

IV lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Mysimba on tsentraalse menetlusega müügiloa saanud ravim, mis sisaldab naltreksooni ja bupropiooni fikseeritud annusega kombinatsiooni. Naltreksooni ja bupropiooni täpne neurokeemiline isu pärssiv toime ei ole täielikult teada. Naltreksoon on μ -opioidi antagonist ning bupropioon on dopamiini ja norepinefriini neuronaaalse tagasihaarde nõrk inhibiitor. Need komponendid avaldavad toimet kahele peamisele ajupiirkonnale, eelkõige hüpotalamuse kaartuumale ja mesolimbilisele dopaminergilisele tasusüsteemile.

Mysimba on näidustatud kasutamiseks koos kalorivaese dieedi ja suurendatud kehalise aktiivsusega kehamassi reguleerimiseks täiskasvanud patsientidel (≥ 18 aastat), kelle algne kehamassiindeks (KMI) on:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (rasvunud) või
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ kuni $< 30 \text{ kg/m}^2$ (ülekaalulised), kehamassiga seotud ühe või mitme kaasuva haigusega (nt 2. tüüpi diabeet, düslipideemia või ohjatud hüpertensioon)

Ravi Mysimbaga tuleb katkestada 16 nädala pärast, kui patsient ei ole kaotanud vähemalt 5% algsest kehamassist. Ravi jätkamise vajadust tuleb igal aastal uuesti hinnata.

Ravimi müügiluba anti 2015. aasta märtsis nelja mitmekeskuselise topeltpimedat platseebokontrolliga III faasi rasvumisuuringu (NB-301, NB-302, NB-303 ja NB-304) tulemuste alusel, mis tõendasid naltreksooni/bupropiooni paremust võrreldes platseeboga kahe kombineeritud esmase tulemusnäitaja lõikes (st protsentuaalne muutus kehamassi algtasemest ja patsientide osakaal, kes saavutasid kehamassi vähenemise $\geq 5\%$), mõõdetuna 56. nädalal (NB-301, NB-302 ja NB-304) või 28. nädalal (NB-303). Müügiloa taotluse hindamise ajal oli määramatusi seoses tegeliku ravitoimega, arvestades suurt uuringutest väljalangemise määra (ligikaudu 50%) ja puuduvate andmete jaoks andmelünkade täitmise meetodi kasutamist, mis võis ravitoimet üle hinnata. Esmaseid tulemusnäitajaid ning teiseid glükeemilisi ja lipiididega seotud tulemusnäitajaid tervikuna vaadeldes peeti ravitoimet siiski kliiniliselt oluliseks.

III faasi programmis seostati naltreksooni/bupropiooni platseeboga võrreldes vererõhu ja südame löögisageduse mõõduva suhtelise keskmise tõusuga (vastavalt $\sim 1 \dots 2 \text{ mmHg}$ ja $\sim 1,5$ lööki minutis). Naltreksooni/bupropiooni kasutamisel teatati tahhükardiast sagedamini kui platseebo kasutamisel. Lisaks esines müokardiinfarkt sagedamini naltreksooni/bupropiooni rühmas kui platseeborühmas, kuigi arvud olid väga väikesed. Kliinilises praktikas on teiste bupropiooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatatud hüpertensiooni juhtudest, sh mõnest raskest juhust, mis vajab akuutset ravi. Lisaks märgiti, et naltreksooni/bupropiooni esialgses tiitrimisetapis teatati turustamisjärgsetest hüpertensiivse kriisi juhtudest ning hüpertensiivne kriis loetleti 2020. aastal kõrvaltoimena.

Müügiloa taotluse hindamise ajal toimus kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate uuring (NB-CVOT, nimetati ka LIGHT-uuringuks) ja esitati uuringu esimene vahearuanne. Uuringu NB-CVOT eesmärk oli hinnata raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude esinemissagedust Mysimbat saavatel ülekaalulistel ja rasvunud patsientidel, kellel olid kardiovaskulaarsed riskitegurid. Ravikavatsusliku populatsiooni esmane analüüs näitas, et statistiliselt oluliselt suuremal arvul patsientidel platseeborühmas (59 osalejat, 1,3%) võrreldes naltreksooni/bupropiooni rühmaga (35 osalejat, 0,8%) esines raskeid kardiovaskulaarseid tüsistusi (riskisuhe (HR) [95% usaldusvahemik (CI)] 0,59 [0,39...0,90]).

