

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Mysimba on keskitetysti hyväksytty valmiste, joka sisältää naltreksonin ja bupropionin kiinteäannoksisen yhdistelmän. Naltreksonin ja bupropionin ruokahalua vähentävää tarkkaa neurokemiallista vaikutusta ei täysin tunneta. Naltreksoni on myy-opioidiantagonisti, ja bupropioni on neuronaalisen dopamiinin ja norepinefriinin takaisinoton heikko estäjä. Nämä komponentit vaikuttavat aivojen kahteen pääalueeseen, etenkin hypotalamuksen kaaritumakkeisiin ja mesolimbiseen dopaminergiseen palkitsemisjärjestelmään.

Mysimba on tarkoitettu täydentämään vähäkalorista ruokavaliota ja liikuntaa sellaisten aikuispotilaiden (≥ 18 vuotta) painonhallintaan, joiden alkuperäinen painoindeksi on

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (lihava) tai
- $\geq 27 < 30 \text{ kg/m}^2$ (ylipainoinen) silloin, kun potilaalla on vähintään yksi painoon liittyvä sairaus (esim. tyypin 2 diabetes, dyslipidemia tai seurannassa oleva hypertensio)

Mysimba-hoito on lopetettava 16 viikon kuluttua, jos potilaat eivät ole menettäneet vähintään viittä prosenttia lähtöpainostaan. Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava vuosittain.

Valmisteele myönnettiin myyntilupa maaliskuussa 2015 neljän kaksoissokkoutetusta, lumekontrollidusta, kolmatta lihavuusluokitusta koskevasta monikeskustutkimuksesta (NB-301, NB-302, NB-303 ja NB-304) saatujen tulosten perusteella. Nämä tutkimukset osoittivat naltreksonin/bupropionin paremuuden lumelääkkeeseen nähden kahden rinnakkaisen ensisijaisen päätetapahtuman osalta (ts. prosentuaalinen muutos lähtöpainosta ja niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ≥ 5 prosentin laskun kokonaispainossa) mitattuna viikolla 56 (NB-301, NB-302 ja NB-304) tai viikolla 28 (NB-303). Myyntilupahakemuksen arvioinnin aikaan vaikutuksen todellista suuruutta epäiltiin, kun otettiin huomioon korkea keskeyttämisaste (noin 50 prosenttia) ja imputointimenetelmän (syy-yhteysmenetelmän) käyttö sellaisten puuttuvien tietojen osalta, joissa hoitovaikutus olisi saatettu yliarvioida. Kun ensisijaisten päätetapahtumien sekä toissijaisten glykeemisten ja rasvaan liittyvien päätetapahtumien tuloksia tarkastellaan kokonaisuutena, tehoa pidettiin kuitenkin kliinisesti merkitsevänä.

Ohjelman kolmannessa vaiheessa naltreksonin/bupropionin havaittiin liittyvän ohimenevään, suhteellisen vähäiseen verenpaineeseen (noin 1–2 mmHg) ja sykkeeseen (noin 1,5 lyöntiä minuutissa) nousuun lumelääkkeeseen verrattuna. Naltreksonin/bupropionin käytön yhteydessä on ilmoitettu sykkeen tiheydestä useammin kuin lumelääkkeen yhteydessä. Lisäksi sydäninfarktia esiintyi useammin naltreksonia/bupropionia saaneissa kuin lumelääkettä saaneissa ryhmässä, vaikka luvut olivat hyvin alhaisia. Kliinisessä käytännössä muiden bupropionia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä on ilmoitettu kohonneesta verenpaineesta, mukaan lukien jotkin vakavat tapaukset, jotka vaativat akuuttia hoitoa. Lisäksi todettiin, että markkinoille tulon jälkeisissä tapauksissa naltreksonin/bupropionin ensimmäisessä titrausvaiheessa oli ilmoitettu hypertensiivisistä kriiseistä ja että hypertensiivinen kriisi todettiin haittavaikutukseksi vuonna 2020.

