

Bilag IV
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Mysimba er et centralt godkendt lægemiddel, der indeholder en fastdosiskombination af naltrexon og bupropion. Den eksakte neurokemiske appetitdæmpende virkning af naltrexon og bupropion kendes ikke fuldt ud. Naltrexon er en μ -opioidantagonist, og bupropion er en svag hæmmer af neuronal dopamin og norepinephrin-reuptake. Disse komponenter påvirker to hovedområder af hjernen, navnlig nucleus arcuatus i hypothalamus og det mesolimbiske dopaminerge belønningssystem.

Mysimba er indiceret som supplement til kaloriefattig kost og øget fysisk aktivitet til vægtkontrol hos voksne patienter (≥ 18 år) med et oprindeligt BMI på:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (svært overvægtige), eller
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ til $< 30 \text{ kg/m}^2$ (overvægtige) ved tilstedeværelse af en eller flere vægtrelaterede komorbiditeter (f.eks. type 2-diabetes, dyslipidæmi eller reguleret hypertension).

Behandlingen med Mysimba bør standses efter 16 uger, hvis patienterne ikke har tabt mindst 5 % af deres oprindelige kropsvægt. Behovet for fortsat behandling bør revurderes årligt.

Der blev udstedt en markedsføringstilladelse for lægemidlet i marts 2015 på grundlag af resultater fra fire dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-multicenterstudier (NB-301, NB-302, NB-303 og NB-304), der viste, at naltrexon/bupropion var overlegent i forhold til placebo for de to co-primære endepunkter (dvs. procentvis ændring fra baseline legemsvægt, og andelen af personer, der opnåede ≥ 5 % samlet vægttab) målt i uge 56 (NB-301, NB-302 og NB-304) eller uge 28 (NB-303). På tidspunktet for vurderingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse var der usikkerhed med hensyn til den reelle virkning i betragtning af den høje frafaldsprocent (ca. 50 %) og brugen af en imputationsmetode for manglende data, som kan have overvurderet behandlingseffekten. Ved en samlet gennemgang af resultaterne af de primære endepunkter samt de sekundære glykæmiske og lipidrelaterede endepunkter ansås virkningen dog for at være klinisk relevant.

I fase 3-programmet var naltrexon/bupropion forbundet med forbigående relative gennemsnitsstigninger i blodtrykket (BP) (~ 1 -2 mmHg) og i hjertefrekvensen ($\sim 1,5$ bpm) sammenlignet med placebo. Takykardi blev hyppigere indberettet med naltrexon/bupropion end med placebo. Desuden forekom myokardieinfarkt hyppigere i naltrexon/bupropion-gruppen end i placebogruppen, men antallet var dog meget lille. I klinisk praksis er der indberettet tilfælde af hypertension med andre bupropionholdige lægemidler, herunder nogle alvorlige tilfælde, der krævede akut behandling. Det blev endvidere bemærket, at der efter markedsføringen var blevet indberettet tilfælde af hypertensiv krise i den indledende titreringsfase med naltrexon/bupropion, og at hypertensiv krise blev identificeret som en bivirkning i 2020.

Under vurderingen af ansøgningen om markedsføringstilladelse var et hjerte-kar-resultatstudie (NB-CVOT, også kaldet LIGHT-studiet) i gang, og den første foreløbige rapport fra studiet blev fremlagt. Formålet med NB-CVOT-studiet var at vurdere forekomsten af alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE) hos overvægtige og svært overvægtige patienter med kardiovaskulære risikofaktorer, som fik Mysimba. Den primære analyse af intent-to-treat (ITT)-populationen viste, at statistisk signifikant flere forsøgspersoner, der blev behandlet med placebo (59 forsøgspersoner, 1,3 %) sammenlignet med naltrexon/bupropion (35 forsøgspersoner, 0,8 %) oplevede alvorlige kardiovaskulære hændelser (risikoforhold [HR] [95 % KI] 0,59 [0,39-0,90]).

