

## **Bilaga**

### **EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag**

## EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Qsiva

- Kvalitetsfrågor

Läkemedlets generella kvalitet ansågs godtagbar av CHMP. Det fanns inga kvarstående frågor om kvaliteten hos de aktiva substanserna, men mindre frågor var fortfarande olösta när det gäller kvaliteten hos det färdiga läkemedlet: ingen processvalidering av den föreslagna tillverkningsprocessen av produktionsstorlek hade utförts. Den största satsstorlek som skulle ha varit acceptabel är därför tillverkningssatser av pilotstorlek. Specifikationen för den färdiga produkten skulle revideras baserat på de satsvisa dataresultaten och en andra metod för identitetstest inkluderas för varje läkemedelssubstans. Ytterligare stabilitetsstudier på fentermingranulat och topiramatgranulat som förvarats i bulk var nödvändiga för att stödja en start av hållbarhetstiden vid tidpunkten för kapselfyllning. Dessa frågor togs upp med sökanden under förfarandet, men blev aldrig besvarade på ett tillfredsställande sätt.

- Effektfrågor

Behandling med Qsiva 7,5/46 mg och 15/92 mg i 28 och 56 veckor resulterade i kliniskt relevanta minskningar av kroppsvikten, med maximal effekt efter ungefär 36–40 veckors behandling. Viktminskningens storlek var större jämfört med tidigare godkända viktreducerande medel. Effekten var likartad i undersökta subpopulationer, men erfarenheten hos äldre försökspersoner och patienter med kardiovaskulär sjukdom var mycket begränsad.

- Säkerhetsfrågor

Kända biverkningar vid användning av fentermin är hjärklappning, takykardi, förhöjt blodtryck, psykos, CNS-effekter och gastrointestinala effekter och vid användning av topiramat parestesi, smakförändringar, okulära störningar, psykiska och kognitiva störningar. Många av dessa biverkningar rapporterades också med Qsiva som en fast doskombination av fentermin/topiramat i fyra pivotala fas III-studier och två stödjande fas II-studier. Det skedde en dosberoende ökning av incidensen av depression (3,8 % i gruppen som fick mittdosen mot 7,7 % i gruppen som fick den högsta dosen, med 3,4 % i placebogruppen), ångest (4,8 % respektive 7,9 %, med 2,6 % i placebogruppen), sömnlöshet (6,8 % respektive 10,8 %, med 5,7 % i placebogruppen), parestesi (11,8 % respektive 17,3 %, med 1,2 % i placebogruppen) och kognitiva störningar (5,0 % respektive 7,6 %, med 1,5 % i placebogruppen; främst uppmärksamhetsstörningar, minnesnedsättning och språkstörningar). Vid långtidsanvändning av denna produkt i en stor population är frekvensen av psykiska biverkningar och deras konsekvenser, liksom de kognitiva effekterna, okända.

Fentermin är en amfetaminliknande substans med en välkänd risk för drogmissbruk. Topiramat är känt som en teratogen substans som orsakar medfödda missbildningar. Graviditeter har rapporterats i ganska stort antal i det kliniska prövningsprogrammet, vilket väcker farhågor beträffande produktens teratogena risk när den används i mindre kontrollerade, verkliga livssituationer. På grund av topiramats hämmande effekt på renalt kolsyreanhydras sågs minskningar av bikarbonat i serum på under 21 mEqv/liter hos 2,1 %, 6,4 % och 12,8 % i grupperna som fick placebo, mittdos och hög dos, och är därför oroväckande vid användning hos målpopulationen.

