

Bilag

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslaget fremlagt af
Det Europæiske Lægemiddelagentur**

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for afslaget fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Qsiva

- Kvalitetsspørgsmål

Lægemidlets samlede kvalitet blev anset for acceptabel af CHMP. Der var ingen udestående spørgsmål vedrørende kvaliteten af de aktive stoffer, men fortsat visse mindre uafklarede spørgsmål angående kvaliteten af det færdige produkt. Der var ikke udført procesgodkendelse for den påtænkte batchstørrelse i produktionsskala. Der ville derfor kun kunne godtages batchstørrelser i pilotskala. Specifikationerne for det færdige produkt skulle revideres på grundlag af batchresultaterne, og der skulle indføres en supplerende metode til identitetstest for hvert lægemiddelstof. Der krævedes yderligere stabilitetsundersøgelser af pellets af PHEN og pellets af TPM ved opbevaring i bulk som forudsætning for, at holdbarhedstiden blev beregnet fra tidspunktet for ifyldning i kapslerne. Disse forbehold blev rejst over for ansøgeren under proceduren, men blev aldrig tilfredsstillende besvaret.

- Spørgsmål vedrørende virkning

Ved behandling med Qsiva, 7,5/46 mg og 15/92 mg i 28 og 56 uger opnåedes klinisk relevant reduktion af legemsvægten med maksimal virkning efter ca. 36-40 ugers behandling. Vægttabet var større end med tidligere godkendte vægtreducerende midler. Virkningen var ens hos de undersøgte underpopulationer, dog med meget begrænsede erfaringer hos ældre og patienter med kardiovaskulær sygdom.

- Sikkerhedsspørgsmål

Kendte bivirkninger med phentermin er palpitationer, takykardi, blodtryksforhøjelse, psykose, CNS- og gastrointestinale bivirkninger; ved anvendelse af topiramat er bivirkningerne smagsforstyrrelser, øjenlidelser og psykiske og kognitive forstyrrelser. Mange af disse bivirkninger blev også indberettet med phentermin/topiramat som fastdosiskombinationen Qsiva i fire fase III-hovedundersøgelser og to støttende fase II-undersøgelser. Der var en dosisafhængig stigning i forekomsten af depression (3,8 % i den midterste dosisgruppe og 7,7 % i den højeste dosisgruppe, mod 3,4 % i placebogruppen), angst (henholdsvis 4,8 % og 7,9 %, mod 2,6 % i placebogruppen), insomni (henholdsvis 6,8 % og 10,8 %, mod 5,7 % i placebogruppen), paræstesi (henholdsvis 11,8 % og 17,3 %, mod 1,2 % i placebogruppen) samt kognitive forstyrrelser (henholdsvis 5,0 % og 7,6 %, mod 1,5 % i placebogruppen, hovedsagelig bestående i opmærksomhedsforstyrrelser hukommelsesbesvær og sproglige forstyrrelser). Ved langtidsanvendelse af produktet i en stor population er hyppigheden af psykiske bivirkninger og konsekvenserne heraf ukendt, hvilket ligeledes gælder de kognitive virkninger.

Phentermin er et amfetaminlignende stof med velkendt misbrugspotentiale. Topiramat er kendt som et teratogent stof, der forårsager medfødte misdannelser. I det kliniske undersøgelsesprogram blev der indberettet et forholdsvis stort antal graviditeter. Dette giver anledning til betænkelighed omkring produktets teratogene risiko ved anvendelse under praktiske, mindre kontrollerede omstændigheder. På grund af topiramats hæmmende virkning på den renale carboanhydrase sås fald i serumbikarbonat til under 21 mEq/l hos 2,1 %, 6,4 % og 12,8 % i henholdsvis placebo- midterste og højeste dosisgruppe, hvilket giver anledning til betænkelighed ved anvendelse hos den tilsigtede population.

