

Anexo

**Conclusiones científicas y motivos para la denegación presentados por
la Agencia Europea de Medicamentos**

Conclusiones científicas y motivos para la denegación presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Resumen general de la evaluación científica de Qsiva

- Cuestiones relativas a la calidad

El CHMP consideró aceptable la calidad general del medicamento. No existieron cuestiones sobresalientes sobre la calidad de los principios activos, aunque quedaron sin resolver algunas cuestiones menores en cuanto a la calidad del producto terminado: no se había realizado ninguna validación del proceso para el tamaño de lote a escala industrial propuesto, por lo que el lote de mayor tamaño que podría haberse aceptado serían lotes a escala piloto. Se revisó la especificación del producto acabado basándose en los resultados de los datos del lote y un segundo método para el ensayo de identidad incluido para cada principio activo. Fueron necesarios otros estudios de estabilidad de perlas de FEN y perlas de TPM almacenadas a granel para respaldar el inicio del periodo de validez en el momento del llenado de las cápsulas. Durante el procedimiento surgieron estas reservas con el solicitante, aunque nunca se abordaron de forma adecuada.

- Cuestiones relativas a la eficacia

El tratamiento con Qsiva 7,5/46 mg y 15/92 mg durante 28 y 56 semanas produjo reducciones del peso corporal clínicamente relevantes, alcanzando su efecto máximo aproximadamente a las 36-40 semanas de tratamiento. La pérdida de peso fue superior en comparación con otros adelgazantes ya autorizados. El efecto fue similar en las subpoblaciones examinadas, pero la experiencia en personas de mayor edad y pacientes con enfermedades cardiovasculares era muy limitada.

- Cuestiones relativas a la seguridad

Los acontecimientos adversos conocidos de la fentermina son palpitaciones, taquicardia, elevación de la presión arterial, psicosis, efectos sobre el SNC y gastrointestinales, y con el topiramato son parestesia, trastornos del gusto, oculares, psiquiátricos y cognitivos. Muchos de estos acontecimientos adversos también se notificaron con Qsiva como combinación de dosis fijas de fentermina/topiramato en 4 estudios de fase III fundamentales y dos estudios de fase II complementarios. Se observó un aumento dependiente de la dosis de la incidencia de depresión (3,8% en el grupo de dosis media frente al 7,7 % en el grupo de dosis más alta, con 3,4 % en el grupo de placebo), ansiedad (4,8 % frente al 7,9 %, respectivamente, con 2,6 % en el grupo de placebo), insomnio (6,8 % frente al 10,8 %, respectivamente, con 5,7 % en el grupo de placebo), parestesia (11,8 % frente al 17,3 %, respectivamente, con 1,2 % en el grupo de placebo) y trastornos cognitivos (5,0 % frente al 7,6 %, respectivamente, con 1,5% en el grupo de placebo; principalmente trastornos de la atención, alteración de la memoria y trastornos del lenguaje). En el entorno del uso prolongado de este producto en una población grande se desconoce la frecuencia de los efectos psiquiátricos adversos y sus consecuencias, así como los efectos cognitivos.

La fentermina, como sustancia anfetamínica, tiene un potencial adictivo bien conocido. El topiramato es una conocida sustancia teratógena que causa anomalías congénitas. En el programa de ensayos clínicos se han notificado cifras bastante elevadas de embarazos, lo que suscita reservas sobre el riesgo teratogénico del producto usado en un entorno de la vida real menos controlado. Debido al efecto inhibidor del topiramato sobre la anhidrasa carbónica renal, se observaron reducciones del bicarbonato sérico por debajo de 21 mEq/l en el 2,1 %, 6,4 % y 12,8 % en los grupos de placebo y de dosis media y alta, y por tanto existen reservas en la población de destino.