Fentermins verkningsmekanism var ett problem, eftersom det har sympatomimetiska egenskaper, däribland hjärtstimulering, och dess användning är förknippad med ökad hjärtfrekvens. I 1-årskohorten var frekvensen av hjärtstörningar (främst hjärklappning och ökad hjärtfrekvens) högre i Qsiva-grupperna (4,2 % och 4,7 % i mittdos- respektive högdosgruppen) jämfört med placebo (1,8 %). Den genomsnittliga förändringen i hjärtfrekvens från studiestart till vecka 108 var också högre i Qsiva-grupperna (1,3 bpm respektive 1,7 bpm) än i placebogruppen (0,4 bpm). En meta-analys av kardiovaskulära händelser visade

att den studerade populationen hade låg risk för kardiovaskulära händelser. Trots att det inte fanns något generellt tecken på en ökad risk för kardiovaskulära händelser i studierna är konsekvenserna av ökad hjärtfrekvens hos patienter som har haft eller har kardiovaskulär sjukdom okända. Därför ansågs de kardiovaskulära resultat för Qsiva som för närvarande finns tillgängliga vara otillräckliga och Qsivas långsiktiga kardiovaskulära säkerhet har inte blivit tillräckligt bevisad.

Efter CHMP:s vetenskapliga slutsatser, som antogs den 18 oktober 2012, att Qsiva inte godkändes för behandling av

*fetma, inklusive viktninskning och bibehållande av viktninskning hos vuxna, som komplement till diet med reducerat kaloriinnehåll och fysisk aktivitet. Qsiva rekommenderas för överviktiga patienter ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) eller överviktiga patienter ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) med viktrelaterade komorbiditeter såsom hypertoni, typ 2-diabetes eller dyslipidemi. Qsiva ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av fetma och fetmarelaterade komorbiditeter.*

eftersom säkerheten med ovan nämnda läkemedel inte var tillräckligt visad, lämnade sökanden in utförliga skäl till förnyad prövning av skälen till avslag.

### **Skäl till förnyad prövning**

Efter begäran från sökanden vid tidpunkten för den förnyade prövningen sammankallade CHMP en vetenskaplig rådgivande grupp (SAG) för diabetes/endokrinologi med ytterligare experter och bad experterna ge sina synpunkter på CHMP:s skäl till avslag, med hänsyn till sökandens svar. Sökanden tillhandahöll, tillsammans med skälen för förnyad prövning, en ändrad produktresumé och förslag till riskhanteringsplan. På begäran av CHMP bedömdes den föreslagna riskhanteringsplanen av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Sökanden presenterade skriftligen och vid en muntlig förklaring sina skäl till att det antagna yttrandet från CHMP kanske inte hade beaktat data till fullo och tillhandahöll också ytterligare analyser till stöd för Qsivas kliniska säkerhet vid den föreslagna indikationen.

*Sökanden presenterade i sin ansökan följande skäl till förnyad prövning:*

Sökanden betonade att Qsiva är mycket effektivt när det gäller att uppnå och bibehålla viktninskning hos överviktiga patienter, i större omfattning som andra farmakologiska behandlingar hittills har gjort, med förväntad förbättring av kardiovaskulära, metaboliska och andra resultat, samt att det har visat förbättringar i blodtryck, glykemisk kontroll, lipider, livskvalitet, förekomst av nydebuterad typ 2-diabetes och andra resultat. Sökanden påpekade att när det gäller den allmänna säkerhetsprofilen är Qsiva en kombination av två godkända läkemedel med lång användning i högre doser och väletablerade säkerhetsprofiler för båda komponenterna.

*Sökanden inriktar sig speciellt på CHMP:s fyra ursprungliga främsta skäl till avslag:*

1. Kardiovaskulär säkerhet – enligt sökanden beror den enda farhågan om en potentiellt ökad kardiovaskulär risk på en liten (1,6 bpm) dosrelaterad ökning i hjärtfrekvens som skilde sig signifikant från placebo endast i den högsta dosen, men inte i mittdosen, medan blodtrycket genomgående och signifikant reducerades av både mittdosen och den högsta dosen av Qsiva. Resultat som använder olika accepterade sammansatta MACE-effektmått i Qsiva-programmet visade ingen ökad risk för något av dessa effektmått jämfört med placebo (riskkvoter  $<1,0$ ). Sökanden citerade vidare stödjande kardiovaskulära data från publicerade resultat av kliniska studier med andra sympatomimetika vid andra indikationer och från historiska data med fentermin.

