

Anhang IV
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Mysimba ist ein zentral zugelassenes Arzneimittel, das eine Fixdosiskombination aus Naltrexon und Bupropion in enthält. Die genauen neurochemischen appetitzügelnden Wirkungen von Naltrexon und Bupropion sind nicht vollständig geklärt. Naltrexon ist ein μ -Opioid-Antagonist, und Bupropion ist ein schwacher Neuronales-Dopamin-Noradrenalin -Wiederaufnahmehemmer. Diese Komponenten beeinflussen zwei zentrale Bereiche des Gehirns, insbesondere den Nucleus arcuatus des Hypothalamus und das mesolimbische dopaminerge Belohnungssystem.

Mysimba ist indiziert als Ergänzung zu einer kalorienreduzierten Diät und einer verstärkten körperlichen Aktivität zur Gewichtskontrolle bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit einem anfänglichen Body-Mass-Index (BMI) von:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (adipös) oder
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ (Übergewicht) bei Vorliegen einer oder mehrerer mit dem Körpergewicht zusammenhängender Begleiterkrankungen (z. B. Typ-2-Diabetes, Dyslipidämie oder eingestellter Hypertonie)

Die Behandlung mit Mysimba sollte nach 16 Wochen abgebrochen werden, wenn die Patienten nicht mindestens 5 % ihres ursprünglichen Körpergewichts verloren haben. Die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung sollte jährlich neu bewertet werden.

Das Arzneimittel erhielt im März 2015 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen auf der Grundlage von Ergebnissen aus vier multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien zu Adipositas (NB-301, NB-302, NB-303 und NB-304), die die Überlegenheit von Naltrexon/Bupropion gegenüber Placebo für die beiden co-primären Endpunkte (d. h. prozentuale Veränderung des Körpergewichts gegenüber Studienbeginn und Anteil der Patienten, die ein um ≥ 5 % vermindertes Körpergewicht erreichten) nachwiesen, gemessen in Woche 56 (NB-301, NB-302 und NB-304) bzw. Woche 28 (NB-303). Zum Zeitpunkt der Beurteilung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen bestanden angesichts der hohen Abbrecherquote (rund 50 %) und der Anwendung einer Imputationsmethode für fehlende Daten, durch die die Behandlungswirkung überschätzt worden sein könnte, Unsicherheiten hinsichtlich des tatsächlichen Ausmaßes der Wirkung. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der primären Endpunkte sowie der sekundären blutzucker- und lipidbezogenen Endpunkte in ihrer Gesamtheit wurde die Wirksamkeit jedoch als klinisch relevant angesehen.

Im Rahmen des Phase-III-Programms war Naltrexon/Bupropion im Vergleich zu Placebo mit einer vorübergehenden relativen mittleren Erhöhung des Blutdrucks (BP) (~ 1 -2 mmHg) und der Herzfrequenz ($\sim 1,5$ bpm) verbunden. Im Zusammenhang mit Naltrexon/Bupropion wurde häufiger über Tachykardie berichtet als im Zusammenhang mit Placebo. Darüber hinaus kam es in der Naltrexon-/Bupropion-Gruppe häufiger zu Myokardinfarkten als in der Placebo-Gruppe, wenngleich die Zahlen sehr gering waren. In der klinischen Praxis wurden im Zusammenhang mit anderen Bupropion enthaltenden Arzneimitteln Fälle von Hypertonie berichtet, darunter einige schwere Fälle, die eine akute Behandlung erforderten. Es wurde ferner festgestellt, dass nach der Markteinführung Fälle von hypertensiver Krise während der anfänglichen Titrationsphase mit Naltrexon/Bupropion gemeldet wurden und dass hypertensive Krise im Jahr 2020 als Nebenwirkung identifiziert wurde.