Una de las reservas fue el mecanismo de acción de la fentermina, ya que posee propiedades simpaticomiméticas que inducen la estimulación cardíaca, y su uso está asociado con un aumento de la frecuencia cardíaca. En la cohorte de 1 año, la frecuencia de trastornos cardíacos (generalmente

palpitaciones y aumento de la frecuencia cardíaca) fue superior en los grupos de Qsiva (4,2 % y 4,7 % en los grupos de dosis media y alta, respectivamente) en comparación con el placebo (1,8 %). El cambio medio de la frecuencia cardíaca con respecto al valor basal en la semana 108 fue algo superior en los grupos de Qsiva (1,3 lpm y 1,7 lpm, respectivamente) que en el grupo de placebo (0,4 lpm). En un metanálisis de los acontecimientos cardiovasculares se demostró que la población estudiada tenía un riesgo bajo de sufrir acontecimientos cardiovasculares. A pesar de ello, en los estudios no hubo una alerta general sobre un mayor riesgo de acontecimientos cardiovasculares y se desconocen las consecuencias de una mayor frecuencia cardíaca en personas con enfermedad cardiovascular anterior o actual. Por ello, los datos actualmente disponibles sobre los resultados cardiovasculares de Qsiva no se consideran concluyentes y su seguridad cardiovascular a largo plazo no ha establecido suficientemente.

Según las conclusiones científicas del CHMP adoptadas el 18 de octubre de 2012 de que Qsiva no podía autorizarse para el tratamiento de

la obesidad, incluidos la pérdida de peso y el mantenimiento de la pérdida de peso en adultos, como complemento a una dieta hipocalórica y actividad física. Qsiva está recomendado para pacientes obesos ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) o pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) con comorbilidades relacionadas con el peso, tales como hipertensión, diabetes tipo 2 o dislipidemia. Qsiva debe ser prescrito por médicos especializados en el tratamiento de la obesidad y las comorbilidades relacionadas con la obesidad.,

ya que no estaba suficientemente demostrada la seguridad del medicamento citado, el solicitante alegó motivos detallados para que se revisarán los motivos de la denegación.

Motivos de la revisión

De acuerdo con una petición del solicitante en el momento de la revisión, el CHMP reunió con otros expertos a un Grupo de asesoramiento científico (SAG) sobre Endocrinología de la diabetes, invitándoles a exponer sus puntos de vista sobre los motivos de denegación por parte del CHMP, teniendo en cuenta la respuesta del solicitante. El solicitante presentó con los motivos para la revisión, un Resumen de las características del producto (RCP) revisado y las propuestas del plan de gestión de riesgos (PGR). El PGR propuesto fue evaluado a petición del CHMP por el Comité de evaluación de riesgos de farmacovigilancia (PRAC). El solicitante presentó por escrito y en una exposición oral sus motivos de que el dictamen del CHMP adoptado puede no haber considerado los datos en su totalidad y también presentó otros análisis para respaldar la seguridad clínica de Qsiva en la indicación propuesta.

El solicitante alegó en su presentación los siguientes motivos para la revisión:

El solicitante destacó que Qsiva es muy eficaz para lograr y mantener la pérdida de peso en pacientes obesos, de una magnitud superior a la de cualquier otro tratamiento farmacológico hasta la fecha, con una mejora previsible de los resultados cardiovasculares, metabólicos y de otro tipo, así como mejoras demostradas de la presión arterial, el control glucémico, los niveles de lípidos, la calidad de vida, la incidencia de una diabetes tipo 2 de nueva aparición y otros resultados. Respecto al perfil de seguridad general, el solicitante indicó que Qsiva es una combinación de dos fármacos autorizados con amplios antecedentes de uso a dosis elevadas y perfiles de seguridad bien descritos para ambos componentes.

El solicitante abordó específicamente los cuatro motivos principales de denegación por parte del CHMP:

1. Seguridad cardiovascular - Según el solicitante, la única reserva sobre un posible aumento del riesgo CV proviene de un pequeño aumento, relacionado con la dosis, de la frecuencia cardíaca (1,6 lpm), que difirió significativamente del placebo únicamente con la dosis más alta, pero no con la dosis media, mientras que la presión arterial se redujo de forma coherente y significativa tanto con la dosis media como con la superior de Qsiva. Los resultados obtenidos con diversas variables compuestas aceptadas de complicaciones cardíacas graves en el programa de Qsiva no mostraron ningún aumento de ninguna de estas variables en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos (HR) <1,0). El solicitante

citó más datos de seguridad CV complementarios a los resultados publicados de estudios clínicos con otros fármacos simpaticomiméticos en otras indicaciones y de datos anteriores con fentermina.