Kuigi need vahetulemused olid lühikeses ja keskpikas perspektiivis julgustavad, jäi pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse määramatus püsima, arvestades piiratud kokkupuuteaega uuringus (~ 30 nädalat) ja naltreksooni/bupropiooni toimet vererõhule. Seetõttu taotles inimravimite komitee naltreksooni/bupropiooni pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse täiendavaks uurimiseks mitmekeskuselise randomiseeritud topeltpimedat platseebokontrolliga IV faasi uuringu tegemist, et hinnata naltreksooni/bupropiooni toimet raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude esinemisele

ülekaalulistel ja rasvunud patsientidel, ning see uuring kehtestati müügiloa tingimusena. Tulemused tuli esitada 2022. aasta märtsi lõpuks. See esimene uuring NB-CVOT lõpetati ennetähtaegselt pimemenetluse katkestamise tõttu.

2016. aastal algatati teine CVOT-uuring (NB-CVOT-2, nimetati ka NB-4001 ehk CONVENTE), kuid ka see lõpetati ennetähtaegselt. Seejärel tuli müügiloa tingimuse täitmiseks algatada kolmas CVOT-uuring (NB-CVOT-3). Nõuti iga-aastaseid vahearandeid, kuid 2019. aasta novembriks ei olnud NB-CVOT-3 uuringut ikka veel alustatud.

Tuginedes Ameerika Ühendriikide (USA) andmetele, mis näitasid, et enamik (ligikaudu 80%) patsientidest katkestas ravi Mysimbaga enne 4. kuu peatamisreeglit, väitis müügiloa hoidja 2020. aasta detsembris, et USA-s kavandatud CVOT-uuring ei olnud algses ülesehituses enam teostatav. Seetõttu esitas müügiloa hoidja 2021. aastal alternatiivse protokoll: tervisetulemuste uuringu, mis kavandati retrospektiivse andmebaasi kohortuuringuna, kasutades peamise andmeallikana elektroonilisi terviseandmeid (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Inimravimite komitee ja selle teadusliku nõustamise töörühm (SAWP) ei kiitnud selle uuringu ülesehitust heaks, sest leiti, et uuring ei paku asjakohaseid andmeid pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse kohta, mida oli vaja Mysimba müügiloa andmiseks.

2022. aasta jaanuaris pakkus müügiloa hoidja seoses muutmistaotlusega EMA/H/C/003687/II/0056 välja veel ühe alternatiivse protokoll nõutava CVOT-uuringu asemel: randomiseeritud, platseebokontrolliga topeltpime IV faasi pragmaatiline uuring, mille eesmärk oli koguda kardiovaskulaarseid tulemusi naltreksooni/bupropiooni tegelikul kasutamisel pärast esmast randomiseerimist, et hinnata naltreksooni/bupropiooni toimet raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude esinemisele dokumenteeritud kardiovaskulaarhaigusega ülekaalulistel ja rasvunud patsientidel. Selle uuringu tulemusi ei oodatud enne 2027. aastat. Muutmismenetluse ajal osutas inimravimite komitee mitmele probleemile seoses selle alternatiivse uuringuettepaneku ülesehitusega, eelkõige seoses valimi suuruse, statistiliste meetodite ja vahe-eesmärkide ajakavaga. Inimravimite komitee läbivaadatud protokoll ei peetud vastuvõetavaks, sest neid probleeme ei olnud lahendatud. Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamust, ei pidanud inimravimite komitee väljapakutud alternatiivset uuringut sobivaks, et koguda usaldusväärseid tõendeid Mysimba pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse kohta. Müügiloa hoidja esitatud täiendavaid riskivähendusmeetmeid peeti samuti ebapiisavaks, et vähendada võimalikku kardiovaskulaarset riski pikaajalist ravi saavatel patsientidel ja tühistada vajadus pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse uuringu järele.

Võttes arvesse püsivaid kahtlusi seoses Mysimba võimaliku pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse riskiga ja asjakohase uuringukava puudumist sellest riskist tuleneva määramatuse kõrvaldamiseks, leidis inimravimite komitee 2023. aasta juulis, et kõik olemasolevad andmed kõnealuse riski ja selle mõju kohta Mysimba kasulikkuse ja riski suhtele heakskiidetud näidustusel tuleb läbi vaadata.

1. septembril 2023 algatas Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju Mysimba kasulikkuse ja riski suhtele ning anda soovitus, kas müügiluba säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Inimravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud andmed Mysimba pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse ja efektiivsuse kohta heakskiidetud näidustusel. Need olid näiteks kesksete kliiniliste uuringute andmed, täiendav järelanalüüs, ennetähtaegselt lõpetatud uuringust NB-CVOT-1 saadud andmed, samuti mittesekkuvatest uuringutest, kirjandusest ja turustamisjärgsetest ohutusaruannetest saadud andmed.

