

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Mysimba je centrálně registrovaný přípravek, který obsahuje fixní kombinaci naltrexonu a bupropionu. Přesné neurochemické účinky kombinace naltrexonu a bupropionu potlačující chuť k jídlu nebyly zcela objasněny. Naltrexon je μ -opioidní antagonist a bupropion slabý inhibitor neuronálního zpětného vychytávání norepinefrinu a dopaminu. Tyto složky ovlivňují dvě hlavní oblasti mozku, konkrétně nucleus arcuatus hypotalamu a dopaminergní mezolimbický systém odměny.

Přípravek Mysimba je indikován jako doplněk k dietě se sníženým obsahem kalorií a při zvýšené fyzické aktivitě v rámci řízení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů (≥ 18 let) s počátečním indexem tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI):

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezita) nebo
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ až $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadváha) za přítomnosti jedné nebo více přidružených chorob souvisejících s hmotností (např. diabetes 2. typu, dyslipidemie nebo kontrolovaná hypertenze).

Léčba přípravkem Mysimba musí být ukončena po 16 týdnech, pokud pacienti neztratili alespoň 5 % své původní tělesné hmotnosti. Potřeba další léčby se má každoročně přehodnotit.

Přípravku bylo uděleno rozhodnutí o registraci v březnu 2015 na základě výsledků čtyř multicentrických, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií obezity fáze 3 (NB-301, NB-302, NB-303 a NB-304), které prokázaly superioritu naltrexonu/bupropionu vůči placebo u dvou ko-primárních cílových parametrů (tj. procentuální změna oproti výchozí tělesné hmotnosti a podíl subjektů, které dosáhly $\geq 5\%$ celkové snížení tělesné hmotnosti), měřených v 56. týdnu (NB-301, NB-302 a NB-304) nebo 28. týdnu (NB-303). V době hodnocení žádosti o registraci existovaly nejasnosti ohledně skutečné velikosti účinku, a to vzhledem k vysoké míře předčasného ukončení studií (přibližně 50 %) a použití metody příčinné souvislosti pro chybějící údaje, které by mohly léčebný účinek nadhodnocovat. Při souhrnném hodnocení výsledků primárních cílových parametrů i sekundárních cílových parametrů souvisejících s glykemií a lipidy však byla účinnost považována za klinicky významnou.

V programu fáze 3 byl naltrexon/bupropion ve srovnání s placebem spojován s přechodným relativním středním zvýšením krevního tlaku ($\sim 1\text{--}2 \text{ mmHg}$) a srdeční frekvencí ($\sim 1,5$ tepu za minutu). Tachykardie byla častěji hlášena u naltrexonu/bupropionu než u placeba. Navíc se infarkt myokardu vyskytoval častěji ve skupině naltrexonu/bupropionu než ve skupině s placebem, i když jejich počty byly velmi nízké. V klinické praxi byly u jiných přípravků obsahujících bupropion hlášeny případy hypertenze, včetně několika závažných případů vyžadujících akutní léčbu. Dále bylo konstatováno, že po uvedení přípravku na trh byly během počáteční fáze titrace naltrexonem/bupropionem hlášeny případy hypertenzní krize. Ta byla v roce 2020 zjištěna jako nežádoucí účinek.

Během hodnocení žádosti o registraci probíhala studie hodnotící kardiovaskulární výsledky (NB-CVOT, rovněž označovaná jako studie LIGHT) a byla předložena první průběžná zpráva ze studie. Cílem studie NB-CVOT bylo vyhodnotit výskyt závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) u pacientů s nadváhou a obézních pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory užívajících přípravek Mysimba. Primární analýza populace k léčbě (intent-to-treat, ITT) ukázala, že ve srovnání s naltrexonem/bupropionem (35 subjektů, 0,8 %) statisticky významně více subjektů, kterým bylo podáváno placebo (59 subjektů, 1,3 %), zaznamenalo závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (poměr rizik [HR] [95% CI] 0,59 [0,39–0,90]).

Ačkoli tyto průběžné výsledky byly z krátkodobého i střednědobého hlediska uklidňující, vzhledem k omezené době expozice ve studii (~ 30 týdnů) a účinkům naltrexonu/bupropionu na krevní tlak přetrvávala nejistota ohledně dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnosti. Za účelem dalšího zkoumání dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnosti naltrexonu/bupropionu proto Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) požádal o provedení multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 4 hodnotící účinek naltrexonu/bupropionu na výskyt významných nežádoucích kardiovaskulárních příhod u subjektů s nadváhou a obézních subjektů a uložil to jako podmínku registrace. Výsledky měly být předloženy do kon-

ce března 2022. Tato první studie NB-CVOT však byla předčasně ukončena z důvodu předčasného odslepení.