2. Seguridad psiquiátrica - Aunque aumentaron las notificaciones de síntomas psiquiátricos y cognitivos con la dosis superior de Qsiva, la mayor parte de estos acontecimientos fueron de intensidad leve, aparecieron al principio del tratamiento, remitieron espontáneamente o con la interrupción del medicamento del estudio. Las tasas notificadas para la mayoría de los efectos secundarios relacionados con el SNC fueron similares con la dosis media y placebo. Cabe resaltar que en el programa no se incrementaron los diagnósticos de depresión mayor (en el cuestionario PHQ-9), uso urgente de antidepresivos o suicidalidad (en el cuestionario C-SSRS).

3. Riesgo teratogénico - El topiramato se ha asociado con un mayor riesgo de teratogenia; sin embargo, el topiramato lleva autorizado 16 años y en la actualidad su uso está muy extendido en la UE para la profilaxis de la migraña y la epilepsia, que requiere un tratamiento con dosis más elevadas. El solicitante abordó la necesidad de un método anticonceptivo efectivo y el riesgo de teratogenia en el RCP y el PGR, que incluía una lista de comprobación detallada de profesionales sanitarios y una tarjeta de formación sanitaria para el paciente. Además, el solicitante citó el ejemplo del topiramato como una prueba más de que este riesgo puede ser paliado de forma efectiva por el RCP y el PGR.

4. La probabilidad del uso extraoficial - El solicitante propuso establecer un RCP sólido y un PGR moderno basado en la formación, reforzado además por el uso de una lista de comprobación detallada del prescriptor y una tarjeta de formación sanitaria para el paciente, para implementarlas de forma fácil y uniforme en todos los estados de la UE. Además, se propuso realizar el registro y un estudio de utilización del fármaco por parte del paciente para evaluar de forma repetida la efectividad de estas medidas.

El CHMP consideró lo siguiente:

En opinión del CHMP se reconoce que sigue sin encontrarse un tratamiento para los pacientes obesos. Qsiva ha demostrado una gran eficacia para reducir el peso corporal, con una pérdida media de peso respecto al valor basal de aproximadamente el 8 % y 10 % con la dosis media y alta, respectivamente, en el primer año. No obstante, en el segundo año no se observó más pérdida de peso, más bien se constató un aumento medio de peso en todos los grupos. La reducción de peso se puede considerar un parámetro secundario para un resultado cardiovascular (CV) beneficioso y la directriz actual de la EMA sobre medicamentos para el control de peso no exige ninguna demostración de un posible efecto positivo sobre la morbilidad CV antes de la autorización. No obstante, los fármacos adelgazantes con un mecanismo de acción que afecta negativamente a la frecuencia cardíaca, como Qsiva, o a otros parámetros cardiovasculares, pueden requerir una exclusión ulterior de un efecto CV perjudicial.

