

Anexo

**Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela
Agência Europeia de Medicamentos**

Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Resumo da avaliação científica do Qsiva

- Questões de qualidade

O CHMP considerou aceitável a qualidade global do medicamento. Não ficaram pendentes questões relativas à qualidade das substâncias ativas. Contudo, ficaram por resolver questões menores relacionadas com a qualidade do medicamento acabado: não fora realizada qualquer validação do processo relativamente ao tamanho dos lotes à escala de produção proposto e, por conseguinte, o tamanho de lote maior que teria sido aceite seria o dos lotes à escala piloto. A especificação do medicamento acabado deveria ser revista com base nos resultados dos dados do lote e num segundo método de teste de identidade, incluído para cada medicamento. Eram necessários estudos de estabilidade adicionais relativos às contas PHEN e às contas TPM armazenadas a granel para fundamentar um início do prazo de validade no momento de enchimento das cápsulas. Estas preocupações foram transmitidas ao requerente durante o procedimento, mas nunca foram adequadamente clarificadas.

- Questões de eficácia

O tratamento com o Qsiva 7,5/46 mg e 15/92 mg, durante 28 e 56 semanas resultou em reduções clinicamente relevantes do peso corporal, com um efeito máximo após cerca de 36 a 40 semanas de tratamento. A magnitude da perda ponderal foi maior em comparação com os agentes de redução ponderal previamente aprovados. O efeito foi análogo nas subpopulações estudadas, mas a experiência nos indivíduos mais velhos e nos doentes com doença cardiovascular foi considerada muito limitada.

- Questões de segurança

Os acontecimentos adversos conhecidos com a utilização de fentermina incluem palpitações, taquicardia, aumento da tensão arterial, psicose, efeitos gastrointestinais e no SNC e, com a utilização do topiramato, incluem parestesia, alterações do paladar, perturbações oculares e distúrbios psiquiátricos e cognitivos. Muitos destes acontecimentos adversos foram igualmente notificados com o Qsiva, enquanto associação de dose fixa de fentermina/topiramato, em quatro estudos essenciais de Fase III e dois estudos de suporte de Fase II. Observou-se um aumento dependente da dose da incidência de depressão (3,8 % no grupo de dose intermédia *versus* 7,7 % no grupo de dose mais alta, com 3,4 % no grupo do placebo), ansiedade (4,8 % *versus* 7,9 %, respetivamente, com 2,6 % no grupo do placebo), insónias (6,8 % *versus* 10,8 %, respetivamente, com 5,7 % no grupo do placebo), parestesia (11,8 % *versus* 17,3 %, respetivamente, com 1,2 % no grupo do placebo) e distúrbios cognitivos (5,0 % *versus* 7,6 %, respetivamente, com 1,5 % no grupo do placebo; essencialmente perturbações da atenção, deficiências de memória e perturbações da fala). No cenário da utilização deste medicamento a longo prazo numa população de grandes dimensões, desconhece-se a frequência dos efeitos psiquiátricos adversos e respetivas consequências, bem como os efeitos cognitivos.

A fentermina é uma substância do tipo anfetamina, com um conhecido potencial de abuso. O topiramato é conhecido como uma substância teratogénica causadora de malformações congénitas. Foi notificada a ocorrência de números bastante elevados de gravidezes no programa de ensaios clínicos, o que gerou preocupações relativamente ao risco teratogénico do medicamento quando utilizado num cenário de vida real menos controlado. Devido ao efeito inibitório do topiramato na anidrase carbónica renal, observaram-se reduções do bicarbonato sérico inferiores a 21 mEq/l em 2,1 %, 6,4 % e 12,8 % dos participantes nos grupos de placebo, dose intermédia e dose alta, sendo, por conseguinte, preocupantes na população visada.