Während der Beurteilung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen lief eine kardiovaskuläre Outcome-Studie (NB-CVOT; auch als LIGHT-Studie bezeichnet), und der erste Zwischenbericht der Studie wurde vorgelegt. Ziel der NB-CVOT-Studie war es, das Auftreten schwerer unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu bewerten, die Mysimba. Die primäre Analyse der Intent-to-treat (ITT)-Population zeigte, dass statistisch signifikant mehr Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (59 Patienten, 1,3 %), im Vergleich zu Naltrexon/Bupropion (35 Patienten, 0,8 %) MACE hatten (Hazard Ratio [HR] [95 %-KI] 0,59 [0,39-0,90]).

Obwohl diese Zwischenergebnisse kurz- und mittelfristig beruhigend waren, blieb die Unsicherheit in Bezug auf die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit angesichts der begrenzten Expositionszeit in der Studie (ca.

30 Wochen) und der Auswirkungen von Naltrexon/Bupropion auf den Blutdruck bestehen. Um die kardiovaskuläre Langzeitsicherheit von Naltrexon/Bupropion weiter zu untersuchen, wurde daher vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die Durchführung einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IV-Studie zur Bewertung der Wirkung von Naltrexon/Bupropion auf das Auftreten von MACE bei übergewichtigen und adipösen Probanden beantragt und als Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen festgelegt. Die Ergebnisse sollten bis Ende März 2022 vorgelegt werden. Diese erste NB-CVOT wurde jedoch aufgrund der vorzeitigen Entblindung vorzeitig beendet.

Eine zweite CVOT-Studie (NB-CVOT-2, auch als NB-4001 oder CONVENE bezeichnet) wurde 2016 eingeleitet, aber ebenfalls vorzeitig beendet. Zu diesem Zeitpunkt sollte eine dritte CVOT (NB-CVOT-3) eingeleitet werden, um die Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erfüllen. Es wurden jährliche Fortschrittsberichte angefordert, aber im November 2019 war die Studie NB-CVOT-3 immer noch nicht eingeleitet worden.

Auf der Grundlage von Daten aus den Vereinigten Staaten (USA), aus denen hervorgeht, dass die meisten (ca. 80 %) Patienten die Behandlung mit Mysimba vor der Unterbrechungsregel nach vier Monaten absetzten, machte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) im Dezember 2020 geltend, dass die CVOT-Studie, die in den USA durchgeführt werden sollte, in ihrer ursprünglichen konzipierten Form nicht mehr durchführbar sei. Daher schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Jahr 2021 ein alternatives Protokoll vor: eine Studie zu gesundheitlichen Ergebnissen (Outcome-Studie), die als retrospektive Datenbank-Kohortenstudie unter Verwendung elektronischer Patientenakten als primäre Datenquelle konzipiert wurde (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Dieses Studiendesign wurde vom CHMP und seiner Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung (Scientific Advice Working Party, SAWP) nicht befürwortet, da die Auffassung vertreten wurde, dass diese Studie keine relevanten Daten zur langfristigen kardiovaskulären Sicherheit liefern würde, wie sie zum Zeitpunkt der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Mysimba erforderlich waren.

Im Januar 2022 schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Zusammenhang mit dem Änderungsantrag EMA/H/C/003687/II/0056 ein weiteres alternatives Protokoll vor, um die geplante vorgeschriebene CVOT-Studie zu ersetzen: eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-IV-Studie in der Praxis, mit der die kardiovaskulären Ergebnisse während der Anwendung von Naltrexon/Bupropion unter realen Bedingungen nach anfänglicher Randomisierung erfasst werden sollten, um die Auswirkungen von Naltrexon/Bupropion auf das Auftreten von MACE bei übergewichtigen und adipösen Probanden mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung zu beurteilen. Die Ergebnisse dieser Studie wurden nicht vor 2027 erwartet. Während des Änderungsverfahrens äußerte der CHMP eine Reihe von Bedenken hinsichtlich des Studiendesigns dieses alternativen Studienvorschlags, insbesondere in Bezug auf die Stichprobengröße, die statistischen Methoden und die Zeitpläne für die Meilensteine. Das vom CHMP überprüfte Protokoll wurde als nicht annehmbar angesehen, da diese Bedenken nicht ausgeräumt wurden. Insgesamt war der CHMP unter Berücksichtigung der Ansicht des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Auffassung, dass die vorgeschlagene alternative Studie nicht ausreichend ist, um belastbare Daten zur langfristigen kardiovaskulären Sicherheit von Mysimba zu liefern. Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden ebenfalls als unzureichend erachtet, um das potenzielle kardiovaskuläre Risiko für Patienten, die eine Langzeitbehandlung erhalten, zu mindern und die Notwendigkeit einer Studie zur Untersuchung der langfristigen kardiovaskulären Sicherheit zu beseitigen.