1. Seguridad cardiovascular - El CHMP tiene reservas metodológicas con respecto a la calidad de la fuente de datos (con tasas de abandono cercanas al 40 % y una tasa de no disponibilidad para el seguimiento superior al 10 %) y la magnitud del aumento, dependiente de la dosis, de la frecuencia cardíaca (ya que la medición de la frecuencia cardíaca no fue un criterio de valoración en el programa clínico de Qsiva y no se aplicó una metodología normalizada para la evaluación exacta). El solicitante presentó cocientes de riesgos instantáneos (HR) para acontecimientos cardiovasculares superiores en personas tratadas con Qsiva. Aunque estos no mostraron una mayor frecuencia evidente de acontecimientos con el tratamiento, los datos tienen un valor limitado, ya que la duración del seguimiento fue relativamente corta y el número total de acontecimientos, pequeño. Por tanto, la falta de potencia y, por ende, la fiabilidad, del análisis retrospectivo de los acontecimientos cardiovasculares durante el programa de desarrollo clínico de Qsiva continúa siendo una reserva importante, ya que, con un total de 1526 pacientes de riesgo CV bajo tratados durante un año, la tasa previsible de acontecimientos CV es extremadamente baja y por ello de baja significación para la evaluación del riesgo CV. En opinión del CHMP, todo aumento de la frecuencia cardíaca puede constituir una reserva en cuanto al riesgo CV. El CHMP consideró que las estimaciones de la frecuencia cardíaca no eran necesariamente el parámetro más importante (comparado con, por ejemplo, el

aumento de la frecuencia cardíaca en el percentil máximo o la mayor proporción de personas con > 10 lpm). La consecuencia del mecanismo de acción simpaticomimético de Qsiva para un episodio CV con el uso prolongado continúa siendo una reserva importante para el CHMP en ausencia de datos experimentales de episodios CV a largo plazo. El CHMP consideró que la información complementaria sobre la seguridad de la fentermina de la literatura presentada por el solicitante era muy limitada, debido a factores como la presentación solo de estudios de cohortes retrospectivos, ausencia de un grupo de control fiable, etc. Aunque la cantidad de fentermina a la dosis alta de Qsiva es la mitad de la autorizada actualmente para su uso en monoterapia en los EE. UU. y el Reino Unido, en los estudios de la farmacocinética se demostró que la adición de topiramato aumentaba la exposición a la fentermina en el 40%. Por tanto, los efectos cardiovasculares de Qsiva no pueden extrapolarse a partir de los datos con dosis más altas de fentermina en monoterapia.

2. Seguridad psiquiátrica - Depresión, ansiedad y alteraciones cognitivas fueron los acontecimientos adversos más frecuentes en pacientes tratados con Qsiva respecto a placebo. Al CHMP le resultó inapropiada la obtención de datos psiquiátricos con instrumentos de cribado como QPH-9 y C-SSRS, ya que los instrumentos diagnósticos tienen más potencia y podrían ser necesarios para establecer de forma fiable la relevancia clínica y la magnitud de los acontecimientos adversos (AA) psiquiátricos observados con Qsiva. Las tasas de abandono por depresión con Qsiva sobrepasaron de forma significativa las de placebo; por tanto, la estricta supervisión en los ensayos puede haber detenido la progresión hacia otros signos más graves. El CHMP puso en cuestión la reivindicación del solicitante de que aplicando la regla de suspensión de 3 meses para las personas que no responden, el número de abandonos por AA neuropsiquiátricos en el grupo de Qsiva no superaría al del grupo de placebo. En cuanto a los casos notificados de ideación de suicidio en los pacientes tratados con Qsiva durante los estudios clínicos, serían precisas evaluaciones periódicas en este sentido. Otra reserva fue la viabilidad para excluir del tratamiento a pacientes con depresión moderada. En su conjunto, el CHMP consideró necesario disponer de especialistas psiquiátricos en los centros de tratamiento con Qsiva.

Durante el procedimiento de revisión, el solicitante propuso otro RCP revisado que renuncia a la dosis superior de Qsiva, asociada con la cifra más alta de acontecimientos adversos psiquiátricos y cardiovasculares. Aunque el CHMP admitió que esto podría mejorar la relación riesgo/beneficio, el CHMP concluyó que la retirada propuesta de la dosis alta de la solicitud no mitigaría suficientemente las reservas del CHMP tanto en cuanto al perfil de seguridad psiquiátrico como al cardiovascular (véanse los puntos anteriores), que quedan para las dosis más bajas. Además, el Comité observó que los números reales de pacientes tratados con la dosis media recomendada eran muy limitados.

