

Prilog IV.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Mysimba je lijek odobren centraliziranim postupkom koji sadrži fiksnu kombinaciju doza naltreksona i bupropiona. Točni neurokemijski učinci naltreksona i bupropiona na potiskivanje apetita nisu u potpunosti razjašnjeni. Naltrekson je mi-opioidni antagonist, dok je bupropion slabi inhibitor ponovne pohrane dopamina i norepinefrina u neuronima. Te sastavnice utječu na dva glavna područja u mozgu, a posebno na arkuatnu jezgru hipotalamusa i mezolimbčki dopaminergički sustav nagrađivanja.

Lijek Mysimba indiciran je kao dodatak uz dijetu sa smanjenim unosom kalorija i povećanu tjelesnu aktivnost, za kontrolu tjelesne težine u odraslih bolesnika (≥ 18 godina) s početnim indeksom tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*, BMI) od:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (pretilost), ili
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (prekomjerna tjelesna težina) u prisutnosti jednog ili više komorbiditeta povezanih s tjelesnom težinom (npr. dijabetesa tipa 2, dislipidemije ili kontrolirane hipertenzije).

Terapiju lijekom Mysimba treba prekinuti nakon 16 tjedana ako bolesnik nije izgubio barem 5 % svoje početne tjelesne težine. Potrebu za nastavkom terapije treba ponovno procjenjivati na godišnjoj razini.

Lijek je dobio odobrenje za stavljanje u promet u ožujku 2015. na temelju rezultata 3. faze četiriju višecentričnih, dvostruko slijepih, placebom kontroliranih ispitivanja pretilosti (NB-301, NB-302, NB-303 i NB-304), u kojima je dokazana superiornost naltreksona/bupropiona u odnosu na placebo za dvije koprimaryne mjere ishoda (tj. postotna promjena u odnosu na početnu tjelesnu težinu i udio ispitanika koji su postigli ukupno smanjene tjelesne težine od $\geq 5 \%$) mjereno u 56. tjednu (NB-301, NB-302 i NB-304) ili 28. tjednu (NB-303). U vrijeme procjene zahtjeva za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *Marketing Authorisation Application*, MAA) postojale su neizvjesnosti u pogledu stvarne veličine učinka s obzirom na visoku stopu odustajanja (oko 50 %) i primjenu metode imputacije za nedostajuće podatke, što je moglo dovesti do precjenjivanja učinka liječenja. Međutim, pri promatranju rezultata mjera primarnog ishoda, kao i mjera sekundarnog ishoda povezanih s glikemijskim indeksom i lipidima u cjelini, djelotvornost se smatrala klinički relevantnom.

Naltrekson/bupropion je u 3. fazi programa povezan s prolaznim relativnim povećanjem srednje vrijednosti krvnog tlaka (engl. *Blood Pressure*, BP) ($\sim 1 - 2 \text{ mmHg}$) i srčane frekvencije ($\sim 1,5$ otkucaja/min) u usporedbi s placebom. Tahikardija je češće prijavljena pri primjeni naltreksona/bupropiona nego kod placeba. Osim toga, infarkt miokarda češće se javljao u skupini koja je primala naltrekson/bupropion nego u skupini koja je primala placebo, iako su brojevi bili vrlo mali. U kliničkoj praksi prijavljeni su slučajevi povišenog krvnog tlaka s drugim lijekovima koji sadrže bupropion, uključujući određeni broj teških slučajeva koji su zahtijevali akutno liječenje. Nadalje, uočeno je da su slučajevi hipertenzivne krize nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni tijekom početne faze titracije s naltreksonom/bupropionom, a hipertenzivna kriza utvrđena je kao nuspojava u 2020.