Im Juli 2023 war der CHMP angesichts der anhaltenden Bedenken hinsichtlich des potenziellen langfristigen kardiovaskulären Sicherheitsrisikos von Mysimba und des Fehlens eines angemessenen Studienplans, um der Unsicherheit bezüglich dieses Risiko Rechnung zu tragen, der Auffassung, dass eine Überprüfung aller verfügbaren Daten zu diesem Risiko und seinen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mysimba in seiner zugelassenen Indikation durchgeführt werden musste. Am 1. September 2023 leitete die Kommission ein Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und ersuchte den CHMP, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mysimba zu bewerten und eine Empfehlung dazu abzugeben, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Der CHMP berücksichtigte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten in Bezug auf die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Mysimba in seiner zugelassenen Indikation. Dies umfasste Daten aus den zulassungsrelevanten klinischen Studien, zusätzliche Post-hoc-Analysen, Daten aus der frühzeitig beendeten Studie NB-CVOT-1 sowie Daten aus nicht-interventionellen Studien, der Literatur und Sicherheitsberichten nach der Markteinführung.

Was die Wirksamkeit betrifft, so sprachen trotz der vergleichsweise moderaten Behandlungsunterschiede zwischen Mysimba und Placebo, die in der Post-hoc-Analyse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studien im Vergleich zu den ursprünglichen Analysen beobachtet wurden, die Gewichtsveränderung gegenüber dem Studienbeginn sowie die Responder-Analysen der Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ und $\geq 10\%$ alle für Mysimba. Die Ergebnisse nach etwa einem Behandlungsjahr deuteten auf eine statistisch signifikante Verringerung des Körpergewichts im Vergleich zu Placebo hin. Im Vergleich dazu war der Behandlungseffekt in Woche 52 in der ITT-Analyse der NB-CVOT-1-Studie im Vergleich zu den Ergebnissen der zulassungsrelevanten Phase-III-Studien etwas geringer. In dieser Studie verringerte sich jedoch im Vergleich zu Placebo der Anteil der Patienten mit einer Gewichtsabnahme von $\geq 5\%$ gegenüber dem Studienbeginn und der Anteil der Patienten mit einer Gewichtsabnahme von $\geq 10\%$ gegenüber dem Studienbeginn nach mehr als einem Jahr. Dennoch stellen die Ergebnisse nicht die Wirkung infrage, die in den Phase-III-Studien, die zur Zulassung von Mysimba führten, beobachtet wurde, und sie stellen auch nicht die Schlussfolgerung infrage, dass die Wirksamkeit von Mysimba bei der Gewichtskontrolle begrenzt ist, jedoch als klinisch relevant angesehen wird. Für die Zeit nach dem ersten Behandlungsjahr mit Mysimba liegen nur begrenzte klinische Daten vor. In der NB-CVOT-1-Studie betrugen die Mittelwertunterschiede bei der Gewichtsabnahme in der PP-Population nach 52, 104 und 208 Wochen -3,66 kg (95 %-KI [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (95 %-KI [-3,82, -2,49]) bzw. -3,03 kg (95 %-KI [-3,87, -2,19]). In der ITT-Population werden diese Werte jedoch bei Anwendung einer geeigneten Imputationsmethode (referenzbasierte multiple Imputation oder übertragene Ausgangsbeobachtung [Baseline Observation Carried Forward], BOCF) voraussichtlich niedriger sein. Der CHMP stellte ferner fest, dass die Ergebnisse der NB-CVOT-1-Studie aufgrund ihrer vorzeitigen Beendigung mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Dies könnte sich auf die Robustheit und Zuverlässigkeit der Feststellungen ausgewirkt haben. Darüber hinaus war diese Studie nicht darauf ausgelegt, die Langzeitwirksamkeit in Bezug auf die Reduzierung des Körpergewichts als primären oder sekundären Endpunkt zu beurteilen.