O mecanismo de ação da fentermina gerou preocupações dado que possui propriedades simpatomiméticas indutoras de estimulação cardíaca e a sua utilização está associada a um aumento da frequência cardíaca. Na coorte de 1 ano, a frequência das cardiopatias (essencialmente palpitações e aumento da frequência cardíaca) foi mais alta nos grupos do Qsiva (4,2 % e 4,7 % nos grupos de dose intermédia e dose alta, respetivamente) do que com o placebo (1,8 %). A alteração média desde o nível inicial até à Semana 108 no que respeita à frequência cardíaca foi igualmente mais elevada nos grupos do Qsiva (1,3 bpm e 1,7 bpm, respetivamente) do que no grupo do placebo (0,4 bpm). Uma meta-análise dos acontecimentos cardiovasculares demonstrou que a população estudada está numa situação de baixo risco de ocorrência de acontecimentos cardiovasculares. Apesar de não se ter obtido qualquer sinal global de um risco aumentado de acontecimentos cardiovasculares nos estudos, são desconhecidas as consequências de uma frequência cardíaca aumentada nos indivíduos com antecedentes de doença cardiovascular ou com doença cardiovascular. Por conseguinte, os dados dos resultados cardiovasculares atualmente disponíveis para o Qsiva foram considerados inconclusivos e a segurança cardiovascular a longo prazo do Qsiva não foi determinada de forma suficiente.

Na sequência das conclusões científicas do CHMP adotadas a 18 de outubro de 2012 de que o Qsiva não poderia ser aprovado para o tratamento da

Obesidade, incluindo perda ponderal e manutenção da perda ponderal em adultos, como um adjuvante da dieta de baixas calorias e prática de atividade física. O Qsiva é recomendado para doentes obesos (IMC \geq 35 kg/m²) ou doentes obesos (IMC \geq 30 kg/m²) com comorbilidades relacionadas com o peso, como hipertensão, diabetes tipo 2 ou dislipidemia. O Qsiva deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da obesidade e comorbilidades relacionadas com a obesidade.

considerando que a segurança do medicamento supramencionado não fora demonstrada de forma suficiente, o requerente apresentou fundamentos detalhados para a reexaminação dos fundamentos para a recusa.

Fundamentos para reexaminação

Na sequência de um pedido do requerente no momento da reexaminação, o CHMP reuniu um Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) em Diabetes e Endocrinologia com especialistas adicionais, no qual convidou os especialistas a apresentarem os seus pareceres sobre os fundamentos da recusa do CHMP, tomando em linha de conta a resposta do requerente. O requerente forneceu, com os fundamentos para a reexaminação, propostas revistas do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e do Plano de Gestão dos Riscos (PGR). O PGR proposto foi avaliado a pedido do CHMP pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC). O requerente apresentou por escrito e numa explicação oral os seus fundamentos de que o parecer adotado pelo CHMP poderia não ter avaliado a totalidade dos dados, tendo também fornecido análises adicionais destinadas a fundamentar a segurança clínica do Qsiva na indicação proposta.

O requerente apresentou na sua submissão os seguintes fundamentos para reexaminação:

O requerente sublinhou que o Qsiva é altamente eficaz a alcançar e manter uma perda ponderal nos doentes obesos, com uma magnitude superior à de qualquer outro tratamento farmacológico até à data, com melhoria prevista dos resultados cardiovasculares, metabólicos e outros, além de melhorias demonstradas em termos de tensão arterial, controlo glicémico, lípidos, qualidade de vida, incidência de casos novos de diabetes tipo 2 e outros resultados. Relativamente ao perfil de segurança geral, o requerente chamou a atenção para o facto de o Qsiva ser uma associação de dois medicamentos aprovados com um longo historial de utilização em doses mais altas e perfis de segurança devidamente estabelecidos relativamente a ambos os componentes.

O requerente abordou especificamente os quatro fundamentos para recusa principais iniciais do CHMP:

1. Segurança cardiovascular – De acordo com o requerente, a única preocupação relativa a um potencial aumento do risco cardiovascular decorre de um pequeno aumento (1,6 bpm), relacionado com a dose, da frequência cardíaca que diferiu significativamente do placebo apenas com a dose mais alta, mas não com a dose intermédia, ao passo que a tensão arterial sofreu uma redução consistente e significativa com a dose mais alta e a dose intermédia do Qsiva. Os resultados que incluíram diversos parâmetros de avaliação final compostos de acontecimentos cardíacos adversos major (ACAM) aceites no programa do Qsiva demonstraram a inexistência de aumento do risco relativamente a qualquer um destes parâmetros de avaliação final, em comparação com placebo (taxas de risco <1,0). Além disso, o requerente citou dados de segurança cardiovascular de suporte com base, por um lado, em resultados publicados de estudos clínicos com outros agentes simpatomiméticos noutras indicações e, por outro, em dados históricos com fentermina.