Tijekom procjene zahtjeva za izdavanje odobrenje za stavljanje lijeka u promet bilo je u tijeku ispitivanje kardiovaskularnog ishoda (engl. *Naltrexone/Bupropion-Cardiovascular Outcome Trial*, NB-CVOT; također se naziva ispitivanje LIGHT) i podneseno je prvo privremeno izvješće o ispitivanju. Cilj ispitivanja NB-CVOT bio je procijeniti pojavu velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih bolesnika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika koji su primali lijek Mysimba. Primarna analiza populacije predviđene za liječenje (engl. *Intent-to-Treat*, ITT) pokazala je da je statistički značajno više ispitanika liječenih placebom (59 ispitanika, 1,3 %) u usporedbi s naltreksonom/bupropionom (35 ispitanika, 0,8 %) iskusilo MACE (omjer hazarda [HR] [95 %CI] 0,59 [0,39 – 0,90]).

Iako su ti privremeni rezultati bili ohrabrujući u kratkoročnom i srednjoročnom razdoblju, i dalje je postojala nesigurnost u pogledu dugoročne kardiovaskularne sigurnosti s obzirom na ograničeno vrijeme izloženosti u ispitivanju (~30 tjedana) i učinke naltreksona/bupropiona na BP. Stoga, kako bi se dodatno istražila dugoročna kardiovaskularna sigurnost naltreksona/bupropiona, Odbor za lijekove za humanu uporabu (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) zatražio je provođenje 4. faze multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja za procjenu učinka naltreksona/bupropiona na pojavu MACE-a u pretilih ispitanika i bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom kao uvjet za izdavanje odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Rezultate je trebalo dostaviti do kraja ožujka 2022. Međutim, to prvo ispitivanje NB-CVOT prijevremeno je prekinuto zbog prijevremenog otkrivanja identiteta lijeka.

Drugo ispitivanje CVOT (NB-CVOT-2, koje se naziva i NB-4001, ili CONVENE) pokrenuto je, ali također prijevremeno prekinuto 2016. U to je vrijeme trebalo pokrenuti treće ispitivanje CVOT (NB-CVOT-3) kako bi se ispunio uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet. Zatražena su godišnja izvješća o napretku, ali u studenome 2019. ispitivanje NB-CVOT-3 još uvijek nije bilo pokrenuto.

U prosincu 2020., na temelju podataka iz Sjedinjenih Američkih Država (SAD) koji su pokazali da je većina (otprilike 80 %) bolesnika prekinula terapiju lijekom Mysimba prije pravila o prekidu terapije nakon 4 mjeseca, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *Marketing Authorisation Holder*, MAH) tvrdio je da ispitivanje CVOT, koje se planiralo provesti u SAD-u, više nije izvedivo u izvornom dizajnu. Stoga je 2021. nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio alternativni plan ispitivanja: ispitivanje zdravstvenog ishoda, osmišljeno kao retrospektivno kohortno ispitivanje koje se temelji na bazi podataka s pomoću elektroničkih zdravstvenih evidencija kao primarnog izvora podataka (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Dizajn ispitivanja nije potvrdio CHMP i njegova Radna skupina za znanstveno savjetovanje (engl. *Scientific Advice Working Party*, SAWP) jer se smatralo da to ispitivanje ne bi pružilo relevantne podatke o dugoročnoj kardiovaskularnoj sigurnosti kao što je bilo potrebno u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka Mysimba.