Mis puudutab ohutust, siis ehkki kesksete III faasi uuringute järelanalüüsis täheldati esialgsete analüüsidega võrreldes mõõdukamaid ravierinevusi Mysimba ja platseebo vahel, olid kehamassi muutused algväärtusest ning kehamassi $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$ vähenemise analüüsid kõik Mysimba kasuks. Tulemused näitasid kehamassi statistiliselt olulist vähenemist võrreldes platseeboga ligikaudu

1-aastase ravi järel. Võrdluseks – NB-CVOT-1 uuringu ravikavatsusliku populatsiooni analüüsis oli ravitoime 52. nädalal mõnevõrra väiksem võrreldes kesksete III faasi uuringute tulemustega. Siiski vähenes selles uuringus platseeboga võrreldes nende osalejate osakaal, kelle kehamass vähenes $\geq 5\%$ algtasemelt, ja nende osalejate osakaal, kelle kehamass vähenes $\geq 10\%$ algtasemelt, pärast 1 aasta möödumist. Tulemused ei sea siiski kahtluse alla Mysimba müügiloa andmiseni viinud III faasi uuringutes täheldatud toimet ega järeltust, et Mysimba efektiivsus kehamassi vähendamisel on piiratud, kuid kliiniliselt asjakohane. Pikema kui 1-aastase ravi kohta Mysimbaga on kättesaadavad vaid piiratud kliinilised andmed. Uuringus NB-CVOT-1 olid raviprotokollile vastava populatsiooni kehamassi vähenemise keskmised erinevused 52., 104. ja 208. nädalal vastavalt -3,66 kg (95% CI [-4,15; -3,17]), -3,16 kg (95% CI [-3,82; -2,49]) ja -3,03 kg (95% CI [-3,87; -2,19]). Siiski eeldatakse, et ravikavatsuslikus populatsioonis on need väärtused asjakohase andmelünkade täitmise meetodi (viitpõhine mitmekordne mahaarvamine või lähtetaseme vaatluse ülekanne (*Baseline Observation Carried Forward*, BOCF)) kasutamisel eeldatavasti väiksemad. Inimravimite komitee märkis veel, et uuringu NB-CVOT-1 tulemusi tuleb selle ennetähtaegse lõpetamise tõttu tõlgendada ettevaatlikult. See võis mõjutada uuringu järelduste kindlust ja usaldusväärsust. Lisaks ei olnud see uuring kavandatud hindama ravimi pikaajalist efektiivsust kehamassi vähendamisel esmase ega teisese tulemusnäitajana.

Ohutusega seoses kinnitasid III etapi uuringute läbivaadatud koondandmed Mysimba esialgses müügiloa taotluses esitatud ohutustulemusi. Nendes analüüsides seostati Mysimbat (platseeboga võrreldes) vererõhu ja südame löögisageduse väiksema vähenemisega. 1-aastase ajavahemiku jooksul näitasid NB-CVOT-1 uuringu raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude riskisuhete punkthinnangud suundumust raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude riski vähenemisele, kuid selle vähenemise ulatus vähenes aja jooksul (HR 0,61, 95% CI, [0,2...1,29], 0,62, 95% CI [0,39...0,98] ja 0,73, 95% CI [0,47...1,14]) vastavalt ≤ 16 . nädalal, 16...52. nädalal ja 52...104. nädalal). Lisaks olid selles uuringus vererõhu ja südame löögisageduse osas täheldatud erinevused platseebo ja aktiivravi rühmade vahel minimaalsed. Samas olid andmed patsientide kohta, kes said uuringus ravi kauem kui 1 aasta, ravikatkestuste suure arvu tõttu väga piiratud.

Mittesekkuvatest uuringutest, kirjandusest ja turustamisjärgsetest teadetest saadud lisaandmed ei näidanud probleeme seoses kardiovaskulaarse riskiga. Valminud tervisetulemuste analüüsist ei leitud tõendeid suurenenud kardiovaskulaarse riski kohta ega Mysimba ja võrdlusrühma (lorkaseriin) raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude statistiliselt olulist erinevust. Teises tegelikes tingimustes tehtud uuringus DUS NB-451 ei olnud Mysimbat kasutanud patsientidel kardiovaskulaarsed tüsistused sagedased. Kirjandusülevaatest ja avaldatud metaanalüüsist nähtub, et Mysimba ei suurendanud oluliselt raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude riski võrreldes muude raviviisidega. Peale selle ei näidanud turustamisjärgsetest ohutusaruannetest kogutud kõrvalnähtude esinemissagedus Mysimba kardiovaskulaarse ohutusega seoses olulist probleemi. Inimravimite komitee märkis siiski, et kuigi seda tüüpi andmed on julgustavad, on nende väärtus olemuslike piirangute tõttu piiratud. Seega ei saa need leevendada Mysimba pikaajalise kardiovaskulaarse ohutusega seotud määramatust.