Skønt disse foreløbige resultater var betryggende på kort og mellemlangt sigt, var der fortsat usikkerhed om den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed på grund af den begrænsede eksponeringstid i studiet (~ 30 uger) og virkningen af naltrexon/bupropion på blodtrykket. Med henblik på yderligere at undersøge den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed for naltrexon/bupropion anmodede Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) derfor om, at der blev gennemført et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 4-multicenterstudie til at vurdere virkningen af naltrexon/bupropion på forekomsten af alvorlige kardiovaskulære hændelser hos overvægtige og svært overvægtige patienter, og dette blev pålagt som en betingelse for markedsføringstilladelsen. Resultaterne skulle have været fremlagt inden udgangen af marts 2022. Dette første NB-CVOT-studie blev imidlertid afsluttet før tid på grund af for tidlig afblinding.

Et andet CVOT-studie (NB-CVOT-2, også kaldet NB-4001 eller CONVENE) blev indledt, men blev også afsluttet før tid i 2016. På det tidspunkt skulle der indledes et tredje CVOT (NB-CVOT-3) for at opfylde betingelsen for markedsføringstilladelsen. Der blev anmodet om årlige statusrapporter, men i november 2019 var NB-CVOT-3-studiet stadig ikke startet.

På baggrund af data fra USA, der viste, at størstedelen (ca. 80 %) af patienterne stoppede behandlingen med Mysimba før stopreglen ved 4 måneder, angav indehaveren af markedsføringstilladelsen i december 2020, at CVOT-studiet, der efter planen skulle gennemføres i USA, ikke længere var gennemførlig i sit oprindelige design. I 2021 foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen derfor en alternativ protokol: et studie af sundhedsmæssige resultater, der er udformet som et retrospektivt databasekohortestudie, hvor der anvendes elektroniske patientjournaler som primær datakilde (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Dette studiedesign blev ikke godkendt af CHMP og arbejdsgruppen vedrørende videnskabelig rådgivning (SAWP), da det blev vurderet, at studiet ikke ville give relevante data om den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed, som krævet inden udstedelsen af markedsføringstilladelsen for Mysimba.

I forbindelse med ansøgningen om ændring (EMA/H/C/003687/II/0056) foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen i januar 2022 en anden alternativ protokol, der skulle erstatte det planlagte CVOT-studie, nemlig et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase 4-pragmatisk studie, der skulle indsamle kardiovaskulære resultater fra brugen i den virkelige verden af naltrexon/bupropion efter initial randomisering med henblik på at vurdere virkningen af naltrexon/bupropion på forekomsten af alvorlige kardiovaskulære hændelser hos overvægtige og svært overvægtige forsøgspersoner med dokumenteret kardiovaskulær sygdom. Resultaterne af dette studie forventedes ikke at foreligge før 2027. Under ændringsproceduren gav CHMP udtryk for en række betænkeligheder med hensyn til designet af det alternative studieforslag, navnlig med hensyn til stikprøvestørrelsen, de statistiske metoder og de tidsmæssige milepæle. Protokollen, som CHMP gennemgik, blev ikke anset for acceptabel, da disse betænkeligheder ikke blev imødekommet. I betragtning af udtalelsen fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) fandt CHMP overordnet ikke, at det foreslåede alternative studie var tilstrækkeligt til at generere holdbar evidens for den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed ved Mysimba. De yderligere risikominimeringsforanstaltninger, der blev foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, ansås også for utilstrækkelige til at imødekomme den potentielle kardiovaskulære risiko for patienter, der fik langtidsbehandling, og til at imødekomme behovet for et studie af den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed.

I juli 2023 fandt CHMP det nødvendigt at foretage en gennemgang af alle tilgængelige data om denne risiko og dens indvirkning på benefit/risk-forholdet for Mysimba ved den godkendte indikation på baggrund af den fortsatte betænkelighed ved den potentielle risiko for den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed ved Mysimba og manglen på en passende studieplan til at håndtere usikkerheden ved denne risiko. Den 1. september 2023 indledte Europa-Kommissionen en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og anmodede CHMP om at vurdere ovenstående betænkeligheders betydning for benefit/risk-forholdet for Mysimba og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelsen bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

CHMP gennemgik de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremlagt vedrørende Mysimbas langsigtede sikkerhed og virkning ved den godkendte indikation. Dette omfattede data fra de kliniske hovedforsøg, yderligere post hoc-analyser, data fra det NB-CVOT-1-studie, der blev afsluttet tidligt, samt data fra ikke-interventionelle studier, litteratur og sikkerhedsindberetninger efter markedsføring.