In Bezug auf die Sicherheit bestätigten die überprüften gepoolten Daten aus den Phase-III-Studien die im ursprünglichen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Mysimba berichteten Sicherheitsergebnisse. In diesen Analysen war Mysimba im Vergleich zu Placebo mit einer weniger ausgeprägten Senkung des Blutdrucks und der Herzfrequenz verbunden. Nach einem Jahr deuteten die HR-Punktschätzungen für MACE in der NB-CVOT-1-Studie auf einen Trend in Richtung eines verringerten MACE-Risikos hin, doch das Ausmaß dieser Verringerung sank im Laufe der Zeit (HR 0,61, 95 %-Konfidenzintervall [KI], [0,2-1,29], 0,62, 95 %-KI, [0,39-0,98] und 0,73, 95 %-KI [0,47-1,14]) bei ≤ 16 Wochen, 16-52 Wochen bzw. 52-104 Wochen. Darüber hinaus waren die in dieser Studie beobachteten Unterschiede zwischen der Placebo- und der aktiven Behandlungsgruppe in Bezug auf Blutdruck und Herzfrequenz minimal. Allerdings waren die Informationen für Patienten, die in dieser Studie länger als ein Jahr eine Behandlung erhielten, aufgrund der hohen Anzahl von Abbrüchen sehr spärlich.

Zusätzliche Daten aus nicht-interventionellen Studien, der Literatur und Berichten nach der Markteinführung geben hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos keinen Anlass zu Bedenken. Die abgeschlossene Analyse der gesundheitlichen Ergebnisse ergab keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich MACE zwischen Mysimba und der Vergleichsgruppe (Lorcaserin). In einer anderen Studie unter realen Bedingungen, DUS NB-451, traten kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten, die Mysimba erhielten, nicht häufig auf. Aus der Literaturrecherche und den veröffentlichten Metaanalysen schien hervorzugehen, dass Mysimba das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu anderen Behandlungen offenbar nicht signifikant erhöht. Darüber hinaus gab die aus Sicherheitsberichten nach der Markteinführung ermittelte Häufigkeit von Ereignissen keinen Anlass zu erheblichen Bedenken hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit von Mysimba. Der CHMP stellte jedoch

fest, dass diese Art von Daten zwar beruhigend ist, aber aufgrund ihrer inhärenten Einschränkungen nur von begrenztem Wert ist. Daher kann sie die Unsicherheit in Bezug auf die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit von Mysimba nicht reduzieren.

Daher ist der CHMP der Ansicht, dass die kardiovaskulären Sicherheitsbedenken, die aufgrund der Feststellungen zu ungünstigen Veränderungen des Blutdrucks und einer erhöhten Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Mysimba angeführt wurden, nach wie vor bestehen. Darüber hinaus gestatten die geprüften Daten es dem CHMP nicht, eine Schlussfolgerung zur langfristigen kardiovaskulären Sicherheit von Mysimba zu ziehen, und die zum Zeitpunkt der Genehmigung für das Inverkehrbringen festgestellte Unsicherheit besteht weiterhin. Daher müssen die Unsicherheiten bezüglich der langfristigen kardiovaskulären Sicherheit für die Zeit nach dem ersten Behandlungsjahr mit Daten aus einer CVOT stammen, gemäß der Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen beseitigt werden.