Druhá studie CVOT (NB-CVOT-2, rovněž nazývaná NB-4001 nebo CONVENE) byla zahájena, ale v roce 2016 byla také předčasně ukončena. V té době měla být za účelem splnění podmínky rozhodnutí o registraci zahájena třetí studie CVOT (NB-CVOT-3). Byly vyžádány roční zprávy o pokroku, ale v listopadu 2019 studie NB-CVOT-3 ještě nebyla zahájena.

V prosinci 2020 držitel rozhodnutí o registraci na základě údajů ze Spojených států (USA), z nichž vyplývá, že většina (přibližně 80 %) pacientů ukončila léčbu přípravkem Mysimba před délkou stanovenou pravidlem pro předčasné ukončení léčby, a to ve čtyřech měsících, tvrdil, že studie CVOT, která měla být provedena v USA, již ve svém původním návrhu není proveditelná. Držitel rozhodnutí o registraci proto v roce 2021 navrhl alternativní protokol: studii zdravotních výsledků navrženou jako retrospektivní kohortovou studii databází s využitím elektronických zdravotních záznamů jako primárního zdroje údajů (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Tento plán studie nebyl výborem CHMP a jeho pracovní skupinou pro vědecké poradenství schválen, neboť se usuzovalo, že tato studie neposkytuje relevantní údaje týkající se dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnosti, jak bylo požadováno v době udělení rozhodnutí o registraci přípravku Mysimba.

V lednu 2022 v kontextu žádosti o změnu EMA/H/C/003687/II/0056 navrhl držitel rozhodnutí o registraci další alternativní protokol, aby nahradil studii CVOT uloženou jako podmínku registrace: randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou pragmatickou studii fáze 4 zaměřenou na zachycení kardiovaskulárních příhod během používání naltrexonu/bupropionu v reálném užívání naltrexonu/bupropionu po počáteční randomizaci, a to za účelem vyhodnocení účinku naltrexonu/bupropionu na výskyt nežádoucích kardiovaskulárních příhod u subjektů s nadváhou a obézních subjektů s dokumentovaným kardiovaskulárním onemocněním. Výsledky této studie se neočekávaly dříve než v roce 2027. Během řízení o změně registrace výbor CHMP vyjádřil celou řadu obav týkajících se koncepce studie tohoto návrhu alternativní studie, zejména pokud jde o velikost vzorku, statistické metody a harmonogramy milníků. Protokol přezkoumaný výborem CHMP nebyl považován za přijatelný, protože tyto obavy nebyly vyřešeny. Celkově s ohledem na stanovisko Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) výbor CHMP nepovažoval navrhanou alternativní studii za dostatečnou k získání přesvědčivých důkazů o dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnosti přípravku Mysimba. Další opatření k minimalizaci rizik navržená držitelem rozhodnutí o registraci byla rovněž považována za nedostatečná ke zmírnění potenciálního kardiovaskulárního rizika u pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu a k překonání potřeby další studie zkoumající dlouhodobou kardiovaskulární bezpečnost.

Vzhledem k přetrvávajícím obavám týkajícím se možného dlouhodobého rizika kardiovaskulární bezpečnosti přípravku Mysimba a vzhledem k tomu, že chyběl adekvátní plán studie, který by řešil nejistotu ohledně tohoto rizika, dospěl v červenci 2023 výbor CHMP k závěru, že je třeba provést přezkum všech dostupných údajů týkajících se tohoto rizika a jeho dopadu na poměr přínosů a rizik přípravku Mysimba ve schválené indikaci. Dne 1. září 2023 zahájila Evropská komise postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor CHMP o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravku Mysimba a o vydání doporučení, zda by měla být rozhodnutí o registraci těchto přípravků zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Výbor CHMP posoudil údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci v souvislosti s dlouhodobou kardiovaskulární bezpečností a účinností přípravku Mysimba v jeho schválené indikaci. Tyto údaje zahrnovaly údaje z pivotních klinických studií, další *post hoc* analýzu, údaje z předčasně ukončené studie NB-CVOT-1, jakož i údaje z neinterventních studií, literatury a zprávy o bezpečnosti po uvedení přípravku na trh.