2. Segurança psiquiátrica – Apesar de se ter observado um aumento das notificações de sintomas psiquiátricos e cognitivos com a dose mais alta do Qsiva, a maioria desses acontecimentos apresentou uma gravidade ligeira, ocorreu no início do tratamento e desapareceu espontaneamente ou com a descontinuação do medicamento do estudo. As taxas notificadas relativas à maioria dos efeitos secundários relacionados com o SNC foram análogas entre a dose intermédia e o placebo. Mais importante ainda, não se observaram aumentos dos diagnósticos de depressão major (pelo questionário PHQ-9), da utilização emergente de antidepressivos ou da ideação suicida (pelo questionário C-SSRS) no programa.

3. Risco teratogénico – O topiramato tem sido associado a um risco aumentado de teratogénese; contudo, o topiramato está aprovado há 16 anos e é atualmente utilizado de forma generalizada na UE para a profilaxia da enxaqueca e a epilepsia, implicando um tratamento com doses mais altas. O requerente abordou a necessidade de contraceção eficaz e o risco de teratogénese no RCM e no PGR, que incluiu uma lista de verificação detalhada do prestador de cuidados de saúde e um cartão de informação para o doente. Além disso, o requerente citou o exemplo do topiramato como evidência adicional de que este risco pode ser mitigado com eficácia pelo RCM e PGR.

4. A probabilidade de um uso não conforme – O requerente propôs a implementação de um RCM sólido e de um PGR baseado em formação e nos conhecimentos mais atuais, reforçados adicionalmente pela utilização de uma lista de verificação abrangente para o prescritor e por um cartão de informação para o doente, de modo a serem aplicáveis de forma uniforme e fácil em todos os países da UE. Além disso, foi proposta a criação de um registo de doentes e a realização de um estudo de uso do fármaco, com o propósito de avaliar repetidamente a eficácia destas medidas.

O CHMP considerou o seguinte:

Segundo o CHMP, reconhece-se uma necessidade médica que permanece por satisfazer no tratamento de doentes com obesidade. O Qsiva demonstrou ser muito eficaz na redução do peso corporal, com uma perda ponderal média relativamente ao nível inicial de cerca de 8 e 10 % para a dose intermédia e alta, respetivamente, no primeiro ano. Contudo, não se observou qualquer perda ponderal adicional no segundo ano. Pelo contrário, constatou-se um aumento ponderal médio em todos os grupos. A diminuição do peso pode ser considerada um parâmetro substituto de um resultado cardiovascular benéfico e a atual diretriz da EMA relativa aos medicamentos utilizados no controlo do peso não requer a demonstração de um efeito positivo na morbilidade e mortalidade cardiovascular antes da aprovação. Contudo, os agentes de redução ponderal com um mecanismo de ação com uma influência nociva na frequência cardíaca, como o Qsiva, ou noutros parâmetros cardiovasculares, poderão requerer a exclusão adicional de um efeito cardiovascular prejudicial.