Myyntilupahakemuksen arvioinnin aikana oli käynnissä kardiovaskulaarisia tuloksia koskeva tutkimus (NB-CVOT, josta käytetään myös nimitystä LIGHT-tutkimus), ja tutkimuksesta toimitettiin ensimmäinen väliraportti. NB-CVOT-tutkimuksen tavoitteena oli arvioida merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien (MACE) esiintymistä Mysimbaa saavilla ylipainoisilla ja lihavilla potilailla, joilla oli sydämeen ja verisuoniin liittyviä riskitekijöitä. Ensisijaisen hoitoaikomusanalyysin (ITT) mukainen populaatio osoitti, että sydän- ja verisuonitapahtumia esiintyi tilastollisesti merkitsevästi enemmän lumelääkettä saaneilla potilailla (59 potilasta, 1,3 %) kuin naltreksonia/bupropionia saaneilla potilailla (35 potilasta, 0,8 %) (riskitiheyssuhde [HR] [luottamusväli CI 95 %] 0,59 [0,39–0,90]).

Vaikka nämä välitulokset olivat vakuuttavia lyhyellä ja keskipitkällä aikavälillä, epävarmuutta oli edelleen sydämeen ja verisuoniin liittyvästä pitkäaikaisesta turvallisuudesta, kun otetaan huomioon rajallinen altistusaika tutkimuksessa (noin 30 viikkoa) sekä naltreksonin/bupropionin vaikutus verenpaineeseen. Näin ollen lääkkeitä käsittelevä komitea pyysi, että naltreksonin/bupropionin pitkäaikaisen

kardiovaskulaarisen turvallisuuden lisätutkimusta varten tehtäisiin satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu neljännen vaiheen monikeskustutkimus, jotta voitaisiin arvioida naltreksonin/bupropionin vaikutusta merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien esiintymiseen ylipainoisilla ja lihavilla henkilöillä. Tämä tutkimus asetettiin myyntiluvan ehdoksi. Tulokset oli määrä toimittaa maaliskuun 2022 loppuun mennessä. Ensimmäinen NB-CVOT-hoito lopetettiin aikaisemmin, mikä johtui ennenaikaisesta sokkoutuksen purkamisesta.

Toinenkin käynnistetty CVOT-tutkimus (NB-CVOT-2, jota kutsutaan myös nimellä NB-4001, tai CONVENE) lopetettiin ennenaikaisesti vuonna 2016. Tuolloin oli tarkoitus käynnistää kolmas CVOT-tutkimus (NB-CVOT-3), jotta myyntiluvan myöntämisen ehto täyttyisi. Vuotuisia tilanneraportteja pyydettiin, mutta marraskuussa 2019 NB-CVOT-3-tutkimusta ei ollut vielä käynnistetty.

Joulukuussa 2020 myyntiluvan haltija esitti, että Yhdysvalloista saatujen tietojen perusteella suurin osa (noin 80 prosenttia) potilaista keskeytti Mysimba-hoidon ennen neljän kuukauden määrääjän päättymistä. Myyntiluvan haltijan mukaan CVOT-tutkimus, joka oli tarkoitus tehdä Yhdysvalloissa, ei ollut enää toteutettavissa alkuperäisessä muodossaan. Siksi myyntiluvan haltija ehdotti vuonna 2021 vaihtoehtoiseksi tutkimussuunnitelmaksi terveystulostutkimusta, joka oli suunniteltu tietokantaan perustavaksi retrospektiiviseksi kohorttitutkimukseksi, jossa käytettiin sähköisiä potilasasiakirjoja ensisijaisena tietolähteenä (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Lääkkeitä käsittelevä komitea ja sen tieteellinen neuvoa-antava työryhmä eivät hyväksyneet tätä tutkimussuunnitelmaa, koska katsottiin, ettei tästä tutkimuksesta saataisi Mysimban myyntiluvan myöntämisen edellyttämää oleellista tietoa pitkäaikaisesta kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta.