Pokud jde o účinnost, navzdory mírnějším rozdílům v léčbě mezi přípravkem Mysimba a placebem pozorovaným v *post hoc* analýze stěžejních studií fáze 3 ve srovnání s původními analýzami byla změna hmotnosti oproti výchozímu stavu, jakož i analýza reakce na úbytek hmotnosti $\geq 5\%$ a $\geq 10\%$ ve prospěch přípravku Mysimba. V porovnání s placebem ukázaly výsledky po přibližně jednom roce léčby statisticky významné

snížení tělesné hmotnosti. Při porovnávání byl účinek léčby v 52. týdnu v analýze ITT studie NB-CVOT-1 oproti výsledkům studií pivotní fáze 3 poněkud nižší. V této studii však v porovnání s placebem podíl subjektů s $\geq 5\%$ snížením tělesné hmotnosti oproti výchozí hodnotě a podíl subjektů s $\geq 10\%$ snížením tělesné hmotnosti oproti výchozí hodnotě po dobu delší než 1 rok klesal. Výsledky nicméně nezpochybňují účinek pozorovaný ve studiích fáze 3, které vedly k registraci přípravku Mysimba, a závěry, že účinnost přípravku Mysimba při kontrole tělesné hmotnosti je omezená, ale je považována za klinicky významnou. Pro léčbu přípravkem Mysimba trvající déle než 1 rok jsou k dispozici omezené klinické údaje. Ve studii NB-CVOT-1 byly průměrné rozdíly v úbytku tělesné hmotnosti v populaci PP v 52, 104 a 208 týdnech $-3,66$ kg (95% CI $[-4,15, -3,17]$), $-3,16$ kg (95% CI $[-3,82, -2,49]$), respektive $-3,03$ kg (95% CI $[-3,87, -2,19]$). U populace ITT se však s použitím vhodné metody příčinné souvislosti (vícenásobné imputace na základě referencí nebo základního provedeního sledování (BOCF)) očekává, že tyto hodnoty budou nižší. Výbor CHMP dále konstatoval, že výsledky studie NB-CVOT-1 je třeba vzhledem k jejímu předčasnému ukončení interpretovat obezřetně. To mohlo mít vliv na robustnost a spolehlivost zjištění. Tato studie navíc nebyla navržena tak, aby hodnotila dlouhodobou účinnost na snížení tělesné hmotnosti ani jako primární nebo sekundární cílový parametr.

Pokud jde o bezpečnost, přezkoumané souhrnné údaje ze studií fáze 3 potvrdily výsledky bezpečnosti uvedené v původní žádosti o registraci přípravku Mysimba. V těchto analýzách byl přípravek Mysimba v porovnání s placebem spojen s méně výrazným snížením krevního tlaku a srdeční frekvence. Odhady poměru rizik [HR] pro závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody ve studii NB-CVOT-1 během jednoho roku spíše vykazovaly trend směřující ke snížení rizika závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, avšak toto snížení se v průběhu času zmenšilo (HR 0,61, 95% interval spolehlivosti [CI], $[0,2-1,29]$, 0,62, 95% CI, $[0,39-0,98]$ a 0,73, 95% CI $[0,47-1,14]$) po ≤ 16 týdnech, 16–52 týdnů a 52–104 týdnů). Kromě toho byly rozdíly pozorované v této studii mezi skupinou, které bylo podáváno placebo, a skupinou s aktivní léčbou v oblasti krevního tlaku a srdeční frekvence minimální. Informace o pacientech, kteří byli v této studii léčeni déle než 1 rok, však byly z důvodu vysokého počtu ukončení léčby velmi omezené.

Další údaje z neinterventních studií, literatury a zpráv z období po uvedení přípravku na trh nepřinášejí v souvislosti s kardiovaskulárním rizikem žádné obavy. Dokončená analýza zdravotních výsledků nezjistila žádné důkazy o zvýšeném kardiovaskulárním riziku a žádný statisticky významný rozdíl v závažných nežádoucích srdečních příhodách mezi přípravkem Mysimba a srovnávací skupinou (lorcaserin). V jiné studii provedené v reálném světě, studii DUS NB-451, nebyla u pacientů léčených přípravkem Mysimba kardiovaskulární příhoda obvyklá. Z přezkumu literatury a publikované metaanalýzy vyplynulo, že je pravděpodobné, že přípravek Mysimba v porovnání s jinými typy léčby riziko závažných kardiovaskulárních příhod významně nezvyšuje. Kromě toho podíl příhod shromážděných ze zpráv o bezpečnosti po uvedení přípravku na trh nevzbuzoval v souvislosti s kardiovaskulární bezpečností přípravku Mysimba významné obavy. Výbor CHMP však konstatoval, že ačkoli je tento typ údajů uklidňující, má vzhledem ke svým přirozeným omezením omezenou hodnotu. Nemůže tak zmírnit nejistotu spojenou s dlouhodobou kardiovaskulární bezpečností přípravku Mysimba.

