

**ALLEGATO I**  
**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE PRESENTATE DALL'EMEA**

## **CONCLUSIONI SCIENTIFICHE PRESENTATE DALL'EMEA**

### **RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI VIVIQ**

#### **Qualità**

Sulla base dei dati forniti, la qualità del medicinale in oggetto è considerata accettabile. Gli aspetti fisico-chimici relativi alle prestazioni cliniche uniformi del medicinale sono stati studiati e sono controllati in maniera soddisfacente.

#### **Farmacologia preclinica e tossicologia**

Nel complesso, i dati farmacologici preclinici a favore delle indicazioni proposte, in particolare per la malattia di Alzheimer, sono limitati. Il meccanismo di azione della propentofillina è complesso e non del tutto compreso. È stato suggerito che il suo effetto neuroprotettivo sia correlato all'aumento dei livelli di adenosina, adenosin-monofosfato ciclico (cAMP) e guanosin-monofosfato ciclico (cGMP). A sostegno di tale ipotesi sono disponibili alcuni dati, ma non sono state fornite prove dirette. È generalmente accettato che la determinazione contemporanea della neuroprotezione e degli effetti sui livelli di adenosina/cAMP/cGMP può essere impedita da problemi tecnici. Gli studi farmacologici generali indicano che la propentofillina presenta un profilo farmacologico generale favorevole.

Dal punto di vista farmacocinetico, vi è una variabilità molto elevata sia negli animali che nell'uomo.

Il profilo tossicologico della propentofillina è relativamente benigno e non sono state evidenziate questioni precliniche di rilievo riguardanti la sicurezza.

#### **Efficacia**

Nella domanda iniziale erano compresi quattro studi di fase III in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di sei (studio B2) e dodici mesi (studi B3-B5). Tutti questi studi comprendevano sia pazienti affetti da malattia di Alzheimer (AD) che da demenza vascolare (VaD). In tutti gli studi è stata impiegata una dose di 300 mg tre volte al giorno. I pazienti affetti da demenza sono stati inclusi senza stratificazione per l'Alzheimer e la demenza vascolare, eccezion fatta per lo studio più grande. L'efficacia è stata valutata in tre ambiti: funzioni cognitive (Syndrom Kurztest - SKT, Mini-Mental-State-Examination - MMSE), funzionalità globale (scala Gottfries-Bråne-Steen - GBS e test Clinical Global Impression- CGI item II) e le attività della vita quotidiana (Nürnberger-Alters-Beobachtungs-Skala - NAB).

I risultati dei singoli studi hanno evidenziato differenze statisticamente significative a favore del medicinale oggetto della sperimentazione in diversi dei parametri, in due studi su quattro. La natura dei parametri statisticamente significativi variava da uno studio all'altro. Per la maggior parte dei parametri, tuttavia, non sono state dimostrate differenze statisticamente significative a favore del medicinale.

Sono stati eseguiti due tipi di analisi per dati raggruppati: un'analisi globale di tutti i pazienti negli studi B2 – B5 e un'analisi di sottogruppo in base all'indicazione. L'analisi per dati raggruppati globale evidenzia una differenza statisticamente significativa per tutti i parametri. Nelle analisi di sottogruppo per la VaD, i risultati per le attività della vita quotidiana sono stati

meno convincenti. Il CPMP ha rilevato i limiti dell'analisi per dati raggruppati, che può essere considerata solo una prova a sostegno dell'efficacia.

In risposta all'elenco di domande del CPMP, sono stati presentati i risultati di altri quattro nuovi studi in doppio cieco, controllati con placebo. Si trattava di uno studio europeo-canadese (B8) e uno studio statunitense (301) della durata di dodici mesi per l'AD e, analogamente, di uno studio europeo-canadese (B9) e uno studio statunitense (302) della durata di sei mesi per la VaD. In tutti gli studi è stata impiegata una dose di 300 mg tre volte al giorno. Il CPMP ha rilevato che i quattro nuovi studi erano volti a valutare sia l'efficacia sui sintomi che la prevenzione della progressione della patologia. Anche in questo caso, l'efficacia sui sintomi è stata valutata in tre ambiti: funzioni cognitive (Alzheimer's Disease Assessment Scale – ADAS e SKT), funzionalità globale (Clinician's Interview Based Impression of Change - CIBIC) e attività della vita quotidiana (Disability Assessment in Dementia - DAD). I risultati degli studi B8 e B9 sono stati positivi sia per i pazienti affetti da AD che per quelli affetti da VaD, eccezione fatta per le attività della vita quotidiana nei pazienti VaD.