Tammikuussa 2022 myyntiluvan haltija ehdotti muutoshakemuksen EMA/H/C/003687/II/0056 yhteydessä toista vaihtoehtoista tutkimussuunnitelmaa, jolla korvattaisiin suunniteltu CVOT-tutkimus. Se oli satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu neljännen vaiheen pragmaattinen tutkimus, jolla oli tarkoitus kuvata kardiovaskulaarisia tuloksia naltreksonin/bupropionin todellisessa käytössä alkuperäisen satunnaistamisen jälkeen, jotta voitaisiin arvioida naltreksonin/bupropionin vaikutusta kardiovaskulaaristen tapahtumien esiintymiseen ylipainoisilla ja lihavilla potilailla, joilla on dokumentoitu sydän- ja verisuonitauti. Tämän tutkimuksen tuloksia ei ollut odotettavissa ennen vuotta 2027. Muutosmenettelyn aikana ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevä komitea toi esiin useita huolenaiheita, jotka liittyivät tämän vaihtoehtoisen tutkimusehdotuksen tutkimusasetelmaan, erityisesti otoksen kokoon, tilastollisiin menetelmiin ja välitavoitteiden aikatauluihin. Lääkkeitä käsittelevän komitean tarkastamaa tutkimussuunnitelmaa ei pidetty hyväksyttävänä, koska näitä huolenaiheita ei käsitelty. Kaiken kaikkiaan lääkkeitä käsittelevä komitea ei lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) näkemyksen huomioon ottaen pitänyt ehdotettua vaihtoehtoista tutkimusta riittävänä tuottamaan vankkaa näyttöä Mysimban kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta pitkällä aikavälillä. Myyntiluvan haltijan ehdottamia riskiä minimoivia lisätoimia pidettiin myös riittämättöminä, jotta pitkäaikaista hoitoa saavien potilaiden mahdollista sydämeen ja verisuoniin kohdistuvaa riskiä voitaisiin pienentää ja jotta poistettaisiin tarve tehdä tutkimus lääkkeen pitkäaikaisen käytön turvallisuudesta sydämelle ja verisuonille.

Kun otetaan huomioon Mysimban mahdolliseen pitkän aikavälin kardiovaskulaariseen turvallisuusriskiin liittyvä jäljellä oleva huolenaihe ja puuttuva asianmukainen tutkimussuunnitelma tähän riskiin liittyvän epävarmuuden poistamiseksi lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi heinäkuussa 2023, että kaikkia saatavilla olevia tietoja tästä riskistä ja sen vaikutuksesta Mysimban hyöty-riskisuhteeseen sen luvan saaneessa käyttöaiheessa oli tarkasteltava uudelleen. Euroopan komissio käynnisti 1. syyskuuta 2023 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääkkeitä käsittelevää komiteaa arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Mysimban hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, olisiko myyntilupa pidettävä voimassa, muutettava, keskeytettävä tai peruutettava.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Lääkkeitä käsittelevä komitea tarkasteli myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja Mysimban pitkän aikavälin turvallisuudesta ja tehosta sen luvan saaneessa käyttöaiheessa. Tähän sisältyivät tiedot kliinististä päättökäytännöstä, post hoc -lisäanalyysi, tiedot ennen aikaisesta päätetystä NB-CVOT-1 -tutkimuksesta sekä tiedot muista kuin interventiotutkimuksista, kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuusraporteista.

