

**Annexe IV**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Mysimba est un produit autorisé selon la procédure centralisée. Il contient une combinaison à dose fixe de naltrexone et de bupropion. Les effets coupe-faim neurochimiques exacts de l'association naltrexone et bupropion ne sont pas complètement élucidés. La naltrexone est un antagoniste mu-opioïde et le bupropion est un inhibiteur faible de recaptage de la dopamine neuronale et de la norépinéphrine. Ces composants affectent deux zones principales du cerveau, en particulier le noyau arqué de l'hypothalamus et le système de récompense dopaminergique mésolimbique.

Mysimba est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une activité physique accrue pour la gestion du poids chez les patients adultes ( $\geq 18$  ans) dont l'indice de masse corporelle (IMC) initial est:

- $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obèses), ou
- $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> à  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (en surcharge pondérale) en présence d'une ou plusieurs comorbidités liées au poids (par exemple, diabète de type 2, dyslipidémie ou hypertension contrôlée)

Le traitement par Mysimba doit être interrompu après 16 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids corporel initial. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée chaque année.

Une autorisation de mise sur le marché a été délivrée pour le produit en mars 2015 sur la base des résultats de quatre études de phase 3 sur l'obésité contrôlées contre placebo, en double aveugle et multicentriques (NB-301, NB-302, NB-303 et NB-304), démontrant la supériorité de l'association naltrexone/bupropion par rapport au placebo pour les deux co-critères d'évaluation primaires (à savoir la variation en pourcentage par rapport au poids corporel initial et la proportion de sujets atteignant une diminution totale de poids corporel  $\geq 5$  %) à la semaine 56 (NB-301, NB-302 et NB-304) ou à la semaine 28 (NB-303). Au moment de l'évaluation de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), il existait des incertitudes quant à l'ampleur réelle de l'effet compte tenu du taux d'abandon élevé (environ 50 %) et de l'utilisation d'une méthode d'imputation pour les données manquantes susceptible de surestimer l'effet du traitement. Toutefois, lors de l'examen des résultats des critères d'évaluation primaires ainsi que des critères d'évaluation secondaires liés à la glycémie et aux lipides dans leur ensemble, l'efficacité a été considérée comme importante sur le plan clinique.

Dans le programme de phase 3, l'association naltrexone/bupropion a donné lieu à des augmentations moyennes relatives transitoires de la tension artérielle (TA) ( $\sim 1$ -2 mmHg) et de la fréquence cardiaque ( $\sim 1,5$  bpm) par rapport au placebo. La tachycardie a été plus fréquemment signalée avec l'association naltrexone/bupropion qu'avec le placebo. En outre, l'infarctus du myocarde s'est produit plus fréquemment au sein du groupe naltrexone/bupropion que du groupe placebo, bien qu'en des proportions très faibles. Dans la pratique clinique, des cas d'hypertension ont été signalés avec d'autres produits contenant du bupropion, notamment certains cas graves nécessitant un traitement aigu. Il a également été relevé que des cas de crise hypertensive postérieurs à la mise sur le marché avaient été signalés au cours de la phase de titrage initiale avec l'association naltrexone/bupropion, et qu'en 2020, la crise hypertensive avait été identifiée comme un effet indésirable.

Au cours de l'évaluation de la demande d'AMM, un essai portant sur les effets cardiovasculaires (NB-CVOT; également appelé essai LIGHT) était en cours et le premier rapport intermédiaire de l'étude a été présenté. L'objectif de l'étude NB-CVOT était d'évaluer la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) chez les patients en surcharge pondérale et obèses présentant des facteurs de risque cardiovasculaires recevant Mysimba. L'analyse principale de la population en intention de traiter (ITT) a montré que, statistiquement, davantage de sujets traités par placebo (59 sujets, 1,3 %) que par l'association naltrexone/bupropion (35 sujets, 0,8 %) avaient présenté des MACE (rapport de risque [HR] [IC à 95 %] 0,59 [0,39-0,90]).