3. Riesgo teratogénico - El CHMP aceptó que el riesgo de potencial teratogénico de Qsiva podría ser mitigado aplicando medidas de minimización del riesgo adecuadas, que incluyen un Plan de prevención del embarazo (PPE), cuyos principios podrían concordar con los aceptados en la UE para la isotretinoína en 2003. No obstante, se reconoció que la efectividad del PPE en la práctica clínica sería difícil de mantener con el uso a largo plazo.

4. Uso extraoficial - El CHMP considera que se prevé que Qsiva tenga una elevada probabilidad de uso extraoficial, particularmente en pacientes con algunos trastornos nutricionales (como bulimia, trastorno por "atracon") así como en los pacientes psiquiátricos, poblaciones pediátricas, adultos con un riesgo CV elevado y ancianos. Existe incertidumbre de si el uso extraoficial puede mitigarse suficientemente con las medidas propuestas por el solicitante. El CHMP continuó teniendo reservas frente a la propuesta del solicitante de mantener una prescripción restrictiva (para los médicos especializados en el tratamiento de la obesidad y/o las comorbilidades relacionadas con la obesidad), pero de eliminar la distribución restringida y los requisitos de dispensación, ya que esto podría seguir representando una amplia base para los que prescriben, que no se limitaría a los especialistas. El registro de pacientes propuesto se consideró un componente clave para reunir datos a largo plazo sobre la seguridad de Qsiva y la efectividad de las medidas de minimización del riesgo, especialmente en relación con el uso extraoficial. Sin embargo, dado

el carácter voluntario del registro, la participación esperada se consideró baja y, por tanto, continuó siendo incierta su capacidad para reducir al mínimo el uso extraoficial.

El CHMP consideró además que restringir la prescripción al entorno clínico, en el que las decisiones sobre la prescripción pueden ser tomadas por un equipo clínico multidisciplinar, que puede evaluar tanto la salud física como la mental de los pacientes y la idoneidad del tratamiento con Qsiva, podría contribuir a minimizar los riesgos, pero seguía teniendo reservas sobre la viabilidad de esta práctica en todos los Estados miembros de la UE.

Motivos para la denegación

Considerando que:

1. No se ha establecido suficientemente la seguridad cardiovascular a largo plazo de Qsiva. Una de las reservas es el mecanismo de acción de la fentermina, ya que posee propiedades simpaticomiméticas que inducen la estimulación cardíaca y su uso está asociado con un aumento de la frecuencia cardíaca. Sólo se autoriza para periodos cortos de tratamiento (menos de 3 meses) y se desconoce su toxicidad cardíaca a largo plazo. Los datos existentes sobre el uso de la fentermina tienen limitaciones importantes y no pueden extrapolarse las conclusiones sobre el perfil de seguridad de Qsiva. La retirada propuesta de la dosis superior para el uso de Qsiva no mitiga las reservas. Los datos sobre los resultados cardiovasculares actualmente disponibles para Qsiva siguen sin ser concluyentes;
2. Se desconoce la frecuencia de los efectos psiquiátricos adversos y sus consecuencias, en particular los derivados del componente topiramato, en el entorno del uso a largo plazo de este producto en una población grande. Además, los efectos cognitivos de esta combinación durante el tratamiento a largo plazo continúan siendo inciertos a falta de estudios adecuados;
3. En el programa de ensayos clínicos se han notificado cifras bastante elevadas de embarazos, lo que suscita reservas sobre el riesgo teratogénico del producto usado en un entorno de la vida real con menor control;
4. Es previsible que la probabilidad del uso extraoficial de este producto fuera de la población cubierta por la indicación reivindicada sea alta. Sigue existiendo incertidumbre sobre si las medidas de minimización del riesgo actualizadas propuestas por el solicitante podrían prevenir de forma efectiva este uso extraoficial.

El CHMP es de la opinión que, conforme al Artículo 12 del Reglamento (CE) 726/2004, la seguridad del medicamento citado no se ha demostrada de forma adecuada o suficiente.

Por tanto, el CHMP ha recomendado denegar la concesión de la autorización de comercialización para Qsiva.