2. Psykisk säkerhet – även om det fanns en ökning av rapporter om psykiska och kognitiva symtom med den högsta dosen av Qsiva var flertalet av dessa händelser lindriga, förekom tidigt under behandling, försvann spontant eller vid utsättande av studieläkemedlet. Rapporterade frekvenser av de flesta CNS-relaterade biverkningar var likartade för mittdosen och placebo. Det viktiga är att det inte förekom

någon ökning av diagnoserna på egentlig depression (med frågeformuläret PHQ-9), plötslig användning av antidepressiva medel eller självmordsbenägenhet (med frågeformuläret C-SSRS) i programmet.

3. Teratogen risk – topiramat har förknippats med en ökad risk för teratogenes; topiramat har dock varit godkänt i 16 år och används för närvarande allmänt inom EU för migränprofylax och epilepsi, som kräver behandling i högre doser. Sökanden tog upp behovet av effektiv preventivmetod och risken för teratogenes i produktresumén och riskhanteringsplanen, vilka inkluderade en detaljerad checklista för vårdgivare samt ett patientutbildningskort. Sökanden anförde vidare exemplet topiramat som ytterligare bevis på att risken effektivt kan minskas med produktresumén och riskhanteringsplanen.

4. Sannolikheten vid icke avsedd användning – en robust produktresumé och aktuell utbildningsbaserad riskhanteringsplan, vilka förstärks ytterligare genom användning av en omfattande checklista för förskrivare och patientutbildningskort, föreslogs införas av sökanden så att de på ett enhetligt och enkelt sätt är genomförbara i alla EU-länder. Dessutom föreslogs att studie av patientregister och läkemedelsanvändning skulle utföras för att upprepade gånger utvärdera effekten av dessa åtgärder.

#### *CHMP ansåg följande:*

Enligt CHMP erkänns ett medicinskt behov vid behandling av patienter med fetma. Qsiva har visat sig vara mycket effektivt när det gäller att minska kroppsvikten, med en genomsnittlig viktminskning av utgångsvikten med ungefär 8 och 10 % för mittdosen respektive den höga dosen under det första året. Ingen ytterligare viktminskning sågs dock under det andra året, det förekom snarare en genomsnittlig viktökning i alla grupper. Viktminskning kan antas vara en surrogatparameter för ett gynnsamt kardiovaskulärt resultat och EMA:s nuvarande riktlinjer för läkemedel som används för viktkontroll kräver inte att en positiv effekt på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet visas före godkännande. Viktreducerande medel som har en verkningsmekanism med skadlig inverkan på hjärtfrekvens, såsom Qsiva, eller andra kardiovaskulära parametrar, kräver dock att skadlig kardiovaskulär effekt utesluts ytterligare.