Tehosta voidaan todeta, että vaikka kolmannen päävaiheen tutkimusten jälkianalyysissä Mysimban ja lumelääkkeen välillä havaittiin vähäisiä eroja hoidossa verrattuna alkuperäisiin analyysihin, painon muutos lähtötasosta sekä ≥ 5 prosenttia ja ≥ 10 prosenttia painon laskuun liittyvät vasteanalyysit olivat kaikki Mysimban kannalta myönteisiä. Tulokset osoittivat, että ruumiinpaino laski tilastollisesti merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna noin vuoden hoidon jälkeen. Vertailun vuoksi todettakoon, että NB-CVOT-1-tutkimuksen hoitoaikomusanalyysissä hoitovaikutus viikolla 52 oli jonkin verran pienempi kuin kolmannen päävaiheen tutkimusten tulokset. Tässä tutkimuksessa lumelääkkeeseen verrattuna niiden potilaiden osuus, joiden paino laski ≥ 5 prosenttia lähtötasosta, ja niiden potilaiden osuus, joiden painonlasku lähtötasosta oli ≥ 10 prosenttia, väheni yhden vuoden jälkeen. Tulokset eivät kuitenkaan kyseenalaista Mysimban myyntiluvan myöntämiseen johtaneissa kolmannen vaiheen tutkimuksissa havaittua vaikutusta eikä päätelmiä, joiden mukaan Mysimban teho painonhallinnassa on rajallinen, mutta se katsotaan kliinisesti merkittäväksi. Yli vuoden pituisesta Mysimba-hoidosta on saatavilla vain vähän kliinistä tietoa. NB-CVOT-1-tutkimuksessa keskimääräiset erot tutkimusprotokollan mukaisessa populaatiossa olivat viikon 52, 104 ja 208 kohdalla $-3,66$ kg (CI 95 % $[-4,15, -3,17]$), $-3,16$ kg (CI 95 % $[-3,82, -2,49]$) ja $-3,03$ kg (CI 95 % $[-3,87, -2,19]$). Hoitoaikomuksen mukaisen populaation osalta näiden arvojen odotetaan kuitenkin olevan pienempiä, kun käytetään asianmukaista imputointimenetelmää (referenssiperusteinen moninkertainen imputaatio tai niin kutsuttu lähtötilanteen havaintoarvon eteenpäin siirtäminen (Baseline Observation Carried Forward, BOCF)). Lisäksi lääkkeitä käsittelevä komitea totesi, että NB-CVOT-1-tutkimuksen tuloksia on tulkittava varoen, koska tutkimus lopetettiin ennen aikaisesta. Tämä on saattanut vaikuttaa havaintojen varmuuteen ja luotettavuuteen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena ei myöskään ollut arvioida pitkän aikavälin tehoa painon alenemiseen ensisijaisena tai toissijaisena päätetapahtumana.

Turvallisuuden osalta kolmannen vaiheen tutkimusten tarkistettavat yhdistetyt tiedot vahvistivat Mysimban alkuperäisessä myyntilupahakemuksessa ilmoitetut turvallisuustulokset. Näissä analyysissä Mysimban liittyi vähemmän voimakasta verenpaineen ja sykkeen laskua lumelääkkeen yhteydessä. NB-CVOT-1-tutkimuksessa sydän- ja verisuonitapahtumien riskitehyyssuhteen arviot yhden vuoden aikana viittasivat sydän- ja verisuonitapahtumien riskin pienenemiseen, mutta vähenemisen laajuus pieneni ajan myötä (HR 0,61, 95 %:n luottamusväli [CI], $[0,2-1,29]$, 0,62, 95 %:n luottamusväli $[0,39-0,98]$ ja 0,73, 95 %:n luottamusväli $[0,47-1,14]$) $\leq$ viikolla 16, viikolla 16–52 ja viikolla 52–104. Lisäksi tässä tutkimuksessa verenpaineeseen ja sykkeeseen liittyvät havaitut erot lumelääkettä saaneen ryhmän ja aktiivisen hoidon ryhmien välillä olivat vähäisiä. Tässä tutkimuksessa oli kuitenkin hyvin vähän tietoa potilaista, jotka saivat hoitoa yli vuoden kestäneen hoidon jälkeen, koska hoidon keskeytyksiä oli hyvin paljon.