Gli studi svolti negli Stati Uniti, invece, non hanno dimostrato alcun effetto del trattamento per nessuno dei parametri; pertanto, tali risultati non hanno confermato l'ipotesi dell'efficacia del farmaco. In questi studi era permesso un regime di dosaggio diverso da quello impiegato negli studi europei. La dose di mezzogiorno del medicinale poteva essere assunta due ore dopo i pasti, mentre le dosi del mattino e della sera dovevano essere assunte prima dei pasti. L'azienda produttrice ha suggerito che le diverse raccomandazioni rispetto all'assunzione di cibo e al dosaggio della propentofillina potrebbero averne ridotto la biodisponibilità negli studi statunitensi rispetto a quelli europei. Studi sulle interazioni alimentari hanno dimostrato che la biodisponibilità del farmaco è significativamente inferiore fino a 4 ore dopo l'assunzione di cibo. Non è tuttavia stato possibile confermare questa ipotesi con prove documentate, né fornire dati sui tempi di assunzione delle compresse; le analisi farmacocinetiche sono state ritenute insufficienti in quanto i pazienti sono stati analizzati solo retrospettivamente dopo la conclusione degli studi.

È stato inoltre osservato che nonostante il richiedente abbia suggerito che nei due studi statunitensi vi fosse una carenza di assorbimento, l'assorbimento è stato sufficiente a provocare "effetti indesiderati possibilmente correlati" nel 45-49% dei pazienti in terapia con propentofillina rispetto al 28% circa dei pazienti che assumevano placebo. Pertanto non è stato possibile confermare l'ipotesi dell'interazione alimentare, né escludere altri motivi per spiegare la mancata efficacia (quali la scelta errata della dose).

Il Comitato ha inoltre rilevato lo scomodo regime di dosaggio, rispetto alle interazioni alimentari, che potrebbe risultare di ostacolo all'impiego clinico del farmaco e non è stato persuaso dalle misure proposte per migliorare la compliance.

### **Sicurezza**

I tassi di mortalità (numero di pazienti o soggetti per 1000 anni di osservazione) basati sul numero di decessi risultanti dal trattamento (22 con propentofillina e 11 con placebo) sono stati di 29,7 per la propentofillina e 13,5 per il placebo. Sebbene entrambi i tassi non siano insoliti per

la popolazione studiata, non vi è spiegazione per il numero più elevato nel gruppo sotto trattamento attivo. Le analisi eseguite non hanno studiato le tendenze nel tempo.

Esclusi i dati precedenti, il CPMP ha ritenuto che non vi fossero motivi di grave preoccupazione riguardo il profilo di sicurezza.

### **Analisi complessiva del rapporto rischio-beneficio**

Il CPMP ha ritenuto che non vi sono dati sufficienti per corroborare il fatto che la mancata efficacia nei due studi statunitensi (studi 301 e 302) fosse dovuto ad un'interazione alimentare. Valutando nel complesso i due studi statunitensi negativi e i risultati variabili ottenuti negli studi europei a seconda del parametro di efficacia, il CPMP ha ritenuto che i risultati non fornissero prove solide e costanti a favore di un certo livello di efficacia per nessuna delle indicazioni proposte.

Inoltre, nell'ambito del CPMP sono emerse altre preoccupazioni non esaminate ulteriormente a causa della debolezza dei risultati relativi all'efficacia clinica. Ad esempio, sono emerse preoccupazioni circa la popolazione dei "responder". In molti casi, i tassi di "responder" non hanno evidenziato differenze statisticamente significative, in quanto gli intervalli di confidenza comprendevano lo zero. Il significato clinico delle differenze osservate, ove esistenti, è pertanto discutibile. Inoltre, l'affermazione che la propentofillina possa ritardare la progressione della malattia non è stata documentata in modo sufficiente.

Per questi motivi, nell'ottobre 1998, il CPMP ha raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le indicazioni proposte: trattamento sintomatico della demenza lieve o moderata del tipo di Alzheimer (malattia di Alzheimer) o della demenza vascolare da lieve a moderata.