1. Kardiovaskulär säkerhet – CHMP hade metodologiska farhågor i fråga om datakällans kvalitet (med avhopsfrekvenser på cirka 40 % och en frekvens av förlorade vid uppföljning på över 10 %) och storleken hos den dosberoende ökningen i hjärtfrekvens (eftersom mätning av hjärtfrekvens inte var ett effektmått i det kliniska programmet för Qsiva och ingen standardiserad metod för korrekt bedömning realiserades). Sökanden presenterade riskkvoter för större kardiovaskulära händelser hos försökspersoner som behandlats med Qsiva. Även om riskkvoterna visade att det inte förekom någon tydligt ökad händelsefrekvens vid behandling, har dessa data begränsat värde eftersom uppföljningstiden var relativt kort och det totala antalet händelser var litet. Därför utgör den bristande styrkan, och därmed tillförlitligheten, hos post hoc-analysen av kardiovaskulära händelser under Qsivas kliniska utvecklingsprogram fortfarande ett stort problem, eftersom ett totalt antal på 1 526 patienter med låg kardiovaskulär risk som behandlades i ett år är extremt lågt och således av liten betydelse för bedömning av den kardiovaskulära risken. Enligt CHMP kan en ökad hjärtfrekvens fortfarande utgöra ett problem när det gäller kardiovaskulär risk. CHMP ansåg att beräkningar av den genomsnittliga hjärtfrekvensen inte nödvändigtvis var den mest relevanta parametern (jämfört med t.ex. ökad hjärtfrekvens i den högsta percentilen eller ökad andel patienter med >10 bpm). Konsekvensen av Qsivas sympatomimetiska verkningsmekanism när det gäller kardiovaskulära resultat vid långtidsanvändning är fortfarande ett principiellt problem för CHMP i avsaknad av långsiktiga kardiovaskulära resultat från kliniska prövningar. Den stödande informationen om fentermins säkerhet från litteraturen som sökanden tillhandahöll ansåg CHMP vara mycket begränsad på grund av faktorer såsom att endast retrospektiva kohortstudier lämnats in, frånvaro av tillförlitlig kontrollgrupp osv. Även om mängden fentermin i den höga dosen av Qsiva är hälften av den som för närvarande är godkänd för användning som monoterapi i USA och Storbritannien, visades att tillägg av topiramat ökar exponeringen för fentermin med 40 % i de farmakokinetiska

studierna. Därför kan inte de kardiovaskulära effekterna av Qsiva impliceras från data för högre doser av fentermin som enda läkemedel.

2. Psykiatrisk säkerhet – depression, ångest och kognitiv försämring rapporterades oftare hos patienter som behandlades med Qsiva jämfört med placebo. CHMP fann att insamlingen av psykiska data med screeninginstrument såsom QPH-9 och C-SSRS var otillräcklig, eftersom diagnostiska instrument är kraftfullare och skulle behövas för att tillförlitligt fastställa den kliniska relevansen och omfattningen av de psykiska biverkningar som observerats med Qsiva. Bortfallsfrekvenserna till följd av depression med Qsiva var signifikant fler än med placebo; således kunde noggrann övervakning i prövningarna kanske ha stoppat progression till allvarigare symtom. CHMP ifrågasatte sökandens påstående att genom att tillämpa regeln att stoppa behandling efter 3 månader för dem som inte svarar på behandling, skulle antalet avhopp på grund av neuropsykiatriska biverkningar i Qsiva-gruppen inte överstiga dem i placebogruppen. När det gäller rapporterade fall av självmordstankar hos patienter som behandlades med Qsiva under de kliniska studierna, skulle det krävas regelbundna bedömningar med avseende på detta. Ett annat problem var möjligheten att exkludera patienter med måttlig depression från behandling. Generellt sett ansåg CHMP det vara nödvändigt med tillgång till psykiatrisk expertis där man ger behandling med Qsiva.

Under omprövningsförfarandet föreslog sökanden en ytterligare reviderad produktresumé som utesluter den högsta dosen av Qsiva, vilken är förknippad med psykiska och kardiovaskulära biverkningar. Även om CHMP medgav att detta skulle kunna förbättra nytta-riskförhållandet, kom CHMP fram till att förslaget att avlägsna den högsta dosen från ansökan inte i tillräcklig grad dämpar CHMP:s farhågor i fråga om såväl den psykiska som den kardiovaskulära säkerhetsprofilen (se punkter ovan), vilka kvarstår för de lägre doserna. Dessutom konstaterade kommittén att det faktiska antalet patienter som behandlades med den rekommenderade mittdosen var begränsat.