Med hensyn til virkningen: Trods de mere beskedne behandlingsforskelle mellem Mysimba og placebo i post hoc-analysen af fase 3-hovedstudierne sammenlignet med de oprindelige analyser var vægtændringen fra baseline samt analyserne af vægttab på $\geq 5\%$ og $\geq 10\%$ hos respondenterne alle til fordel for Mysimba. Resultaterne viste et statistisk signifikant vægttab sammenlignet med placebo efter ca. 1 års behandling. Til sammenligning var behandlingseffekten i uge 52 i ITT-analysen af NB-CVOT-1-studiet noget lavere end resultaterne af fase 3-hovedforsøgene. I dette studie var andelen af forsøgspersoner med $\geq 5\%$ vægttab fra baseline og andelen af forsøgspersoner med $\geq 10\%$ vægttab fra baseline imidlertid faldende ud over 1 år i

forhold til placebo. Resultaterne rejser dog ikke tvivl om den virkning, der blev observeret i de fase 3-studier, der førte til godkendelsen af Mysimba, og konklusionerne om, at virkningen af Mysimba til vægtnkontrol er begrænset, men anses for at være klinisk relevant. Der foreligger kun begrænsede kliniske data for behandling med Mysimba i mere end 1 år. I NB-CVOT-1-studiet var middelforskellene i vægttab i PP-populationen ved 52, 104 og 208 uger henholdsvis -3,66 kg (95 %-KI [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (95 %-KI [-3,82, -2,49]) og -3,03 kg (95 %-KI [-3,87, -2,19]). For ITT-populationen, hvor der anvendes en passende imputationsmetode (reference-based multiple Imputation or Baseline Observation Carried Forward (BOCF)), forventes disse værdier dog at være lavere. CHMP bemærkede endvidere, at resultaterne af NB-CVOT-1-studiet bør fortolkes med forsigtighed på grund af dens tidlige afslutning. Dette kan have påvirket resultaternes robusthed og pålidelighed. Desuden var studiet ikke designet til at vurdere den langsigtede virkning på vægttab som hverken primært eller sekundært endepunkt.

Vedrørende sikkerheden bekræftede de samlede, revurderede data fra fase 3-studierne de sikkerhedsresultater, der var indberettet i den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse for Mysimba. I disse analyser var Mysimba forbundet med mindre udtalte fald i blodtryk og hjertefrekvens sammenlignet med placebo. Over 1 år tydede hjertefrekvenspunkttestimaterne for alvorlige kardiovaskulære hændelser i NB-CVOT-1-studiet på en tendens i retning af reduceret risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser, men omfanget af denne reduktion faldt over tid (HR 0,61, 95 %-konfidensinterval [KI], [0,2-1,29], 0,62, 95 %-KI, [0,39-0,98] og 0,73, 95 %-KI [0,47-1,14]) til henholdsvis ≤ 16 uger, 16-52 uger og 52-104 uger). Desuden var de observerede forskelle mellem placebo og de aktive behandlingsgrupper i dette studie for blodtryk og hjertefrekvens minimale. Der var imidlertid meget begrænsede oplysninger for patienter, der blev behandlet i over et år i dette studie på grund af det høje antal behandlingsstop.

Yderligere data fra ikke-interventionelle studier, litteratur og indberetninger efter markedsføring giver ikke anledning til betænkeligheder med hensyn til den kardiovaskulære risiko. Den gennemførte analyse af de sundhedsmæssige resultater viste ingen tegn på forhøjet kardiovaskulær risiko og ingen statistisk signifikant forskel i alvorlige kardiovaskulære hændelser mellem Mysimba og sammenligningsgruppen (lorcaserin). I et andet studie fra den virkelige verden, DUS NB-451, var kardiovaskulære hændelser ikke almindelige hos patienter, der fik Mysimba. Ifølge litteraturgennemgangen og den offentliggjorte metaanalyse synes Mysimba ikke at øge risikoen for større kardiovaskulære hændelser væsentligt i forhold til andre behandlinger. Desuden gav hyppigheden af hændelser indsamlet fra sikkerhedsindberetninger efter markedsføring ikke anledning til væsentlige betænkeligheder med hensyn til den kardiovaskulære sikkerhed ved Mysimba. CHMP bemærkede dog, at selv om denne type data er betryggende, har de begrænset værdi på grund af deres iboende begrænsninger. Det kan derfor ikke afhjælpe usikkerheden i forbindelse med den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed ved Mysimba.