Nel novembre del 1998, il richiedente ha presentato ricorso contro il parere del CPMP limitatamente all'indicazione relativa alla malattia di Alzheimer, ma non per la demenza vascolare. I motivi del ricorso sono stati presentati nel dicembre del 1998 e, in una lettera del 15 marzo 1999, l'azienda ha presentato una versione modificata del riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglietto illustrativo, sostituendo "trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderata del tipo di Alzheimer (malattia di Alzheimer)" con "trattamento della progressione sintomatica della demenza da lieve a moderata del tipo di Alzheimer (malattia di Alzheimer)" nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e con "il medicinale Vioq è utilizzato per preservare la memoria e altre funzioni in pazienti affetti da malattia di Alzheimer da lieve a moderata" nel foglietto illustrativo. Il CPMP non ha accettato il suddetto cambiamento nelle indicazioni successivo all'avvio della procedura di ricorso e all'azienda è stato chiesto di fare ricorso per l'indicazione relativa alla malattia di Alzheimer come descritto nel parere negativo adottato dal CPMP il 22 ottobre 1998.

Per quanto concerne l'efficacia del prodotto, il richiedente solleva quattro punti principali: il "nuovo" approccio farmacologico, la "ridotta esposizione al farmaco" quale spiegazione agli studi statunitensi negativi, le differenze nel trattamento prolungato a

lungo termine e la solidità, la costanza nonché il significato clinico dei risultati. L'azienda ha presentato al CPMP le proprie argomentazioni in una esposizione orale nel marzo 1999.

Il richiedente ha basato la prima parte della propria argomentazione relativa all'efficacia sull'approccio farmacologico, asserendo che la propentofillina rappresenterebbe per i medici una valida alternativa per il trattamento della patologia infiammatoria immunomediata latente della malattia di Alzheimer. Circa la mancata efficacia evidenziata dagli studi statunitensi (studi 301 e 302), l'azienda, con il sostegno di un gruppo di esperti di farmacologia clinica, ha ribadito che ciò era dovuto a un'interazione alimentare correlata ai diversi schemi di somministrazione di tali studi rispetto a quelli europeo-canadesi. Tale affermazione si basa su quanto riscontrato in due studi relativi all'interazione alimentare di fase I nonché ai dati farmacocinetici, i quali mostrano, nei pazienti con malattia di Alzheimer, livelli picco di propentofillina e del suo metabolita attivo da 1,5 a 2 volte inferiori, rispettivamente, nello studio 301 in relazione allo studio B8.

Il richiedente ha sostenuto la propria posizione, secondo cui i dati relativi alla funzione cognitiva e alla funzionalità globale sono costanti e che lo studio B8 ha dimostrato differenze prolungate nel tempo per il trattamento a lungo termine nell'ADAS-Cog e il CIBIC-PLUS fino a 72 settimane di cura. Il richiedente, inoltre, ha sostenuto che il suddetto studio ha confermato i risultati della meta-analisi relativi al B2-B5 e supporta l'efficacia della propentofillina nella malattia di Alzheimer.

Nell'esame del ricorso, il CPMP ha concordato sul fatto che, sebbene l'argomentazione farmacologica rappresenti un interessante approccio teorico, fino a quando non si conoscano in modo sufficiente i processi neuropatologici che portano alla malattia di Alzheimer e il meccanismo d'azione del prodotto, la sua efficacia può essere determinata solo in base agli studi clinici.

Rispetto alla mancata efficacia nello studio statunitense (301), per quanto vi siano prove nella fase I di una netta riduzione della biodisponibilità con il cibo, il CPMP dubita della validità dei dati farmacocinetici. Le analisi farmacocinetiche sono state effettuate in retrospettiva e, sebbene si sia affermato che si erano ottenuti i prelievi del sangue per tutti i pazienti in entrambi gli studi statunitensi, il 20% era stato escluso dall'analisi a causa, secondo il richiedente, di errori nei tempi di dosaggio. Inoltre, negli studi B8 e B9, si è potuto analizzare il plasma di meno del 25% dei pazienti.

In modo particolare, il protocollo dello studio 301, negativo, relativo alla malattia di Alzheimer ha mostrato chiaramente che le compresse non devono essere assunte con i pasti e che, pertanto, è necessario controllarne la somministrazione. La sola differenza nelle dosi consigliate tra lo studio europeo e quello statunitense risiede nel fatto che, nel secondo, la dose di mezzogiorno poteva essere assunta un'ora prima o due ore dopo i pasti. La dose del mattino e quella della sera dovevano essere assunte almeno un'ora prima dei pasti come negli studi europeo-canadesi. Pertanto, non è chiaro per quale motivo i pazienti avrebbero collaborato nello studio europeo ma non in quello statunitense.