Muista kuin interventiotutkimuksista, kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisistä raporteista saadut lisätiedot eivät lisää kardiovaskulaariseen riskiin liittyviä huolenaiheita. Päätökseen saatetussa terveystulosten analyysissä ei havaittu näyttöä suuremmasta sydän- ja verisuonitautien riskistä eikä tilastollisesti merkitsevää eroa MACE-tapahtumia koskevissa tuloksissa Mysimban ja vertailuryhmän (lorakeriini) välillä. Toisessa reaaliaikaisen tutkimuksen, DUS NB-451 -tutkimuksen, sydän- ja verisuonitapahtumat eivät olleet yleisiä Mysimbaa saaneilla potilailla. Kirjallisuuskatsauksen ja julkaistun meta-analyysin perusteella vaikutti siltä, että Mysimba ei näytä lisäävän merkittävästi suurten kardiovaskulaaristen tapahtumien riskiä muihin hoitoihin verrattuna. Markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuusraporteista koottujen tapahtumien määrä ei myöskään herättänyt merkittävää huolta Mysimban kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta. Lääkkeitä käsittelevä komitea totesi kuitenkin, että vaikka tämäntyyppiset tiedot ovat vakuuttavia, niiden luontaisten rajoitusten vuoksi niiden arvo on vähäinen.

Näin ollen se ei voi vähentää Mysimban pitkäaikaiseen kardiovaskulaariseen turvallisuuteen liittyvää epävarmuutta.

Näin ollen lääkkeitä käsittelevä komitea katsoo, että Mysimban myyntiluvan myöntämisen aikana esitetty kardiovaskulaariseen turvallisuuteen liittyvä huolenaihe havainnoista, jotka koskevat epäedullisia muutoksia verenpaineessa ja sykkeen nousua, on edelleen olemassa. Lisäksi lääkkeitä käsittelevä komitea ei arvioitujen tietojen perusteella myöskään voi tehdä päätelmiä Mysimban pitkän aikavälin kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta, ja myyntiluvan myöntämisen aikaan havaittu epävarmuus on edelleen jäljellä. Näin ollen on vielä käsiteltävä epäselvyyksiä, jotka liittyvät pitkäaikaiseen kardiovaskulaariseen turvallisuuteen yli vuoden kestäneen hoidon jälkeen CVOT-tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella myyntiluvan ehdon mukaisesti.

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset NB-CVOT-3 (INFORMAMUS) -tutkimuksesta, jotta se täyttää myyntiluvan ehdon, ja ratkaistava pitkäaikaiseen kardiovaskulaariseen riskiin liittyviä epäselvyyksiä. Tutkimus on käynnissä, ja 31. tammikuuta 2025 mennessä oli satunnaistettu 2 825 potilasta. Lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi tutkimuksen olevan hyväksyttävä joidenkin tutkimussuunnitelmaan tehtävien muutosten kanssa: se korvaa CVOT-tutkimuksen, mikä on tällä hetkellä asetettu myyntiluvan ehdoksi (luokan 1 tutkimus). Tutkimussuunnitelmaan tehtiin seuraavat muutokset: laajennetun MACE-päätetapahtuman sisällyttäminen uutena toissijaisena päätetapahtumana (toisin sanoen MACE-päätetapahtuma tai sepelvaltimotapahtuma, aivoverisuonitapahtuma ja perifeerinen revaskularisatiotapahtuma tai sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan vuoksi), muut lisäpäätetapahtumat (kaikki kuolinsyyt ja kuolinaika), herkkyysanalyysit tapahtumien mahdollisen väärinluokittelun vähentämiseksi, lisäanalyysi kilpailevien riskien käsittelemiseksi sekä uudet analyysit, joilla lisätään hoitovaikutuksen ymmärtämistä eri skenaarioissa (esim. erilaiset nykyiset samanaikaisia tapahtumia koskevat strategiat hoidon lopettamiseksi ja kuolema, informatiivinen sensurointi seurannan epäonnistumisen vuoksi ja erilaiset aiemmat analyysit). Tutkimustulokset olisi toimitettava 31 päivään joulukuuta 2028 mennessä. Lisäksi myyntiluvan haltijan on toimitettava vuosittaiset raportit tutkimuksen etenemisestä. Tämä on otettava vastaavasti huomioon riskinhallintasuunnitelmassa.