Um die Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erfüllen und die Unsicherheiten in Bezug auf das langfristige kardiovaskuläre Risiko auszuräumen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie NB-CVOT-3 (INFORMUS) vorlegen. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen; zum 31. Januar 2025 waren 2 825 Patienten randomisiert worden. Der CHMP erachtete die Studie mit einigen Änderungen des Prüfprotokolls als Ersatz für die derzeit als Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschriebene CVOT-Studie (Kategorie-1-Studie) als akzeptabel. Die folgenden Änderungen wurden am Protokoll aufgenommen: Aufnahme eines erweiterten MACE-Endpunkts als neuen sekundären Endpunkt (d. h. MACE oder koronare, zerebrovaskuläre und periphere revaskularisierende Ereignisse oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz), andere zusätzliche Endpunkte (Gesamtmortalität und Zeit bis zum Tod), Sensitivitätsanalysen zur Abschwächung einer möglichen Fehleinstufung von Ereignissen, zusätzliche Analysen zur Berücksichtigung konkurrierender Risiken sowie neue Analysen zur Stärkung des Verständnisses der Behandlungswirkung unter verschiedenen Szenarien (z. B. unterschiedliche Strategien in Bezug auf interkurrente Ereignisse für Absetzen und Tod, informatives Zensieren aufgrund des Verlusts der Nachbeobachtung und unterschiedlicher A-priori-Verteilungen bei der Analyse). Die Ergebnisse der Studie sollten bis zum 31. Dezember 2028 vorgelegt werden. Darüber hinaus sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen jährliche Berichte über den Studienfortschritt vorlegen. Dies ist im RMP entsprechend zu berücksichtigen.

Es gilt zu beachten, dass der in der Studie zu befolgende bayessche Ansatz zwar akzeptiert wurde, der CHMP jedoch der Auffassung ist, dass der frequentistische Ansatz gleichermaßen wichtig ist und zu ähnlichen Schlussfolgerungen führen sollte. Darüber hinaus sind Sensitivitätsanalysen mit schwachen und nicht informativen A-priori-Verteilungen unerlässlich, um die Studienergebnisse zu kontextualisieren, und sollten vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusammen mit den Studienergebnissen vorgelegt werden. Daher werden, falls vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht vorgelegt, diese Analysen und Simulationen in Bezug auf die frequentistischen operativen Merkmale für die bayesschen Analysen angefordert, sobald die Studienergebnisse verfügbar sind.

Wichtig ist, dass der CHMP betont hat, dass die Ergebnisse der Studie nicht allein auf der Grundlage ihres primären Nicht-Unterlegenheitstests bewertet werden. Der Umfang und die Genauigkeit der Risikoabschätzungen in der Studie werden anhand der Gesamtheit der in der Studie generierten Daten und vor dem Hintergrund sämtlicher verfügbaren Daten zur kardiovaskulären Sicherheit von Mysimba bewertet. Die verbleibende Unsicherheit in den Studienergebnissen, die auf eine mäßige Präzision der geschätzten Risiken, eine unzureichende Nachbeobachtung oder Bedenken hinsichtlich der verbleibenden Verzerrungen zurückzuführen ist, wird in der Gesamtbewertung berücksichtigt und kann sich negativ auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mysimba auswirken.

Wenngleich die Ergebnisse der CVOT-3-Studie nicht verfügbar sind und die Unsicherheit hinsichtlich des langfristigen kardiovaskulären Risikos fortbesteht, war der CHMP der Ansicht, dass unter Berücksichtigung des potenziellen langfristigen kardiovaskulären Risikos von Mysimba nur Patienten, die von einer Langzeitbehandlung profitieren, die Behandlung mit Mysimba nach dem ersten Jahr fortsetzen sollten. Daher empfiehlt der CHMP, die Behandlung mit Mysimba nach dem ersten Jahr abubrechen, wenn die für das