Seetõttu on inimravimite komitee arvamusel, et kardiovaskulaarse ohutuse probleem, mis tõstatati ebasoodsate vererõhu muutuste ja südame löögisageduse suurenemise leidude tõttu Mysimba müügiloa andmise ajal, ei ole lahendatud. Lisaks ei võimalda läbivaadatud andmed inimravimite komiteel teha järeldust Mysimba pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse kohta ning müügiloa andmise ajal tuvastatud määramatus püsib. Seetõttu tuleb kauem kui 1 aasta kestva ravist tulenevaid pikaajalise kardiovaskulaarse ohutusega seotud määramatusi uurida CVOT-uuringust saadud andmete abil, nagu on märgitud müügiloa andmise tingimustes.

Et täita müügiloa andmise tingimust ja käsitleda määramatusi seoses pikaajalise kardiovaskulaarse riskiga, peab müügiloa hoidja esitama uuringu NB-CVOT-3 (INFORMUS) tulemused. Uuring juba toimub ja 31. jaanuari 2025 seisuga oli uuringusse randomiseeritud 2825 patsienti. Inimravimite komitee pidas seda uuringut (koos mõne uuringuprotokolliga tehtud muudatusega) vastuvõetavaks praegu müügiloa tingimuseks nõutava CVOT-uuringu (1. kategooria uuringu) asemel. Protokollis lisati järgmised muudatused: laiendatud raske kardiovaskulaarse kõrvalnähu tulemusnäitaja lisamine uue

teisese tulemusnäitajana (st risked kardiovaskulaarsed või mis tahes koronaarsed, tserebrovaskulaarsed ja perifeerse revaskularisatsiooni juhtumid või südamepuudulikkusest tingitud haiglaravi), muud täiendavad tulemusnäitajad (surm mis tahes põhjusel ja aeg selliste surmajuhtumiteni), tundlikkusanalüüsid, et leevendada juhtude võimalikku väärklassifitseerimist, lisaanalüüs kaasnevate riskide käsitlemiseks, samuti uued analüüsid, et paremini mõista ravi toimet eri stsenaariumide korral (nt erinevate samaaegsed juhtumite strateegiad, millest tulenevad ravi katkemine ja surm, järelmeetmete puudumisest ja erinevatest analüüsieeldustest tulenev teabe tsenseerimine). Uuringu tulemused tuleb esitada 31. detsembriks 2028. Lisaks peab müügiloa hoidja esitama uuringu iga-aastased vahe-aruanded. Seda tuleb riskijuhtimiskavas vastavalt kajastada.

Tuleb märkida, et kuigi uuringus järgitav Bayesi meetod kiideti heaks, leiab inimravimite komitee, et sagedusmeetod on sama oluline ja peaks viima sarnaste järeldusteni. Lisaks on uuringutulemuste kontekstualiseerimiseks vaja teha tundlikkusanalüüsid, milles kasutatakse nõrku ja mitteinformatiivseid eeldusi, ning müügiloa hoidja peab need esitama koos uuringu tulemustega. Seega, kui müügiloa hoidja neid andmeid ei esita, nõutakse neid analüüse ja simulatsioone Bayesi analüüside sageduslike töökarakteristikute kohta siis, kui uuringu tulemused on kättesaadavad.

Nimelt rõhutas inimravimite komitee, et uuringu tulemusi ei hinnata üksnes esmase samaväärsustesti alusel. Uuringu riskihinnangute ulatust ja täpsust hinnatakse kõigi uuringust saadud andmete põhjal ja kõigi kättesaadavate Mysimba kardiovaskulaarse ohutuse tõendite kontekstis. Uuringutulemuste jätkuvat määramatust, mis tuleneb riskihinnangute vähesest täpsusest, ebapiisavatest järelmeetmetest või jääva vea probleemidest, võetakse arvesse üldhinnangus ning see võib avaldada negatiivset mõju Mysimba kasulikkuse ja riski suhtele.