1. Segurança cardiovascular – O CHMP apresentou preocupações metodológicas relativamente à qualidade da fonte dos dados (com taxas de abandono de cerca de 40 % e taxas de perdidos para seguimento superiores a 10 %) e à magnitude do aumento da frequência cardíaca dependente da dose (considerando que a medição da frequência cardíaca não constituiu um parâmetro de avaliação final no programa clínico do Qsiva e que não foi implementada qualquer metodologia padronizada para uma avaliação precisa). O requerente apresentou taxas de risco relativas aos principais acontecimentos cardiovasculares nos indivíduos tratados com o Qsiva. Ainda que estas não tenham revelado um aumento evidente da frequência de acontecimentos com o tratamento, o valor dos dados é limitado considerando que o seguimento foi relativamente curto e que o número total de acontecimentos foi pequeno. Por conseguinte, a ausência de potência e, como tal, de fiabilidade, da análise *pós-hoc* dos acontecimentos cardiovasculares durante o programa de desenvolvimento clínico do Qsiva permanece uma preocupação importante dado que, com um número total de 1526 doentes de baixo risco cardiovascular tratados durante um ano, a taxa prevista de acontecimentos cardiovasculares é extremamente baixa e, como tal, tem um significado reduzido para a avaliação do risco cardiovascular. Segundo o parecer do CHMP, qualquer aumento da frequência cardíaca pode continuar a ser uma preocupação em termos de risco cardiovascular. O CHMP considerou que as estimativas da frequência cardíaca média não constituíam, necessariamente, o parâmetro mais relevante (em comparação com, por exemplo, o aumento da frequência cardíaca no percentil mais alto ou o aumento da percentagem de indivíduos com > 10 bpm). Na ausência de dados de ensaios relativos aos resultados cardiovasculares a longo prazo, a consequência do mecanismo de ação simpatomimético do Qsiva para os resultados cardiovasculares na utilização a longo prazo continua a ser uma preocupação importante para o CHMP. As informações de suporte relativas à segurança da fentermina obtidas na literatura e fornecidas pelo requerente foram consideradas muito limitadas pelo CHMP, devido a fatores como a apresentação de apenas estudos retrospectivos e de coorte, a ausência de um grupo de controlo fiável, etc. Ainda que a quantidade de fentermina na dose alta do Qsiva seja metade da dose atualmente autorizada para utilização como agente único nos EUA e no Reino Unido, demonstrou-se nos estudos farmacocinéticos que a adição do topiramato aumenta em 40 % a exposição à fentermina. Por conseguinte, os efeitos cardiovasculares do Qsiva não podem ser deduzidos a partir de dados relativos a doses mais altas de fentermina como agente único.

2. Segurança psiquiátrica – Depressão, ansiedade e deficiência cognitiva foram notificadas com mais frequência nos doentes tratados com o Qsiva do que nos que receberam placebo. O CHMP considerou inadequada a recolha de dados psiquiátricos com instrumentos de despistagem, como QPH-9 e C-SSRS, dado que os instrumentos de diagnóstico são mais potentes e seriam necessários para estabelecer de forma fiável a relevância clínica e a magnitude dos acontecimentos adversos (AA) psiquiátricos observados com o Qsiva. As taxas de abandono por depressão com o Qsiva foram significativamente superiores às observadas com o placebo; assim, uma vigilância estreita em ensaios poderá ter impedido a progressão para sintomas mais graves. O CHMP questionou a reivindicação do requerente de que, com a aplicação da regra de paragem aos 3 meses nos doentes sem resposta, o número de abandonos devidos aos AA neuropsiquiátricos no grupo Qsiva não seria superior ao observado no grupo do placebo. Quanto aos casos notificados de ideação suicida nos doentes tratados com o Qsiva durante os estudos clínicos, seriam necessárias avaliações regulares neste aspeto. Uma outra preocupação foi a exequibilidade de excluir do tratamento os doentes com depressão moderada. Globalmente, o CHMP considerou necessária a disponibilidade de especialistas psiquiátricos nos locais de tratamento com o Qsiva.

Durante o procedimento de reexaminação, o requerente propôs um RCM adicionalmente revisto que prescinde da dose mais alta do Qsiva, que está associada à taxa mais elevada de acontecimentos adversos psiquiátricos e cardiovasculares. Apesar de o CHMP ter reconhecido que tal poderia melhorar a relação risco-benefício, o CHMP concluiu que a remoção proposta da dose alta do pedido não atenuava de forma suficiente as preocupações do CHMP relativamente ao perfil de segurança psiquiátrica e cardiovascular (ver pontos acima), que permanecem para as doses mais baixas. Além disso, o Comité constatou ser limitado o número real de doentes tratados com a dose intermédia recomendada.