Výbor CHMP se proto domnívá, že obavy týkající se kardiovaskulární bezpečnosti, které byly vzneseny v důsledku zjištění nepříznivých změn krevního tlaku a zvýšené tepové frekvence v době udělení rozhodnutí o registraci přípravku Mysimba, přetrvávají. Přezkoumané údaje navíc neumožňují výboru CHMP učinit závěr ohledně dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnosti přípravku Mysimba a přetrvává nejistota zjištěná v době udělení rozhodnutí o registraci. Nejistoty týkající se dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnosti po 1 roce léčby je proto stále třeba řešit údaji pocházejícími ze studie CVOT, a to podle podmínky udělení rozhodnutí o registraci.

Za účelem splnění podmínky pro registraci a vyřešení nejasností týkajících se dlouhodobého kardiovaskulárního rizika by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky studie NB-CVOT-3 (INFORMUS). Studie stále probíhá a ke dni 31. ledna 2025 bylo randomizováno 2 825 pacientů. S určitými změnami protokolu považoval výbor CHMP studii za přijatelnou jako náhradu studie CVOT, která je v současné době uložena jako podmínka pro registraci (studie kategorie 1). Do protokolu byly zavedeny tyto změny: zahrnutí rozšířeného cílového parametru závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod jako nového sekundárního cílového parametru (tj. závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod nebo jakýchkoli koronárních, ce-

rebrovaskulárních a periferních revaskularizací nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání), dalších do-
datečných cílových parametrů (úmrtí ze všech příčin a doba do úmrtí ze všech příčin), analýz citlivosti ke
zmírnění potenciální chybné klasifikace příhod, další analýzy k řešení konkurujících si rizik, jakož i nové
analýzy k lepšímu pochopení léčebného účinku v různých scénářích (např. různé strategie interkurentních
příhod při ukončení léčby a úmrtí, informativní cenzurování v důsledku ztráty sledování a různé priority ana-
lýzy). Výsledky studie by měly být předloženy do 31. prosince 2028. Držitel rozhodnutí o registraci by měl
navíc předkládat roční zprávy o pokroku studie. Tuto skutečnost je třeba odpovídajícím způsobem zohlednit
v plánu řízení rizik.

Je třeba poznamenat, že ačkoli byl Bayesiánský přístup, který má být ve studii použit, přijat, výbor CHMP se
domnívá, že frekvenční přístup je stejně důležitý a měl by vést k podobným závěrům. Kromě toho jsou pro
kontextualizaci výsledků studie nezbytné analýzy citlivosti s použitím slabých a neinformativních priorů,
které by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit spolu s výsledky studie. Pokud tedy tyto analýzy
a simulace týkající se častých provozních charakteristik Bayesiánských analýz držitel rozhodnutí o registraci
neposkytne, budou vyžadovány, jakmile budou k dispozici výsledky studie.

Je důležité, že výbor CHMP zdůraznil, že výsledky studie nebudou hodnoceny pouze na základě primárního
testu non-inferiority. Rozsah a přesnost odhadů rizika ve studii budou posouzeny na základě všech údajů
získaných ve studii a v kontextu všech dostupných důkazů o kardiovaskulární bezpečnosti přípravku Mysim-
simba. V celkovém hodnocení bude zvažována přetrvávající nejistota ve výsledcích studie související
s nedostatečnou přesností odhadovaných rizik, nedostatečným sledováním nebo obavami ohledně zbývající-
ho zkreslení, což může nepříznivě ovlivnit poměr přínosů a rizik přípravku Mysimba.