Lisaks, kuigi uuringu CVOT-3 tulemused ei ole kättesaadavad ja pikaajalise kardiovaskulaarse riskiga seotud määramatus püsib, leidis inimravimite komitee, et Mysimbaga tohivad kauem kui 1 aasta ravi jätkata üksnes patsiendid, kellele on pikaajaline ravi kasulik, arvestades Mysimba võimalikku pikaajalist kardiovaskulaarset riski. Seetõttu soovib inimravimite komitee katkestada kauem kui 1 aasta kestnud ravi Mysimbaga, kui ravimi efektiivsuse miinimumkriteeriumid, mis kehtestati 16-nädalase ravi jaoks, ei ole täidetud. Nimelt tuleb ravi Mysimbaga katkestada, kui patsientidel ei ole pärast 1-aastast ravi kehamass vähenenud vähemalt 5%. Peale selle tuleb ravimiteabes täpsustada, et Mysimba kardiovaskulaarsed riskid kauem kui 1 aasta kestval kasutamisel ei ole täielikult kindlaks tehtud. Lisaks peaksid tervishoiutöötajad ravi jätkamise iga-aastaselt hindamisel jälgima, et patsientide kardiovaskulaarne risk ei halveneks ja et püsiks kehamassi vähenemine vähemalt 5% esialgsest kehamassist. See hindamine tuleb teha patsiendiga konsulteerides (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2). Need meetmed aitavad tagada, et Mysimbaga puutuvad kauem kui 1 aasta kokku üksnes patsiendid, kellele on ravi püsivalt kasulik, vähendades potentsiaalseid pikaajalisi kardiovaskulaarseid riske patsientidele, kellele ei ole ravi kasulik. Et tervishoiutöötajaid nendest meetmetest nõuetekohaselt teavitada ja tagada Mysimba asjakohane kasutamine, tuleb selle soovitusel kajastamiseks ajakohastada olemasolevat ravimi määraja juhendit („ravimi määraja kontrollnimekiri“). Samuti tuleb levitada tervishoiutöötajate teatist. Lisaks peab ravimiteave kajastama olemasolevaid teabematerjale, mida tervishoiutöötajad peavad kasutama patsientidega ravi arutamisel (ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4).

Eelöeldut arvestades on komitee arvamisel, et Mysimba kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne eeldusel, et järgitakse müügiloas kehtestatud kokkulepitud tingimust ning võetakse arvesse ravimiteabes tehtud kokkulepitud muudatusi ja muid riskivähendusmeetmeid.

Inimravimite komitee arvamus

Arvestades järgmist:

- Inimravimite komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust Mysimba kohta.

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik müügiloa hoidja esitatud kättesaadavad andmed ravimi pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse ja Mysimba efektiivsuse kohta heakskiidetud näidustusel. See hõlmas kesksetest kliinilistest uuringutest, täiendavast järelanalüüsist, ennetähtaegselt lõpetatud CVOT-1 uuringust ning mittesekkuvatest uuringutest saadud andmeid, samuti kirjandusest ja turustamisjärgsetest ohutusaruannetest saadud andmeid. Lisaks arutas inimravimite komitee uue CVOT-uuringu protokoll, mille müügiloa hoidja esitas pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse täiendavaks iseloomustamiseks ja müügiloa II.D lisa tingimuse täitmiseks.

- Inimravimite komitee leiab, et olemasolevad andmed ei ole piisavad, et lahendada müügiloa andmise ajal juba tuvastatud probleem seoses pikaajalise kardiovaskulaarse ohutusega.
- Kuni see määramatus ei ole lahendatud, on inimravimite komitee arvamusel, et ravi Mysimbaga tuleb katkestada pärast üht aastat, kui patsient ei ole kaotanud vähemalt 5% algsest kehamassist. Lisaks peaksid tervishoiutöötajad ravi jätkamise iga-aastasel hindamisel jälgima, et patsientide kardiovaskulaarne risk ei halveneks ja püsiks kehamassi vähenemine vähemalt 5% algsest kehamassist. See hindamine tuleb teha patsiendiga konsulteerides.
- Samuti leiab inimravimite komitee, et praegu toimuv muudetud uuringuprotokolliga kardiovaskulaarse ohutuse uuring (INFORMUS) on asjakohane, et koguda tõendeid Mysimba pikaajalise kardiovaskulaarse ohutuse kohta. Kui uuringu tulemused on kättesaadavad, nõutakse vajaduse korral asjakohaseid lisaanalüüse, mida ei ole protokollis kajastatud. Üldiselt peetakse uuringut müügiloa saamise praeguse tingimuse CVOT-uuringu asemel vastuvõetavaks.

Seetõttu järeldas komitee, et Mysimba kasulikkuse ja riski suhe on soodne eeldusel, et järgitakse müügiloas kehtestatud kokkulepitud tingimust ning võetakse arvesse ravimiteabes tehtud kokkulepitud muudatusi ja muid riskivähendusmeetmeid.