3. Teratogen risk – CHMP enades om att risken med Qsivas teratogena potential kan minskas genom att införa lämpliga riskminimeringsåtgärder, som inkluderar en graviditetsförebyggande plan, vars principer bör överensstämja med vad man kommit överens om i hela EU för isotretinoin 2003. Man insåg dock att det kommer att vara svårt att i klinisk praxis upprätthålla den graviditetsförebyggande planens effektivitet vid långtidsanvändning.

4. Icke avsedd användning – CHMP anser att Qsiva förväntas ha hög sannolikhet för icke avsedd användning, särskilt hos patienter med vissa nutritionsstörningar (t.ex. bulimi, hetsättningsstörning) liksom psykiatriska patienter, pediatrika populationer, vuxna med hög kardiovaskulär risk och äldre patienter. Det råder fortfarande osäkerhet om icke avsedd användning kan minskas tillräckligt genom de åtgärder sökanden föreslog. Sökandens förslag att behålla begränsad förskrivning (till läkare med erfarenhet av behandling av fetma och/eller fetmarelaterade komorbiditeter), men att ta bort krav på begränsad distribution och utlämning, är fortfarande ett problem för CHMP, eftersom detta fortfarande utgör en bred förskrivningsgrund som inte begränsas till specialister. Det föreslagna patientregistret ansågs vara en viktig komponent för att samla in långtidsdata om säkerheten hos Qsiva och om riskminimeringsåtgärdernas effektivitet, särskilt när det gäller icke avsedd användning. På grund av att registret är frivilligt ansågs dock det förväntade deltagandet bli lågt och därmed är dess förmåga att minimera icke avsedd användning oviss.

CHMP ansåg dessutom att en begränsning av förskrivningen till kliniska enheter där förskrivningsbesluten kan informeras av ett multidisciplinärt kliniskt team, som kan bedöma både den fysiska och psykiska hälsan hos patienterna samt lämpligheten av behandling med Qsiva, skulle kunna minimera riskerna, men hade farhågor beträffande genomförbarheten av denna praxis i alla EU:s medlemsstater.

## Skäl till avslag

Skälen är följande:

1. Qsivas långsiktiga kardiovaskulära säkerhet har inte blivit tillräckligt bevisad. Fentermins verkningsmekanism är ett problem, eftersom det har sympatomimetiska egenskaper, däribland hjärtstimulering, och dess användning är förknippad med ökad hjärtfrekvens. Det har endast godkänts för korttidsbehandling (mindre än tre månader) och dess långsiktiga hjärttoxicitet är okänd. Befintliga data från användning av fentermin har stora begränsningar och kan inte extrapoleras med avseende på slutsatser om säkerhetsprofilen för Qsiva. Det föreslagna avlägsnandet av högsta dosen vid användning av Qsiva dämpar inte farhågorna. Nuvarande kardiovaskulära resultat som är tillgängliga för Qsiva är fortfarande ofullständiga.
2. Frekvensen av psykiska biverkningar och deras konsekvenser, i synnerhet till följd av innehållsämnet topiramat, är okänd vid långtidsanvändning av denna produkt i en stor population. Dessutom är de kognitiva effekterna av en sådan kombination vid långtidsbehandling fortfarande ovissa i avsaknad av adekvata studier.
3. Graviditeter har rapporterats i ganska stort antal i det kliniska prövningsprogrammet, vilket väcker farhågor beträffande produktens teratogena risk när den används i mindre kontrollerade, verkliga livssituationer.
4. Sannolikheten för icke avsedd användning av denna produkt utanför den population som omfattas av den ansökta indikationen förväntas vara hög. Det råder fortfarande osäkerhet om huruvida de uppdaterade riskminimeringsåtgärder som sökanden föreslagit effektivt skulle kunna förhindra sådan icke avsedd användning.

CHMP anser i enlighet med artikel 12 i förordning (EG) nr 726/2004 att säkerheten för ovan nämnda läkemedel inte är korrekt eller tillräckligt visad.

CHMP har därför rekommenderat avslag på ansökan om godkännande för försäljning för Qsiva.