Ačkoli výsledky studie CVOT-3 nejsou k dispozici a přetrvává nejistota ohledně dlouhodobého rizika
v oblasti kardiovaskulární bezpečnosti, výbor CHMP navíc usoudil, že v léčbě přípravkem Mysimba po dobu
delší než 1 rok by měli pokračovat pouze ti pacienti, kteří mají prospěch z dlouhodobé léčby, a to s ohledem
na potenciální dlouhodobé riziko v oblasti kardiovaskulární bezpečnosti přípravku Mysimba. Výbor CHMP
tedy doporučuje, aby léčba přípravkem Mysimba po dobu delší než 1 rok byla ukončena, pokud kritéria
úspěšnosti účinnosti stanovená pro přípravek po 16 týdnech léčby nejsou přinejmenším zachována. To zna-
mená, že léčba přípravkem Mysimba by měla být ukončena, zejména pokud u pacientů po jednom roce léčby
nedošlo k nejméně 5% ztrátě tělesné hmotnosti. V informacích o přípravku by dále mělo být uvedeno, že
kardiovaskulární rizika přípravku Mysimba při podávání po dobu delší než jeden rok nebyla plně zjištěna.
Kromě toho by při každoročním hodnocení pokračování léčby měli zdravotničtí pracovníci sledovat nepří-
tomnost nežádoucí změny v kardiovaskulárním riziku pacientů a udržení úbytku hmotnosti ve výši alespoň
5 % jejich původní hmotnosti. Toto hodnocení by mělo být provedeno po diskusi s pacientem (bod 4.2 sou-
hrnu údajů o přípravku). Díky těmto opatřením budou přípravkem Mysimba po dobu delší než 1 rok léčeni
pouze pacienti s udržitelným přínosem, čímž se minimalizuje potenciální dlouhodobá kardiovaskulární rizika
u těch pacientů, pro které léčba tímto přípravkem není přínosná. Aby zdravotničtí pracovníci o těchto opatře-
ních byli odpovídajícím způsobem informováni a aby bylo zajištěno vhodné použití přípravku Mysimba, je
třeba stávající preskripční pokyny (s názvem „kontrolní seznam pro předepisující lékaře“) aktualizovat tak,
aby odrážela toto doporučení. Rovněž je třeba rozeslat informační dopis pro zdravotnické pracovníky
(DHPC). Kromě toho by měly být v informacích o přípravku (bodě 4.4 souhrnu údajů o přípravku) zohled-
něny dostupné edukační materiály, které mají zdravotničtí pracovníci používat při diskusích o léčbě
s pacienty.

Vzhledem k výše uvedenému se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Mysimba zůstává příz-
nivý za předpokladu splnění stanovených podmínek pro registraci a s přihlédnutím ke schváleným změnám
informací o přípravku a dalším opatřením k minimalizaci rizik.

Stanovisko výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- Výbor zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Mysimba.
- Výbor CHMP přezkoumal veškeré dostupné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci v souvislosti s dlouhodobou kardiovaskulární bezpečností a účinností přípravku Mysimba v jeho schválené indikaci. Tyto údaje zahrnovaly údaje z pivotních klinických studií, další post hoc analýzy z předčasně ukončené studie CVOT-1, jakož i údaje z neintervenčních studií, literatury a zprávy o bezpečnosti po uvedení přípravku na trh. Výbor CHMP dále zvážil nový protokol studie CVOT, který navrhl držitel rozhodnutí o registraci za účelem další charakterizace dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnosti a splnění podmínek uvedených v příloze II.D. rozhodnutí o registraci.
- Výbor CHMP se domnívá, že dostupné údaje jsou i nadále nedostatečné k rozptýlení odstranění obav týkajících se dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnosti, které byly zjištěny již v době udělení rozhodnutí o registraci.
- I když tato nejistota přetrvává, výbor CHMP se domnívá, že léčba přípravkem Mysimba by měla být po jednom roce ukončena, pokud u pacienta nedošlo k úbytku alespoň 5 % počáteční tělesné hmotnosti. Kromě toho by při každoročním hodnocení pokračování léčby měli zdravotníci pracovníci sledovat nepřítomnost nežádoucí změny v kardiovaskulárním riziku pacientů a udržení úbytku hmotnosti ve výši alespoň 5 % jejich původní hmotnosti. Toto hodnocení by mělo být provedeno po diskusi s pacientem.
- Výbor CHMP je toho názoru, že probíhající studie kardiovaskulární bezpečnosti (INFORMUS) je podle jejího dalšího pozměněného protokolu vhodná k získání důkazů o dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnosti přípravku Mysimba. Jakmile budou k dispozici výsledky studie, v případě potřeby budou požadovány další relevantní analýzy, které nejsou uvedeny v protokolu. Jako nahrazení studie CVOT, která je v současné době uložena jako podmínka udělení rozhodnutí o registraci, se tato studie obecně považuje za přijatelnou.

Výbor proto dospěl k závěru, že za předpokladu splnění schválené podmínky rozhodnutí o registraci a s ohledem na schválené změny v informacích o přípravku a další opatření k minimalizaci rizik je poměr přínosů a rizik přípravku Mysimba příznivý.