Phentermins virkningsmekanisme medførte betænkelighed på grund af stoffets sympatomimetiske egenskaber, herunder kardial stimulation, og fordi dets anvendelse er forbundet med en stigning i hjertefrekvensen. I løbet af den 1-årige kohorte var der større hyppighed af hjertesymptomer (hovedsagelig palpitationer og forhøjet hjerterytme) i grupperne på Qsiva (henholdsvis 4,2 % og 4,7 % i midterste og højeste dosisgruppe) end i placebogruppen (1,8 %). Den gennemsnitlige ændring i

hjerterefrekvens fra baseline til uge 108 var ligeledes højere i grupperne på Qsiva (henholdsvis 1,3 slag/min og 1,7 slag/min) end i placebogruppen (0,4 slag/min). En metaanalyse af kardiovaskulære hændelser viste, at den undersøgte population havde lav risiko for kardiovaskulære hændelser. Skønt der samlet ikke var signaler om øget risiko for kardiovaskulære hændelser i undersøgelserne, savnes der viden om konsekvenserne af øget hjerterefrekvens hos personer med tidligere eller nuværende kardiovaskulær sygdom. Derfor blev de foreliggende data om kardiovaskulære udfald med Qsiva anset for inkonklusive, og den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed for Qsiva blev anset for ikke at være tilfredsstillende godtgjort.

Efter CHMP's videnskabelige konklusioner af 18. oktober 2012, der fastslog, at Qsiva ikke kunne godkendes til behandling af

overvægt, herunder vægttab og vedligeholdelse af vægttab hos voksne, som supplement til lavkaloriediæt og fysisk aktivitet. Qsiva anbefales til svært overvægtige patienter ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) samt overvægtige patienter ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) med vægtrelateret komorbiditet såsom hypertension, type 2-diabetes eller dyslipidæmi. Qsiva bør ordineres af læger med erfaring i behandling af overvægt og overvægtrelateret komorbiditet.

og eftersom sikkerheden af ovennævnte lægemiddel ikke var tilfredsstillende godtgjort, forelagde ansøgeren en detaljeret begrundelse for fornyet overvejelse af begrundelsen for afslaget.

Begrundelse for fornyet overvejelse

Efter at ansøgeren havde anmodet herom på tidspunktet for den fornyede overvejelse, indkaldte CHMP en videnskabelig rådgivende gruppe vedrørende diabetes og endokrinologi suppleret med yderligere eksperter og opfordrede disse til at tage stilling til CHMP's begrundelse for afslaget under hensyntagen til ansøgerens besvarelse. Ansøgeren forelagde sammen med begrundelsen for fornyet overvejelse forslag til reviderede versioner af produktresuméet og risikostyringsplanen. Den foreslåede risikostyringsplan blev på anmodning af CHMP vurderet af Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning. Ansøgeren forelagde skriftligt og ved en mundtlig fremlæggelse sin begrundelse for, at den vedtagne CHMP-udtalelse muligvis manglede at tage alle data i betragtning, og fremlagde derudover yderligere analyser til støtte for den kliniske sikkerhed af Qsiva til den ansøgte indikation.

Ansøgeren fremlagde følgende begrundelse for fornyet overvejelse:

Ansøgeren fremhævede, at Qsiva er meget effektivt til opnåelse og vedligeholdelse af vægttab hos adipøse patienter, at dette er større end ved nogen anden hidtidig farmakologisk behandling med forventede forbedringer i kardiovaskulære, metaboliske og andre udfald, og at det er påvist at give forbedringer i såvel blodtryk, glykæmisk kontrol, lipider, livskvalitet, ny indtræden af type 2-diabetes som i andre udfald. Vedrørende den overordnede sikkerhedsprofil påpegede ansøgeren, at Qsiva er en kombination af to godkendte lægemidler med lang tids anvendelse i højere dosering og med en velkendt sikkerhedsprofil for begge komponenters vedkommende.

Ansøgeren henviste specifikt til CHMP's fire indledende hovedgrunde til afslag:

1. Kardiovaskulær sikkerhed – i henhold til ansøgeren beror den eneste betænkelighed ved en potentiel stigning i kardiovaskulær risiko på en lille dosisrelateret stigning i hjerterefrekvens (1,6 slag/min), der kun afveg lidt fra placebo ved den højeste dosering, men ikke ved den mellemste, hvorimod blodtrykket vedholdende var væsentligt reduceret ved både den mellemste og højeste dosering af Qsiva. Baseret på forskellige anerkendte sammensatte MACE-endepunkter i Qsiva-programmet viste udfaldene ingen øget risiko for nogen af disse endepunkter ved sammenligning med placebo (alle risikoforhold $<1,0$). Ansøgeren henholdt sig desuden til støttende kardiovaskulære sikkerhedsdata fra offentliggjorte resultater af kliniske undersøgelser med andre sympatomimetika til andre indikationer samt fra historiske data med phentermin.