Det er derfor CHMP's opfattelse, at den kardiovaskulære sikkerhedsmæssige betænkelighed, der blev rejst som følge af de ugunstige ændringer i blodtrykket og den øgede hjertefrekvens på tidspunktet for markedsføringstilladelsen for Mysimba, fortsat er til stede. Desuden gør de gennemgåede data det ikke muligt for CHMP at drage konklusioner om den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed ved Mysimba, og den konstaterede usikkerhed på tidspunktet for markedsføringstilladelsen er fortsat til stede. Derfor er det stadig nødvendigt at se på usikkerhederne i relation til langsigtet kardiovaskulær sikkerhed ud over 1 års behandling ved hjælp af data fra et CVOT-studie, jf. betingelsen for markedsføringstilladelsen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremlægge resultaterne af NB-CVOT-3-studiet (INFORMUS) og tage højde for usikkerhederne i relation til den langsigtede kardiovaskulære risiko med henblik på at opfylde betingelserne for markedsføringstilladelsen. Studiet er i gang, og pr. 31. januar 2025 var 2.825 patienter blevet randomiseret. CHMP fandt studiet acceptabelt – med visse ændringer af protokollen – som erstatning for det CVOT-studie, der i øjeblikket er pålagt som betingelse for markedsføringstilladelsen (kategori 1-studie). Følgende ændringer blev indført i protokollen: tilføjelse af et udvidet MACE-endepunkt som et nyt sekundært endepunkt (dvs. alvorlige kardiovaskulære hændelser eller koronare, cerebrovaskulære og perifere revaskularitetshændelser eller indlæggelse for hjertesvigt), andre yderligere endepunkter (død uanset årsag og tid til død uanset årsag), følsomhedsanalyser for at afbøde potentiel fejlklassificering af hændelser, yderligere analyser for at imødegå konkurrerende risici samt nye analyser for at styrke forståelsen af behandlingseffekten i forskellige scenarier (f.eks. forskellige indbyrdes forbundne hændelsesstrategier for

afbrydelse af behandling og død, informativ censurering som følge af tab af opfølgning, og forskellige a-priori-sandsynligheder i forbindelse med analyser). Studieresultaterne skal fremlægges senest den 31. december 2028. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal desuden fremlægge årlige rapporter om fremskridtene med studiet. Dette skal følgelig afspejles i risikostyringsplanen.

Det skal bemærkes, at selv om den Bayesianske tilgang, der skulle følges i studiet, blev accepteret, finder CHMP, at den frekventistiske tilgang er lige så vigtig og bør føre til lignende konklusioner. Desuden er følsomhedsanalyser, hvor der anvendes svage og ikke-informative a-priori-sandsynligheder, afgørende for at kontekstualisere resultaterne af studiet, og disse analyser skal fremlægges af indehaveren af markedsføringstilladelsen sammen med studieresultaterne. Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke fremlægger analyserne og simuleringerne, vil der blive anmodet om disse analyser og simuleringer af de frekventistiske operative karakteristika for de Bayesianske analyser, når studieresultaterne foreligger.

Det er vigtigt at bemærke, at CHMP understregede, at studieresultaterne ikke blot vil blive evalueret på grundlag af den primære non-inferioritetstest. Størrelsen og præcisionen af risikoestimerne i studiet vurderes i forhold til samtlige genererede data i studiet og i sammenhæng med al foreliggende evidens om den kardiovaskulære risiko ved Mysimba. Tilbageværende usikkerhed i studieresultaterne, der er forbundet med ringe præcision i de estimerede risici, utilstrækkelig opfølgning eller betænkeligheder vedrørende tilbageværende bias, vil blive taget i betragtning i den samlede vurdering og kan have negativ indvirkning på benefit/risk-forholdet for Mysimba.