Bien que ces résultats intermédiaires aient été rassurants à court et à moyen termes, des incertitudes subsistaient en ce qui concerne la sécurité cardiovasculaire à long terme compte tenu du temps d'exposition limité dans l'étude (~ 30 semaines) et des effets de l'association naltrexone/bupropion sur la TA. Par conséquent, afin de poursuivre l'examen de la sécurité cardiovasculaire à long terme de l'association naltrexone/bupropion, la conduite d'une étude de phase 4 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo visant à évaluer l'effet de l'association naltrexone/bupropion sur la survenue de MACE chez les sujets en surcharge pondérale et obèses a été demandée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) et imposée comme condition de l'autorisation de mise sur le marché. Les résultats devaient être présentés avant la fin du mois de mars 2022. Cependant, cette première étude NB-CVOT a pris fin prématurément en raison de la levée prématurée de l'insu.

Une deuxième étude CVOT (NB-CVOT-2, également appelée NB-4001, ou CONVENE) a débuté, mais elle a également pris fin prématurément en 2016. À cette époque, une troisième étude CVOT (NB-CVOT-3) devait être initiée pour se conformer à la condition relative à l'autorisation de mise sur le marché. Des rapports d'avancement annuels ont été demandés, mais en novembre 2019, l'étude NB-CVOT-3 n'avait toujours pas commencé.

En décembre 2020, sur la base de données provenant des États-Unis et montrant que la majorité (environ 80 %) des patients avaient interrompu le traitement par Mysimba avant la règle d'interruption à 4 mois, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a affirmé que l'étude CVOT, qui devait être menée aux États-Unis, n'était plus réalisable dans sa conception initiale. Par conséquent, en 2021, le titulaire de l'AMM a proposé un autre protocole: une étude des résultats en matière de santé, conçue comme une étude de cohorte rétrospective de la base de données utilisant des dossiers de santé électroniques comme source de données principale (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Cette conception de l'étude n'a pas été approuvée par le CHMP et son groupe de travail sur les avis scientifiques (SAWP), car il a été considéré que cette étude ne fournirait pas de données pertinentes concernant la sécurité cardiovasculaire à long terme, comme requis lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché de Mysimba.

En janvier 2022, dans le cadre de la demande de modification EMA/H/C/003687/II/0056, le titulaire de l'AMM a proposé un autre protocole pour remplacer l'étude CVOT imposée prévue: un essai de phase 4 pragmatique randomisé, contrôlé par placebo et en double aveugle, destiné à recueillir les résultats sur le plan cardiovasculaire lors de l'utilisation en situation réelle de l'association naltrexone/bupropion après randomisation initiale afin d'évaluer l'effet de cette association sur la survenue d'un MACE chez les sujets en surcharge pondérale et obèses présentant une maladie cardiovasculaire documentée. Les résultats de cette étude n'étaient pas attendus avant 2027. Au cours de la procédure de modification, le CHMP a soulevé un certain nombre de préoccupations concernant la conception de l'étude de cette proposition d'étude alternative, concernant notamment la taille de l'échantillon, les méthodes statistiques et le calendrier des étapes. Le protocole examiné par le CHMP n'a pas été jugé acceptable étant donné que ces préoccupations n'ont pas été prises en compte. Dans l'ensemble, le CHMP, tenant compte de l'avis du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), a considéré que l'étude alternative proposée n'était pas suffisante pour produire des preuves solides de la sécurité cardiovasculaire à long terme de Mysimba. Les mesures supplémentaires de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM ont également été jugées insuffisantes pour atténuer le risque cardiovasculaire potentiel pour les patients recevant un traitement à long terme et pour contourner la nécessité d'une étude sur la sécurité cardiovasculaire à long terme.

En juillet 2023, compte tenu de la préoccupation qui subsistait concernant le risque potentiel pour la sécurité cardiovasculaire à long terme de Mysimba et de l'absence de projet d'essai adéquat pour remédier à l'incertitude relative à ce risque, le CHMP a estimé qu'il convenait de procéder à un examen de toutes les données disponibles sur ce risque et de son incidence sur le rapport bénéfice/risque de Mysimba dans son indication approuvée. Le 1<sup>er</sup> septembre 2023, la Commission a engagé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé au CHMP

d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque de Mysimba et de formuler une recommandation sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

### **Résumé général de l'évaluation scientifique**

Le CHMP a examiné les données soumises par le titulaire de l'AMM en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité à long terme de Mysimba dans son indication autorisée. Il s'agissait notamment de données issues des essais cliniques pivots, d'analyses a posteriori supplémentaires, de données issues de l'essai NB-CVOT-1 interrompu prématurément, ainsi que de données provenant d'études non interventionnelles, de la littérature et de rapports de sécurité post-commercialisation.