2. Psykiatrisk sikkerhed – Skønt der var en stigning i indberetningerne om psykiske og kognitive symptomer ved den højeste dosis af Qsiva, var størstedelen af disse hændelser af let sværhedsgrad, forekom tidligt i behandlingsforløbet og svandt spontant eller ved seponering af forsøgslægemidlet. Den indberettede hyppighed var for størstedelen af CNS-relaterede bivirkninger ens i grupperne på mellemste dosis og placebo. Det bør tillægges vægt, at der ikke var stigning i antallet af diagnoser med svær depression (ved PHQ-9-spørgeskema), i initieret behandling med antidepressiva eller i suicidalitet (i henhold til C-SSRS-spørgeskema) i programmet.

3. Teratogen risiko – Topiramat er blevet kædet sammen med øget risiko for teratogenese. Topiramat har imidlertid været godkendt i 16 år og har udbredt anvendelse i EU til migræneprofylakse og til epilepsi, hvor der kræves behandling med højere doser. Ansøgeren tog behovet for effektiv antikonception og risikoen for teratogenese op i produktresuméet og risikostyringsplanen, som indeholdt en detaljeret tjekliste for omsorgsgiveren og et oplysningskort til patienten. Derudover nævnte ansøgeren topiramat som eksempel på, at denne risiko lader sig afbøde effektivt gennem produktresuméet og risikostyringsplanen.

4. Sandsynligheden for ikke-godkendt anvendelse – Ansøgeren foreslog et gennemarbejdet produktresumé og en uddannelsesbaseret risikostyringsplan baseret på den nyeste viden, yderligere styrket ved en omfattende tjekliste for den ordinerende læge og et patientinformationskort, som ansøgeren forventede indført på ensartet måde og uden problemer i alle EU-lande. Derudover blev det foreslået at foretage en undersøgelse af patientregistrering og medicinforbrug med løbende evaluering af effektiviteten af disse foranstaltninger.

The CHMP behandlede følgende punkter:

CHMP tilslutter sig, at der er et uopfyldt behov for behandling af adipøse patienter. Qsiva har vist sig meget effektivt til at nedsætte legemsvægten og har i det første år givet et gennemsnitligt vægttab fra baseline på ca. 8 og 10 % i henholdsvis mellemste og højeste dosisgruppe. I det andet år sås imidlertid ikke yderligere vægttab, snarere en gennemsnitlig vægtforøgelse i alle grupper. Vægtreduktion kan betragtes som en surrogatparameter for gavnlige kardiovaskulære udfald, og den gældende EMA-vejledning om lægemidler til vægtkontrol kræver ikke, at der påvises positiv virkning på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet før godkendelse. Det kan imidlertid være påkrævet med yderligere udelukkelse af en skadelig kardiovaskulær effekt, når der er tale om vægtreducerende midler med en virkningsmekanisme, der i lighed med Qsiva har skadelig indflydelse på hjerterefrekvensen eller andre kardiovaskulære parametre.