Oltre a ciò, negli studi europei B5 e B8 sono state autorizzate riduzioni del dosaggio giornaliero in caso di intolleranza. Ciò potrebbe ugualmente essere considerato come una ridotta esposizione al farmaco, che renderebbe insostenibile la teoria “dell’esposizione al farmaco” per spiegare i risultati negativi dello studio statunitense. Il CPMP ha concluso che, sebbene essi forniscano un’eventuale e a prima vista plausibile spiegazione, per l’esito negativo dello studio 301, i risultati farmacocinetici non costituiscono una prova.

Il CPMP ha ulteriormente esaminato le argomentazioni del richiedente sulla meta-analisi degli studi B2-B5 e B8, quale prova di efficacia e base per il rilascio dell’autorizzazione all’immissione in commercio, ed ha considerato che i primi studi da B2 a B5 non sono riusciti nel loro approccio confermativo in quanto negativi relativamente agli endpoint primari nonostante “sample sizes” piuttosto ampi. Inoltre, nell’elaborare lo studio sono state utilizzate scale non più considerate le più appropriate dal CPMP. La meta-analisi per dati raggruppati degli studi B2-B5 non era stata pianificata in anticipo (gli studi B2-B4 non erano più in doppio cieco) durante il processo di sviluppo del medicinale in modo da generare una tesi che doveva essere successivamente dimostrata grazie ad uno studio appositamente elaborato, ma è stata effettuata in un secondo tempo. La modifica del protocollo dello studio B5 non specificava alcun tipo di meta-analisi, menzionando solamente l’intenzione di raccogliere i risultati nei sottogruppi eziologici. Il programma di analisi statistica non comprendeva assolutamente una meta-analisi. Lo studio B8 era stato elaborato prima di qualsiasi analisi di dati raggruppati. I risultati positivi della meta-analisi degli studi sono visti come una conferma o come una tesi che genera prove a sostegno e si spiegano principalmente con l’aumento della misura dei campioni. L’importanza clinica dei risultati è incerta. La prova diretta della superiorità della propentofillina sul placebo nella demenza del tipo di Alzheimer si limita pertanto allo studio B8.

La maggioranza del CPMP non ha potuto escludere che tali prove positive siano invalidate dallo studio statunitense negativo, sebbene adeguatamente elaborato, sulla malattia di Alzheimer (studio 301). Alcuni membri di detto comitato sostengono diversamente che si sia stabilita un’efficacia statisticamente importante rispetto al placebo per quanto concerne le funzioni cognitive e la funzionalità globale, senza tenere conto del fatto che lo studio negativo statunitense fosse incluso nell’analisi complessiva, e che siano state evidenziate differenze simili a livello dei “responder” per gli inibitori dell’AChE.

In ogni caso, pur avendo esaminato il ricorso del richiedente, la maggioranza del CPMP ha considerato che i dati attuali siano insufficienti per una modifica del proprio parere in cui si raccomanda il rifiuto dell’autorizzazione all’immissione in commercio. Sarebbe necessario un ulteriore studio di conferma, appositamente elaborato, per ribadire i risultati dello studio B8.

## **MOTIVI DEL RIFIUTO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Nell'ottobre 1998, il CPMP ha concluso che l'efficacia della propentofillina per il trattamento sintomatico della demenza lieve e moderata del tipo di Alzheimer (malattia di Alzheimer) o della demenza vascolare lieve e moderata è stata dimostrata in modo inadeguato per i seguenti motivi

- non vi erano dati sufficienti a comprovare che la mancata efficacia dei due studi statunitensi (studio 301 e 302) fosse dovuta a interazioni alimentari
- considerando nel complesso i due studi statunitensi negativi e i risultati variabili ottenuti negli studi europei a seconda del parametro di efficacia, il CPMP ha ritenuto che i risultati non fornissero prove solide e costanti di un certo livello di efficacia per nessuna delle indicazioni proposte.
- il rapporto complessivo rischi/benefici della propentofillina è stato pertanto ritenuto sfavorevole per le indicazioni proposte.

Vi sono inoltre preoccupazioni

- riguardanti la popolazione dei "responder"
- il significato clinico delle differenze osservate, dove esistono, è pertanto discutibile
- l'affermazione che la propentofillina possa ritardare la progressione della malattia non è stata documentata in modo sufficiente
- lo squilibrio non chiarito nei tassi di mortalità nei gruppi che hanno assunto propentofillina e placebo.