En ce qui concerne l'efficacité, malgré les différences thérapeutiques plus modestes entre Mysimba et le placebo observées dans l'analyse a posteriori des études pivots de phase 3 par rapport aux analyses initiales, la variation de poids par rapport à la valeur de référence, ainsi que les analyses des sujets répondant à une perte de poids  $\geq 5\%$  et  $\geq 10\%$ , étaient toutes en faveur de Mysimba. Les résultats indiquaient une réduction statistiquement significative du poids corporel par rapport au placebo après environ un an de traitement. À titre de comparaison, l'effet du traitement à la semaine 52 dans l'analyse en ITT de l'étude NB-CVOT-1 était légèrement inférieur à celui des résultats des essais pivots de phase 3. Toutefois, dans cette étude, par rapport au placebo, la proportion de sujets présentant une perte de poids  $\geq 5\%$  par rapport à la valeur de référence et celle de sujets présentant une perte de poids  $\geq 10\%$  par rapport à la valeur de référence diminuaient après un an. Cependant, les résultats ne remettent pas en cause l'effet observé dans les études de phase 3 qui ont conduit à l'autorisation de Mysimba et les conclusions selon lesquelles l'efficacité de Mysimba dans la gestion du poids est limitée, mais considérée comme importante sur le plan clinique. Au-delà d'un an de traitement par Mysimba, les données cliniques disponibles sont limitées. Dans l'étude NB-CVOT-1, les différences moyennes de perte de poids au sein de la population PP à 52, 104 et 208 semaines étaient respectivement de -3,66 kg (IC à 95 % [-4,15, -3,17]), de -3,16 kg (IC à 95 % [-3,82, -2,49]) et de -3,03 kg (IC à 95 % [-3,87, -2,19]). Toutefois, pour la population en ITT, au moyen d'une méthode d'imputation appropriée [imputation multiple basée sur une référence ou BOCF (Baseline Observation Carried Forward)], ces valeurs devraient être inférieures. Le CHMP a en outre noté que les résultats de l'étude NB-CVOT-1 devaient être interprétés avec prudence en raison de son arrêt prématuré. Cela peut avoir eu une incidence sur la solidité et la fiabilité des conclusions. En outre, cette étude n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité à long terme de la réduction du poids corporel en tant que critère d'évaluation primaire ou secondaire.

En ce qui concerne la sécurité, les données regroupées examinées des études de phase 3 ont confirmé les résultats en matière de sécurité rapportés dans la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché pour Mysimba. Dans ces analyses, Mysimba a été associé à des réductions moins prononcées de la TA et de la fréquence cardiaque par rapport au placebo. Sur une période d'un an, les estimations ponctuelles de fréquence cardiaque des MACE dans l'étude NB-CVOT-1 ont suggéré une tendance à la baisse du risque de MACE, mais l'étendue de cette réduction a diminué au fil du temps (fréquence cardiaque de 0,61, intervalle de confiance [IC] à 95 %, [0,2-1,29], 0,62, IC à 95 %, [0,39-0,98] et 0,73, IC à 95 % [0,47-1,14]) à respectivement  $\leq 16$  semaines, 16-52 semaines et 52-104 semaines). En outre, les différences observées entre le placebo et les groupes de traitement actif dans cette étude en ce qui concerne la TA et la fréquence cardiaque étaient minimes. Cependant, les informations relatives aux patients recevant un traitement au-delà d'un an de traitement dans cette étude étaient très limitées en raison du nombre élevé de traitements interrompus.

Des données complémentaires provenant d'études non interventionnelles, de la littérature et de rapports postérieurs à la mise sur le marché ne soulèvent pas d'autre inquiétude en ce qui concerne le risque cardiovasculaire. L'analyse des résultats de santé finalisée n'a établi aucun risque cardiovasculaire excessif ni aucune différence statistiquement significative en termes de MACE entre Mysimba et le groupe de comparaison (lorcasérine). Dans une autre étude en conditions d'utilisation

réelles, l'étude d'utilisation du médicament NB-451, les événements cardiovasculaires n'étaient pas fréquents chez les patients recevant Mysimba. Il ressort de l'examen de la littérature et de la méta-analyse publiée que Mysimba ne semble pas augmenter de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs par rapport à d'autres traitements. En outre, le taux d'événements recueillis à partir des rapports de sécurité postérieurs à la mise sur le marché n'a pas soulevé de préoccupation majeure concernant la sécurité cardiovasculaire de Mysimba. Le CHMP a toutefois relevé que, bien que rassurant, ce type de données apporte une valeur restreinte en raison de ses limites intrinsèques. Par conséquent, elle ne saurait atténuer l'incertitude liée à la sécurité cardiovasculaire à long terme de Mysimba.