Selv om resultaterne af CVOT-3-studiet ikke foreligger, og der fortsat hersker usikkerhed om den langsigtede kardiovaskulære risiko, fandt CHMP, at kun patienter, der har gavn af langtidsbehandling med Mysimba, bør fortsætte behandlingen med Mysimba i mere end 1 år i betragtning af den potentielle langsigtede kardiovaskulære risiko ved Mysimba. CHMP anbefaler derfor at standse behandling med Mysimba ud over 1 år, hvis de succeskriterier for virkning, der allerede er fastsat for produktet efter 16 ugers behandling, ikke som minimum er opretholdt. Navnlig bør behandlingen med Mysimba standses, hvis patienten efter et års behandling ikke har opretholdt et vægttab på mindst 5 %. Det skal desuden specificeres i produktinformationen, at de kardiovaskulære risici ved Mysimba, når det gives i mere end et år, ikke er helt klarlagt. Ved den årlige vurdering af, om behandlingen skal fortsætte, bør sundhedspersoner desuden holde øje med, at patienternes kardiovaskulære risiko ikke er blevet højere, og at der er opretholdt et vægttab på mindst 5 % af den oprindelige vægt. Denne vurdering bør foretages i samråd med patienten (punkt 4.2 i produktresuméet). Med disse foranstaltninger vil kun patienter, der fortsat har gavn af behandlingen, blive eksponeret for Mysimba i mere end 1 år. Dette minimerer de potentielle langsigtede kardiovaskulære risici for dem, der ikke har gavn af behandlingen. For at informere sundhedspersoner tilstrækkeligt om disse foranstaltninger og sikre korrekt anvendelse af Mysimba skal den eksisterende ordineringsvejledning (den såkaldte tjekliste til ordinerende læger) ajourføres, så den afspejler denne anbefaling. Der skal også sendes et brev direkte ud til sundhedspersoner (DHPC). Desuden skal det tilgængelige undervisningsmateriale, som sundhedspersoner skal anvende, når de drøfter behandlingen med patienter, afspejles i produktinformationen (produktresuméet, pkt. 4.4).

På baggrund af ovenstående finder udvalget, at benefit/risk-forholdet for Mysimba fortsat er positivt, forudsat at den aftalte betingelse for markedsføringstilladelsen er opfyldt, og under hensyntagen til de aftalte ændringer af produktinformationen og andre risikominimeringsforanstaltninger.

CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Mysimba.

CHMP gennemgik alle de tilgængelige data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremlagt for den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed ved og virkningen af Mysimba i den godkendte indikation. Heri indgik data fra de kliniske hovedforsøg, yderligere post hoc-analyser, data fra det tidligt afsluttede CVOT-1-studie samt data fra ikke-interventionelle studier, litteratur og sikkerhedsindberetninger efter markedsføring. CHMP overvejede desuden en ny CVOT-studieprotokol, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået med henblik på yderligere at afdække den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed og opfylde betingelsen i bilag II.D for markedsføringstilladelsen.

- CHMP finder, at de foreliggende data fortsat er utilstrækkelige til at imødekomme de betænkeligheder, der allerede blev konstateret på tidspunktet for markedsføringstilladelsen vedrørende den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed.
- Denne usikkerhed består fortsat, og CHMP er af den opfattelse, at behandlingen med Mysimba bør afbrydes efter et år, hvis en patient ikke har opretholdt et vægttab på mindst 5 % af sin oprindelige kropsvægt. Ved den årlige vurdering af, om behandlingen skal fortsætte, bør sundhedspersoner desuden holde øje med, at patientens kardiovaskulære risiko ikke er blevet højere, og at patienten har opretholdt et vægttab på mindst 5 % af sin oprindelige vægt. Denne vurdering bør foretages i samråd med patienten.
- Endelig finder CHMP, at det igangværende studie af den kardiovaskulære sikkerhed (INFORMUS), jf. den yderligt ændrede protokol, er egnet til at generere evidens for den langsigtede kardiovaskulære sikkerhed ved Mysimba. Der vil blive anmodet om yderligere relevante analyser, som ikke er medtaget i protokollen, når studieresultaterne foreligger, hvis det er nødvendigt. Samlet set anses studiet for acceptabelt som erstatning for det CVOT-studie, der i øjeblikket er pålagt som betingelse for markedsføringstilladelsen.

Udvalget konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for Mysimba er positivt, forudsat at den aftalte betingelse for markedsføringstilladelsen opfyldes, og under hensyntagen til de vedtagne ændringer af produktinformationen og andre risikominimeringsforanstaltninger.