1. Kardiovaskulær sikkerhed – CHMP havde metodologiske forbehold dels vedrørende kvaliteten af datakilden (med en frafaldsandel på omkring 40 % og en andel af "tabt for opfølgning" på over 10 %), dels vedrørende størrelsen af den dosisafhængige forøgelse af hjerterefrekvensen (idet måling af hjerterefrekvens ikke var et endepunkt i det kliniske program for Qsiva, og idet der ikke blev anvendt en standardiseret metode til nøjagtig måling). Ansøgeren forelagde risikoforholdsværdier for alvorlige kardiovaskulære hændelser hos personer behandlet med Qsiva. Skønt værdierne ikke viste, at behandlingen var forbundet med et klart øget antal hændelser, er dataene af begrænset værdi, da opfølgingsvarigheden var relativt kort og det samlede antal hændelser lille. Der er således fortsat væsentlig betænkelighed ved den manglende styrke, og dermed pålidelighed, af post hoc-analysen af kardiovaskulære hændelser i løbet af det kliniske udviklingsprogram for Qsiva, da der ved et års behandling af i alt 1 526 patienter med lav kardiovaskulær risiko kun kan forventes et meget lille antal kardiovaskulære hændelser. Antallet heraf kan derfor kun tillægges ringe vægt for vurderingen af den kardiovaskulære risiko. Efter CHMP's opfattelse kan enhver forøgelse af hjerterefrekvensen give anledning til fortsat betænkelighed vedrørende den kardiovaskulære risiko. CHMP fandt, at den gennemsnitlige hjerterefrekvens ikke nødvendigvis er den mest relevante parameter (i forhold til f.eks. stigning i hjerterefrekvensen i den højeste percentil eller stigning i andelen af personer med > 10 slag/min). Konsekvenserne af den sympatomimetiske virkningsmekanisme af Qsiva for det kardiovaskulære udfald ved langtidsanvendelse er fortsat en hovedbetænkelighed for

CHMP i fravær af data fra undersøgelser af langsigtede kardiovaskulære udfald. De støttende litteraturdata om sikkerheden af phentermin, som var fremlagt af ansøgeren, anså CHMP for at have meget begrænset værdi, bl.a. fordi der kun var tale om retrospektive kohorteundersøgelser uden en troværdig kontrolgruppe. Mængden af phentermin ved den høje dosis af Qsiva er kun halvdelen af den, der i øjeblikket er godkendt til anvendelse som monoterapi i USA og Det Forenede Kongerige. De farmakokinetiske undersøgelser viser imidlertid, at tilføjelse af topiramat giver 40 % større eksponering for phentermin. Der kan derfor ikke drages konklusioner om de kardiovaskulære virkninger af Qsiva på grundlag af data om højere doser af phentermin som monoterapi.

2. Psykiatrisk sikkerhed – Der blev oftere indberettet depression, angst og kognitiv hæmning for patienter behandlet med Qsiva end med placebo. De psykiatriske data genereret med screeningsredskaber som QPH-9 og C-SSRS fandt CHMP utilstrækkelige. Diagnostiske redskaber er mere kraftfulde og ville være påkrævede til pålidelig fastlæggelse af den kliniske relevans og størrelsen af de psykiske bivirkninger, der blev iagttaget med Qsiva. Frafaldsprocenterne som følge af depression var væsentligt større med Qsiva end med placebo; derfor kan den tætte overvågning i undersøgelserne have standset progression til sværere symptomer. CHMP stillede sig tvivlende over for ansøgerens påstand om, at man ved hjælp af en tre måneders stopregel for non-respondere kunne sikre, at der ikke blev flere frafald som følge af neuropsykiatriske bivirkninger med Qsiva end med placebo. For de indberettede tilfælde af selvmordstanker hos patienter behandlet med Qsiva under de kliniske undersøgelser ville dette kræve regelmæssige vurderinger. Spørgsmålet, om det i praksis ville være muligt at udelukke patienter med moderat depression fra behandlingen, var endnu et punkt, der gav anledning til forbehold. Alt i alt anså CHMP det for nødvendigt med psykiatrisk ekspertise på de behandlingssteder, der anvender Qsiva.

Under den fornyede overvejelsesprocedure foreslog ansøgeren et yderligere revideret produktresumé, hvor der gives afkald på den højeste dosis af Qsiva, som var forbundet med den højeste andel af psykiske og kardiovaskulære bivirkninger. Skønt CHMP tilsluttede sig, at dette kunne forbedre benefit/risk-forholdet, konkluderede udvalget, at den påtænkte udeladelse af den høje dosis fra ansøgningen ikke i fornøden grad ophævede de tilbagestående betænkeligheder vedrørende de lavere doser hverken for den psykiatriske eller den kardiovaskulære sikkerhedsprofil (se ovenstående punkter). Endvidere bemærkede udvalget, at den anbefalede mellemste dosis kun var anvendt til et begrænset antal patienter.