Dès lors, le CHMP considère que le problème de sécurité cardiovasculaire, qui a été soulevé en raison des résultats de modifications défavorables de la TA et d'une augmentation de la fréquence cardiaque au moment de l'autorisation de mise sur le marché de Mysimba, subsiste. En outre, les données examinées ne permettent pas au CHMP de tirer des conclusions sur la sécurité cardiovasculaire à long terme de Mysimba et l'incertitude identifiée au moment de l'autorisation de mise sur le marché demeure. En conséquence, il convient encore de remédier aux incertitudes concernant la sécurité cardiovasculaire à long terme au-delà d'un an de traitement au moyen de données provenant d'une étude CVOT, conformément à la condition d'autorisation de mise sur le marché.

Afin de se conformer à la condition relative à l'autorisation de mise sur le marché et de répondre aux incertitudes liées au risque cardiovasculaire à long terme, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude NB-CVOT-3 (INFORMUS). L'étude est en cours et, au 31 janvier 2025, 2 825 patients avaient été randomisés. Le CHMP a considéré que l'étude était acceptable, moyennant certaines modifications du protocole, en remplacement de l'étude CVOT actuellement imposée en tant que condition de l'autorisation de mise sur le marché (étude de catégorie 1). Les modifications suivantes ont été introduites dans le protocole: inclusion d'un critère d'évaluation élargi des MACE en tant que nouveau critère d'évaluation secondaire (c'est-à-dire les MACE ou tout événement de revascularisation coronarienne, cérébrovasculaire et périphérique, ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque), d'autres critères d'évaluation supplémentaires (décès toutes causes confondues et temps écoulé jusqu'au décès toutes causes confondues), des analyses de sensibilité visant à atténuer une éventuelle erreur de classification des événements, des analyses supplémentaires visant à traiter les risques concurrents, ainsi que de nouvelles analyses visant à renforcer la compréhension de l'effet du traitement dans différents scénarios (par exemple, différentes stratégies d'événements intercurrents pour l'arrêt du traitement et le décès, censure informative due à la perte de suivi et différents préalables d'analyse). Les résultats de l'étude doivent être présentés au plus tard le 31 décembre 2028. De plus, le titulaire de l'AMM devra soumettre des rapports annuels sur l'état d'avancement de l'étude. Cela doit être reflété en conséquence dans le plan de gestion des risques.

Il convient de noter que, bien que l'approche bayésienne à suivre dans le cadre de l'étude ait été acceptée, le CHMP considère que l'approche fréquentiste est tout aussi importante et doit conduire à des conclusions similaires. En outre, des analyses de sensibilité utilisant des préalables faibles et non informatifs sont essentielles pour contextualiser les résultats de l'étude et doivent être fournies par le titulaire de l'AMM avec les résultats de l'étude. Par conséquent, si elles ne sont pas fournies par le titulaire de l'AMM, ces analyses et simulations concernant les caractéristiques d'exploitation fréquentistes des analyses bayésiennes seront demandées lorsque les résultats de l'étude seront disponibles.

Il est important de noter que le CHMP a souligné que les résultats de l'étude ne seront pas évalués simplement sur la base de son critère primaire de non-infériorité. L'ampleur et la précision des estimations des risques figurant dans l'étude seront évaluées par rapport à l'ensemble des données générées dans l'étude et dans le contexte de tous les éléments de preuve disponibles sur la sécurité cardiovasculaire de Mysimba. L'incertitude qui subsiste dans les résultats de l'étude, liée au manque de précision des risques estimés, à un suivi insuffisant ou à des préoccupations concernant d'autres

biais, sera prise en considération dans l'évaluation globale et pourrait avoir une incidence négative sur le rapport bénéfice/risque de Mysimba.