Todettakoon, että vaikka tutkimuksessa noudatettava Bayes-lähestymistapa hyväksyttiin, lääkkeitä käsittelevä komitea katsoo, että frekventistinen lähestymistapa on yhtä tärkeä ja että sen pitäisi johtaa samankaltaisiin johtopäätöksiin. Lisäksi herkkyysanalyysit, joissa käytetään heikkoja ja ei-informatiivisia aiempia tietoja, ovat olennaisen tärkeitä tutkimustulosten soveltamiseksi, ja myyntiluvan haltijan olisi toimitettava ne yhdessä tutkimustulosten kanssa. Jos myyntiluvan haltija ei toimita näitä analyyssejä ja simulaatioita, jotka koskevat Bayes-analyysien yleisiä käyttöön liittyviä ominaisuuksia, niitä pyydetään, kun tutkimustulokset ovat saatavilla.

On tärkeää huomata, että lääkkeitä käsittelevä komitea korosti, että tutkimustuloksia ei arvioida pelkästään sen ensisijaisen yhdenveroisuustestin perusteella. Tutkimuksessa esitettyjen riskiarvioiden laajuutta ja tarkkuutta arvioidaan vertaamalla niitä kaikkiin tutkimuksessa tuotettuihin tietoihin ja ottaen huomioon kaikki saatavilla oleva näyttö Mysimban kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta. Tutkimustulosten jättämä arvioitujen riskien puutteelliseen täsmällisyyteen, riittämättömään seurantaan tai jäljellä oleviin vääristymiin liittyvä epävarmuus otetaan huomioon kokonaisarvioinnissa, ja se voi vaikuttaa Mysimban hyöty-riskisuhteeseen haitallisesti.

Vaikka CVOT-3-tutkimuksen tuloksia ei ole saatavilla ja epävarmuus pitkäaikaisesta kardiovaskulaarisesta riskistä säilyy, lääkkeitä käsittelevä komitea katsoi, että vain niiden potilaiden, jotka hyötyvät pitkäaikaishoidosta, tulisi jatkaa Mysimba-hoitoa yli vuoden ajan, kun otetaan huomioon Mysimban mahdollinen pitkäaikainen kardiovaskulaarinen riski. Näin ollen lääkkeitä käsittelevä komitea suosittelee, että Mysimba-hoito on lopetettava yli vuoden kestäneen hoidon jälkeen, jos valmisteelle jo asetetut vaatimukset tehon saavuttamisesta 16. hoitoviikolla eivät täyty. Mysimba-hoito on lopetettava, jos potilaat eivät ole vuoden hoidon jälkeen menettäneet vähintään viittä prosenttia ruumiinpainostaan. Lisäksi tuotetiedoissa on täsmennettävä, että Mysimban kardiovaskulaarisia riskejä ei ole täysin määri-

tetty siinä tapauksessa, että sitä on annettu yli vuoden ajan. Lisäksi kun terveydenhuollon ammattilaiset arvioivat vuosittain hoidon jatkumista, heidän olisi seurattava, ettei potilaiden kardiovaskulaarissa riskissä tapahdu haitallisia muutoksia ja että paino on laskenut vähintään viisi prosenttia lähtöpainosta. Tämä arviointi on tehtävä potilaan kanssa käytävässä keskustelussa (valmisteyhteenvedon kohta 4.2). Näillä toimenpiteillä vain potilaille, jotka hyötyvät hoidosta kestäväällä tavalla, voidaan antaa Mysimba-hoitoa yli vuoden ajan, mikä minimoi mahdollisen pitkäaikaisen kardiovaskulaarisen riskin niiden potilaiden kohdalla, joille siitä ei ole hyötyä. Jotta terveydenhuollon ammattilaisille voidaan tiedottaa asianmukaisesti näistä toimenpiteistä ja varmistaa Mysimban asianmukainen käyttö, olemassa oleva lääkkeen määrääjän opas (ns. lääkärin lääkemääräysten tarkistusluettelo) olisi saatettava ajan tasalle tämän suosituksen huomioon ottamiseksi. Suoraan terveydenhuollon ammattilaisille on myös jaettava tiedote. Lisäksi koulutusmateriaali, jota terveydenhuollon ammattilaiset voivat käyttää keskustellessaan hoidosta potilaiden kanssa, on esitettävä valmistetiedoissa (valmisteyhteenvedon kohta 4.4).