Arzneimittel festgelegten Kriterien für den Wirksamkeitserfolg bereits nach 16-wöchiger Behandlung nicht zumindest aufrechterhalten werden. Insbesondere sollte die Behandlung mit Mysimba abgebrochen werden, wenn die Patienten nach einem Behandlungsjahr keinen Verlust von mindestens 5 % ihres Körpergewichts aufrechterhalten haben. Darüber hinaus sollte in der Produktinformation angegeben werden, dass die kardiovaskulären Risiken von Mysimba, wenn es länger als ein Jahr gegeben wird, nicht vollständig bestimmt wurden. Darüber hinaus sollten Angehörige der Gesundheitsberufe bei der jährlichen Bewertung der Fortsetzung der Behandlung überwachen, dass keine nachteiligen Veränderungen des kardiovaskulären Risikos der Patienten vorliegen und der Verlust von mindestens 5 % des ursprünglichen Körpergewichts der Patienten aufrechterhalten wurde. Diese Bewertung sollte in Absprache mit dem Patienten durchgeführt werden (Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Im Rahmen dieser Maßnahmen werden nur Patienten, die nachhaltig von einer Behandlung profitieren, länger als 1 Jahr gegenüber Mysimba exponiert, wodurch die potenziellen langfristigen kardiovaskulären Risiken für diejenigen Patienten, die nicht davon profitieren, minimiert werden. Um Angehörige der Gesundheitsberufe angemessen über diese Maßnahmen zu informieren und die angemessene Anwendung von Mysimba zu gewährleisten, sollte der bestehende Leitfaden für verschreibende Ärzte (mit dem Titel „physician prescribing checklist“) aktualisiert werden, um dieser Empfehlung Rechnung zu tragen. Außerdem soll eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) verbreitet werden. Darüber hinaus sollten die verfügbaren Schulungsmaterialien, die von Angehörigen der Gesundheitsberufe bei der Erörterung der Behandlung mit Patienten zu verwenden sind, in die Produktinformation aufgenommen werden (Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

In Anbetracht des Vorstehenden ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mysimba vorbehaltlich der vereinbarten Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen der Produktinformation und anderer Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Mysimba.

Der CHMP überprüfte alle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten verfügbaren Daten in Bezug auf die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit und die Wirksamkeit von Mysimba in seiner zugelassenen Indikation. Dies umfasste Daten aus den zulassungsrelevanten klinischen Studien, zusätzliche Post-hoc-Analysen, Daten aus der vorzeitig beendeten CVOT-1-Studie sowie Daten aus nicht-interventionellen Studien, der Literatur und Sicherheitsberichten nach der Markteinführung. Darüber hinaus prüfte der CHMP ein neues CVOT-Studienprotokoll, das vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagen wurde, um die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit weiter zu charakterisieren und die Bedingung in EPAR-Anhang II.D der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erfüllen.

- Der CHMP ist der Auffassung, dass die verfügbaren Daten nach wie vor nicht ausreichen, um die bereits zum Zeitpunkt der Genehmigung für das Inverkehrbringen festgestellten Bedenken hinsichtlich der langfristigen kardiovaskulären Sicherheit auszuräumen.
- Wenngleich diese Unsicherheit weiterhin besteht, ist der CHMP der Auffassung, dass die Behandlung mit Mysimba nach einem Jahr abgesetzt werden sollte, wenn der Patient keinen Verlust von mindestens 5 % seines ursprünglichen Körpergewichts aufrechterhalten hat. Darüber hinaus sollten Angehörige der Gesundheitsberufe bei der jährlichen Bewertung der Fortsetzung der Behandlung überwachen, dass keine nachteiligen Veränderungen des kardiovaskulären Risikos der Patienten vorliegen und der Verlust von mindestens 5 % des ursprünglichen Körpergewichts der Patienten aufrechterhalten wurde. Diese Bewertung sollte in Absprache mit dem Patienten durchgeführt werden.
- Schließlich ist der CHMP der Auffassung, dass die laufende Studie zur kardiovaskulären Sicherheit (INFORMAS) gemäß ihrem weiter geänderten Protokoll angemessen ist, um Daten zur langfristigen kardiovaskulären Sicherheit von Mysimba zu gewinnen. Weitere relevante Analysen, die nicht im Studienprotokoll enthalten sind, werden bei Bedarf angefordert, sobald die Studienergebnisse vorliegen. Insgesamt wird die Studie als Ersatz für die derzeit als Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschriebene CVOT-Studie als akzeptabel erachtet.

Daher gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mysimba vorbehaltlich der vereinbarten Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen der Produktinformation und anderer Maßnahmen zur Risikominimierung positiv ist.