En outre, bien que les résultats de l'étude CVOT-3 ne soient pas disponibles et que l'incertitude concernant le risque cardiovasculaire à long terme subsiste, le CHMP a estimé que seuls les patients qui bénéficient d'un traitement à long terme devraient poursuivre le traitement par Mysimba pendant plus d'un an, compte tenu du risque cardiovasculaire à long terme potentiel de Mysimba. En conséquence, le CHMP recommande que le traitement par Mysimba au-delà d'un an soit interrompu si les critères de réussite en matière d'efficacité déjà établis pour le médicament après 16 semaines de traitement ne sont pas, à tout le moins, maintenus. En effet, le traitement par Mysimba doit être interrompu si les patients, après un an de traitement, n'ont pas conservé une perte d'au moins 5 % de leur poids corporel. En outre, il convient de préciser dans les informations sur le produit que les risques cardiovasculaires de Mysimba lorsqu'il est administré pendant plus d'un an n'ont pas été entièrement déterminés. Par ailleurs, lors de l'évaluation annuelle de la poursuite du traitement, les professionnels de la santé devraient surveiller l'absence de changement indésirable dans le risque cardiovasculaire des patients et le maintien d'une perte de poids d'au moins 5 % de leur poids initial. Cette évaluation doit être menée en concertation avec le patient (rubrique 4.2 du RCP). Grâce à ces mesures, seuls les patients bénéficiant durablement du traitement seront exposés à Mysimba pendant plus d'un an, ce qui réduira au minimum les risques cardiovasculaires à long terme potentiels pour ceux qui n'en bénéficient pas. Afin d'informer correctement les professionnels de santé de ces mesures et de garantir une utilisation appropriée de Mysimba, le guide du prescripteur existant (appelé «liste de contrôle des médecins prescripteurs») devrait être mis à jour pour tenir compte de cette recommandation. Une communication directe aux professionnels de santé (DHPC) doit également être diffusée. En outre, les supports pédagogiques disponibles à utiliser par les professionnels de santé lors de la discussion sur le traitement avec les patients doivent être mentionnés dans les informations sur le produit (rubrique 4.4 du RCP).

Au vu des éléments ci-dessus, le comité considère que le rapport bénéfice/risque de Mysimba demeure favorable, sous réserve des conditions convenues pour l'autorisation de mise sur le marché, et compte tenu des modifications convenues des informations sur le produit et d'autres mesures de minimisation des risques.

## Avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le CHMP a examiné la procédure engagée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Mysimba.

Le CHMP a examiné toutes les données disponibles soumises par le titulaire de l'AMM concernant la sécurité cardiovasculaire à long terme et l'efficacité de Mysimba dans son indication autorisée. Il s'agissait notamment de données issues des essais cliniques pivots, d'analyses a posteriori supplémentaires, de données issues de l'essai CVOT-1 interrompu prématurément, ainsi que de données provenant d'études non interventionnelles, de la littérature et de rapports de sécurité postérieurs à la commercialisation. En outre, le CHMP a examiné un nouveau protocole d'étude CVOT, proposé par le titulaire de l'AMM afin de mieux caractériser la sécurité cardiovasculaire à long terme et de remplir la condition énoncée à l'annexe II.D de l'autorisation de mise sur le marché.

- Le CHMP considère que les données disponibles restent insuffisantes pour dissiper l'inquiétude déjà identifiée au moment de l'autorisation de mise sur le marché concernant la sécurité cardiovasculaire à long terme.
- Bien que cette incertitude subsiste, le CHMP considère que le traitement par Mysimba doit être interrompu après un an si un patient n'a pas conservé une perte d'au moins 5 % de son poids corporel initial. En outre, lors de l'évaluation annuelle de la poursuite du traitement, les professionnels de la santé devraient surveiller l'absence de changement indésirable dans le risque cardiovasculaire des patients et le maintien de la perte de poids d'au moins 5 % de leur poids initial. Cette évaluation doit être menée en concertation avec le patient.
- Enfin, le CHMP considère que l'étude en cours sur la sécurité cardiovasculaire (INFORMUS), conformément à son nouveau protocole modifié, est appropriée pour produire des preuves de la sécurité cardiovasculaire à long terme de Mysimba. D'autres analyses pertinentes non reflétées dans le protocole seront demandées lorsque les résultats de l'étude seront disponibles, le cas échéant. Dans l'ensemble, l'étude est considérée comme acceptable en remplacement de l'étude CVOT qui est actuellement imposée en tant que condition de l'autorisation de mise sur le marché.

En conséquence, le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque de Mysimba est favorable, sous réserve de la condition convenue pour l'autorisation de mise sur le marché, et compte tenu des modifications convenues des informations sur le produit et des autres mesures de minimisation des risques.