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että Mysimban riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että myyntiluvalla asetetaan sovittu ehto ja että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja toteutetaan muut toimet riskien minimoimiseksi.

Lääkkeitä käsittelevän komitean lausunto

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkkeitä käsittelevä komitea aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Mysimbaa.

Lääkkeitä käsittelevä komitea tarkasteli kaikkia myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja, jotka koskivat Mysimban pitkäaikaista kardiovaskulaarista turvallisuutta ja tehoa sen hyväksytyssä käyttöaiheessa. Tähän sisältyivät tiedot keskeisistä kliinisistä tutkimuksista, post-hoc -lisäanalyysi, tiedot ennenaikaisesti lopetetusta CVOT-1-tutkimuksesta sekä tiedot muista kuin interventiotutkimuksista, kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuusraporteista. Lisäksi lääkkeitä käsittelevä komitea tarkasteli myyntiluvan haltijan ehdottamaa uutta CVOT-tutkimussuunnitelmaa, jonka tarkoituksena oli luonnehtia tarkemmin pitkäaikaista kardiovaskulaarista turvallisuutta ja täyttää myyntiluvan liitteessä II.D esitetty ehto.

- Lääkkeitä käsittelevä komitea katsoo, että saatavilla olevat tiedot ovat edelleen riittämättömiä, jotta voitaisiin puuttua myyntiluvan myöntämisen aikaan jo havaittuun huolenaiheeseen, joka koskee pitkäaikaista kardiovaskulaarista turvallisuutta.
- Vaikka tämä epävarmuus on edelleen olemassa, lääkkeitä käsittelevä komitea katsoo, että Mysimba-hoito on lopetettava vuoden kuluttua, jos potilas ei ole menettänyt vähintään viittä prosenttia lähtöpainostaan. Lisäksi todetaan, että kun terveydenhuollon ammattilaiset arvioivat vuosittain hoidon jatkamista, heidän olisi seurattava, ettei potilaiden kardiovaskulaarisessa riskissä ole tapahtunut haitallisia muutoksia ja että painon lasku pysyy vähintään viidessä prosentissa potilaan lähtöpainosta. Tämä arviointi on tehtävä keskustelemalla potilaan kanssa.
- Lopuksi todetaan, että lääkkeitä käsittelevä komitea katsoo, että meneillään oleva kardiovaskulaarista turvallisuutta koskeva tutkimus (INFORMUS) on sen muutetun tutkimussuunnitelman mukaisesti asianmukainen, jotta saadaan näyttöä Mysimban pitkäaikaisesta kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta. Muita asiaa koskevia analyyseja, joita ei ole otettu huomioon tutkimussuunnitelmassa, pyydetään tarvittaessa, kun tutkimustulokset ovat saatavilla. Kaiken kaikkiaan tutkimusta pidetään hyväksyttävänä vaihtoehtona CVOT-tutkimukselle, jota tällä hetkellä edellytetään myyntiluvan ehtona.

Näin ollen komitea totesi, että Mysimban hyöty-riskisuhde on suotuista edellyttäen, että myyntilupaa koskeva sovittu ehto täyttyy ja että sovitut muutokset valmistetietoihin ja muut toimenpiteet riskien minimoimiseksi on otettu huomioon.