintă un motiv de îngrijorare deoarece aceasta are proprietăți simpatomimetice care induc stimularea cardiacă, iar utilizarea sa este asociată cu o creștere a frecvenței cardiace. Această substanță a fost aprobată doar pentru perioade de tratament de scurtă durată (mai mici de trei luni), iar toxicitatea cardiacă pe termen lung a acesteia nu este cunoscută. Datele existente din utilizarea fenterminei prezintă limitări majore și nu pot fi extrapolate în ceea ce privește concluziile referitoare la profilul de siguranță al Qsiva. Propunerea de eliminare a dozei maxime pentru utilizarea Qsiva nu îndepărtează motivele de îngrijorare. Datele privind rezultatele cardiovasculare disponibile în prezent pentru Qsiva rămân neconcludente;
2. frecvența efectelor adverse psihice și consecințele acestora, în special cele care rezultă din componenta topiramat, nu sunt cunoscute în cazul utilizării acestui produs pe termen lung la un număr mare de pacienți. În plus, efectele cognitive ale acestei combinații în cursul tratamentului pe termen lung rămân incerte în lipsa unor studii adecvate;
3. au fost raportate sarcini în număr destul de mare în programul de studii clinice, ridicând motive de îngrijorare cu privire la riscul teratogen al produsului atunci când este utilizat în condiții reale cu un control mai redus;
4. se așteaptă ca probabilitatea de utilizare fără respectarea indicațiilor a acestui produs în afara pacienților vizați de indicația revendicată să fie mare. Este în continuare incert dacă măsurile actualizate de reducere la minimum a riscurilor, astfel cum au fost propuse de solicitant, ar putea preveni în mod eficace această utilizare fără respectarea indicațiilor.

CHMP consideră că, în conformitate cu articolul 12 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, siguranța medicamentului menționat anterior nu este demonstrată în mod adecvat sau suficient.

În consecință, CHMP a recomandat refuzul acordării autorizației de punere pe piață pentru Qsiva.