3. Teratogen risiko – CHMP tilsluttede sig, at risikoen ved det teratogene potentiale af Qsiva kunne afbødes ved gennemførelse af passende risikominimeringsforanstaltninger, herunder en plan for svangerskabsforebyggelse (PPP), i princippet svarende til den, der i 2003 blev godkendt i hele EU for isotretinoin. Udvalget fandt imidlertid, at effektiviteten af en sådan plan må erkendes at være vanskelig at opretholde på langt sigt.

4. Ikke godkendt anvendelse – CHMP mener, at Qsiva må forventes at have høj sandsynlighed for ikke-godkendt anvendelse. Dette gælder navnlig hos patienter med visse ernæringsforstyrrelser (f.eks. bulimi, overspisning) og hos psykiatriske patienter, pædiatriske populationer, voksne med høj kardiovaskulær risiko og ældre patienter. Det er forsat usikkert, om ikke godkendt anvendelse kan imødegås tilstrækkeligt med de foranstaltninger, der er foreslået af ansøgeren. Ansøgerens forslag om at begrænse ordinationsretten (til læger med erfaring i behandling af fedme og/eller fedmerelateret co-morbiditet), men fjerne kravet om begrænset forhandling og udlevering, fandt CHMP betænkeligt, da grundlaget af ordinerende læger herved alligevel vil være bredere og ikke begrænset til specialister. Det foreslåede patientregister blev anset for en central komponent i indsamlingen af langtidsdata om sikkerheden af Qsiva og om effektiviteten af risikominimeringsforanstaltningerne, navnlig vedrørende ikke godkendt anvendelse. Som følge af registerets frivillige art blev den forventede tilslutning imidlertid anset for at være for lav, hvorfor der er usikkerhed om dets evne til at minimere ikke godkendt anvendelse.

CHMP fandt endvidere, at begrænsning af ordinationen til kliniske omgivelser, hvor ordinationerne kan baseres på information fra et tværfagligt klinisk team, der både kan vurdere patienternes fysiske og

psykiske helbred og egnethed til behandling med Qsiva, kunne medvirke til at minimere risiciene, men havde forbehold omkring den praktiske gennemførlighed heraf i alle EU's medlemsstater.

Begrundelse for afslaget

Ud fra følgende betragtninger:

1. den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed af Qsiva er ikke tilfredsstillende fastlagt, Phentermins virkningsmekanisme giver anledning til betænkelighed på grund af stoffets sympatomimetiske egenskaber, herunder kardial stimulation, og dets anvendelse er forbundet med en stigning i hjerterefrekvensen. Det er kun godkendt til kortvarig behandling (under 3 måneder), og dets langsigtede kardiale toksicitet er ukendt. De foreliggende data om anvendelse af phentermin har væsentlige begrænsninger og kan ikke ekstrapoleres, så der kan drages konklusioner om Qsivas sikkerhedsprofil. Den påtænkte udeladelse af den højeste dosis ved anvendelse af Qsiva afhjælper ikke betænkelighederne. De foreliggende data om kardiovaskulære udfald med Qsiva er fortsat inkonklusive,
2. hyppigheden af psykiatriske bivirkninger og konsekvenserne heraf, navnlig forårsaget af topiramatkomponenten, er ukendt ved langtidsanvendelse af produktet hos en stor population. Der er desuden fortsat usikkerhed om de kognitive bivirkninger ved langtidsbehandling med en sådan kombination, da der savnes fyldestgørende undersøgelser,
3. i det kliniske undersøgelsesprogram blev der indberettet et forholdsvis stort antal graviditeter; dette giver anledning til betænkelighed ved produktets teratogene risiko ved anvendelse i praksis under mindre kontrollerede omstændigheder,
4. der må forventes høj sandsynlighed for ikke-godkendt anvendelse af produktet uden for den population, der er omfattet af den ansøgte indikation. Der er fortsat usikkerhed om, hvorvidt en sådan ikke godkendt anvendelse effektivt vil kunne forhindres ved de af ansøgeren påtænkte opdaterede risikominimeringsforanstaltninger,

anser CHMP's ikke sikkerheden af ovennævnte lægemiddel dokumenteret på passende og tilstrækkelig vis i overensstemmelse med artikel 12 i forordning (EF) nr. 726/2004.

CHMP anbefalede derfor afslag på ansøgning om udstedelse af markedsføringstilladelse for Qsiva.