3. Risco teratogénico – O CHMP concordou que o risco decorrente do potencial teratogénico do Qsiva poderá ser mitigado através da implementação de medidas de minimização dos riscos adequadas, incluindo um Plano de Prevenção de Gravidez (PPG), cujos princípios devem ser consistentes com o acordado na UE relativamente à isotretinoína em 2003. Contudo, reconheceu-se que a eficácia do PPG na prática clínica será difícil de manter na utilização a longo prazo.

4. Uso não conforme – O CHMP considera que se prevê que o Qsiva terá uma elevada probabilidade de uso não conforme, sobretudo nos doentes com alguns distúrbios alimentares (por exemplo, bulimia ou distúrbio de compulsão alimentar), bem como nos doentes psiquiátricos, populações pediátricas, adultos com risco cardiovascular alto e doentes idosos. Continuam a existir incertezas sobre se o uso não conforme poderá ser mitigado de forma suficiente através das medidas propostas pelo requerente. A proposta do requerente de manter a prescrição restrita (a médicos com experiência no tratamento da obesidade e/ou comorbilidades relacionadas com a obesidade), mas eliminar os requisitos de distribuição e dispensa restritas permaneceu uma preocupação para o CHMP, na medida em que tal pode continuar a representar uma ampla base de prescritores, não limitada aos especialistas. O registo de doentes proposto foi considerado um componente essencial para a recolha de dados a longo prazo relativamente à segurança do Qsiva e à eficácia das medidas de minimização dos riscos, sobretudo no que se refere ao uso não conforme. Contudo, devido à natureza voluntária do registo, considerou-se que a participação esperada seria baixa e, como tal, a sua capacidade para minimizar o uso não conforme manteve-se uma incerteza.

O CHMP considerou ainda que a restrição da prescrição aos enquadramentos clínicos, onde as decisões de prescrição podem ser tomadas com o apoio de uma equipa clínica multidisciplinar, com capacidade para avaliar tanto a saúde física e mental dos doentes como a adequação do tratamento com o Qsiva, poderia ajudar a minimizar os riscos mas expressou preocupações acerca da exequibilidade desta prática em todos os Estados-Membros da UE.

Fundamentos para a recusa

Considerando que

1. A segurança cardiovascular a longo prazo do Qsiva não foi demonstrada de forma suficiente. O mecanismo de ação da fentermina gera preocupações, dado que possui propriedades simpatomiméticas indutoras de estimulação cardíaca e a sua utilização está associada a um aumento da frequência cardíaca. Só está a ser aprovada para períodos de tratamento a curto prazo (inferiores a três meses) e desconhece-se a sua toxicidade cardíaca a longo prazo. Os dados existentes obtidos com o uso da fentermina têm grandes limitações, não sendo possível extrapolar quaisquer conclusões quanto ao perfil de segurança do Qsiva. A eliminação proposta da dose mais alta do Qsiva não atenua as preocupações. Os dados atualmente disponíveis relativos aos resultados cardiovasculares com o Qsiva permanecem inconclusivos;
2. Desconhece-se a frequência dos efeitos psiquiátricos adversos e respetivas consequências, resultantes sobretudo do componente topiramato, no cenário da utilização a longo prazo deste medicamento numa população de grandes dimensões. Além disso, na ausência de estudos adequados, continuam a ser incertos os efeitos cognitivos de uma tal associação durante o tratamento a longo prazo;
3. Foi notificada a ocorrência de números bastante elevados de gravidezes no programa de ensaios clínicos, o que gerou preocupações relativamente ao risco teratogénico do medicamento quando utilizado num cenário de vida real menos controlado;
4. Prevê-se que seja elevada a probabilidade de uso não conforme deste medicamento fora da população abrangida pela indicação reivindicada. Existem ainda incertezas sobre se as medidas de minimização dos riscos atualizadas, conforme propostas pelo requerente, poderão efetivamente prevenir um tal uso não conforme.

O CHMP considera que, nos termos do artigo 12.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a segurança do medicamento supramencionado não é demonstrada de forma adequada e suficiente.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado para o Qsiva.