Nel novembre 1998, il richiedente ha presentato ricorso contro il parere del CPMP per la malattia di Alzheimer, non per la demenza vascolare.

I motivi del ricorso presentati dalla Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH erano i seguenti:

- "La propentofillina costituisce un nuovo approccio terapeutico per il trattamento della patologia infiammatoria immunomediata presente alla base della malattia di Alzheimer e influisce quindi su un processo fisiopatologico non risolto dagli agenti attualmente disponibili. La propentofillina rappresenterebbe pertanto una valida opzione per il medico nel trattamento dei pazienti affetti dalla malattia in uno stadio precoce.
- Il CPMP ha manifestato preoccupazione per l' assenza di efficacia osservata negli studi statunitensi e per l'incapacità di fornire retrospettivamente una spiegazione valida. Tuttavia, la spiegazione più plausibile della mancanza di efficacia in detti studi, dopo aver analizzato tutti i possibili fattori, è la ridotta esposizione al farmaco dovuta a diverse istruzioni di dosaggio seguite negli studi statunitensi rispetto a quelli europei/canadesi. I dati farmacocinetici rivelano che l'esposizione dei pazienti negli studi europei/canadesi è stata di circa 2 volte superiore in termini di Cmax e di 1,5 volte superiore in termini di AUC.

- I dati relativi alla funzione cognitiva e alla valutazione clinica globale sono costanti e corroborano l'efficacia della propentofillina per la malattia di Alzheimer in conformità delle linee guida del CPMP. Lo studio B8, disegnato in modo prospettico per la valutazione dell'efficacia della propentofillina nella malattia di Alzheimer, ha dimostrato differenze prolungate nel tempo, legate al trattamento a lungo termine nell'ADAS-Cog e il CIBIC-Plus fino a 72 settimane di cura. Sotto il profilo della, lo studio B8 ha confermato in modo indipendente i risultati della meta-analisi degli studi B2-B5, che erano descritti nel fascicolo originario, per quanto attiene sia funzione cognitiva che la valutazione clinica globale,.
- Il significato clinico dei dati è ben indicato dai dati a lungo termine, che mostrano benefici legati al trattamento provati in studi a lungo termine, in doppio cieco, controllati con placebo, fino a 72 settimane di cura. L'analisi della curva relativa al tasso di variazione dell'ADAS-Cog o del CIBIC-Plus nel tempo, rivela un'efficacia sostenuta sui sintomi. L'analisi del tempo di deterioramento, vale a dire del tempo necessario per un deterioramento del 40% dalle condizioni di base sull'ADAS-Cog, evidenzia un tasso di deterioramento ridotto mediante una terapia a lungo termine con la propentofillina.
- Due gruppi di esperti clinici indipendenti esterni hanno confermato il significato clinico degli effetti della cura della malattia di Alzheimer con la propentofillina e ritengono la propentofillina una valida opzione per il trattamento dei pazienti affetti da tale malattia.
- Un esame completo dei decessi non ha fatto emergere un modello costante in termini di cause di mortalità, anamnesi o trattamento concomitante che dimostri un rischio più elevato nei pazienti curati con la propentofillina. Se si considerano tutti i decessi intervenuti nel corso dell'intera durata degli studi, compresi quindi sia i Segmenti I che II negli studi così disegnati, non si rilevano differenze significative tra i gruppi trattati con placebo e quelli con propentofillina. Enfatizzando lo squilibrio nei tassi di mortalità nel Segmento I, si limita selettivamente ad una durata particolare del trattamento l'analisi di una specifica preoccupazione relativa alla sicurezza clinica del trattamento.

In conclusione, la propentofillina si rivela, a lungo termine, efficace sui sintomi ed è un trattamento ben tollerato e sicuro. Si ritiene pertanto che, nel complesso, il rapporto rischio-beneficio per la propentofillina sia favorevole per l'indicazione proposta”.

Il CPMP ha preso in esame tale ricorso e sentita i chiarimenti orali del richiedente nel corso della riunione del marzo 1999. Il 24 marzo 1999, il CPMP ha concluso, con un parere definitivo, che il suo precedente parere del 22 ottobre 1998 non debba essere modificato.

L'EMEA ha pertanto raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale VIVIQ per l'indicazione: trattamento sintomatico della demenza da lieve a moderata del tipo di Alzheimer (malattia di Alzheimer).