U siječnju 2022., u kontekstu zahtjeva za izmjenu EMA/H/C/003687/II/0056, nositelj odobrenja za stavljanje u promet predložio je još jedan alternativni plan ispitivanja koji bi zamijenio planirano uvedeno ispitivanje CVOT: 4. fazu randomiziranog, placebom kontroliranog, dvostruko slijepog pragmatičnog ispitivanja, namijenjenog bilježenju kardiovaskularnih ishoda tijekom stvarne primjene naltreksona/bupropiona nakon početne randomizacije kako bi se procijenio učinak naltreksona/bupropiona na pojavu MACE-a u pretilih osoba i osoba prekomjerne tjelesne težine s dokumentiranom kardiovaskularnom bolešću. Rezultati tog ispitivanja nisu se očekivali prije 2027. Tijekom postupka izmjene CHMP je izrazio niz razloga za zabrinutost u pogledu dizajna tog prijedloga alternativnog ispitivanja, osobito u pogledu veličine uzorka, statističkih metoda i rokova ključnih etapa. Plan ispitivanja koji je pregledao CHMP nije se smatrao prihvatljivim jer ti razlozi za zabrinutost nisu bili otklonjeni. Ukupno gledajući, CHMP, uzimajući u obzir mišljenje Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC), nije smatrao da je predloženo alternativno ispitivanje dostatno da bi se dobili pouzdani dokazi o dugoročnoj sigurnosti primjene lijeka Mysimba u pogledu kardiovaskularnih bolesti. Dodatne mjere minimizacije rizika koje je predložio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet također su se smatrale nedostatnima za ublažavanje mogućeg kardiovaskularnog rizika za bolesnike koji primaju dugotrajnu terapiju i za otklanjanje potrebe za ispitivanjem u kojem se istražuje dugoročna kardiovaskularna sigurnost.

U srpnju 2023., s obzirom na to da je i dalje postojala zabrinutost u pogledu potencijalnog dugoročnog kardiovaskularnog sigurnosnog rizika lijeka Mysimba, te da ne postoji odgovarajući plan ispitivanja kako bi se otklonila nesigurnost u pogledu tog rizika, CHMP je smatrao da je potrebno provesti pregled svih dostupnih podataka o tom riziku i njegovu učinku na omjer koristi i rizika lijeka Mysimba u odobrenoj indikaciji. Dana 1. rujna 2023. Europska komisija pokrenula je postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 te je od CHMP-a zatražila procjenu učinka prethodno

navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika lijeka Mysimba i izdavanje preporuke o tome treba li odobrenje za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

CHMP je razmotrio podatke koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio u vezi s dugoročnom kardiovaskularnom sigurnošću i djelotvornošću lijeka Mysimba u odobrenoj indikaciji. To je uključivalo podatke iz ključnih kliničkih ispitivanja, dodatnu post hoc analizu, podatke iz prijevremeno prekinutog ispitivanja NB-CVOT-1, kao i podatke iz neintervencijskih ispitivanja, literature i izvješća o sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet.

U pogledu djelotvornosti, unatoč skromnijim razlikama u liječenju između lijeka Mysimba i placeba opaženima u post hoc analizi ključnih ispitivanja 3. faze u usporedbi s izvornim analizama, promjene tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost, kao i analize bolesnika koji su odgovorili na terapiju gubitkom tjelesne težine od $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$, bile su u korist lijeka Mysimba. Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje tjelesne težine u usporedbi s placebom nakon približno godinu dana liječenja. Za usporedbu, učinak liječenja u 52. tjednu u ITT analizi iz ispitivanja NB-CVOT-1 bio je nešto slabiji u usporedbi s rezultatima ključnih ispitivanja 3. faze. Međutim, u tom se ispitivanju, u usporedbi s placebom, udio ispitanika s gubitkom tjelesne težine $\geq 5\%$ u odnosu na početnu vrijednost i udio ispitanika s gubitkom tjelesne težine $\geq 10\%$ u odnosu na početnu vrijednost smanjivao nakon prve godine. Ipak, rezultati ne dovode u pitanje učinak opažen u ispitivanjima 3. faze nakon kojih je uslijedilo odobrenje lijeka Mysimba, kao ni zaključke da je djelotvornost lijeka Mysimba u kontroli tjelesne težine ograničena, ali se smatra klinički relevantnom. Nakon jedne godine terapije lijekom Mysimba dostupni su ograničeni klinički podatci. U ispitivanju NB-CVOT-1 srednje vrijednosti razlike u gubitku tjelesne težine populacije liječene prema planu ispitivanja (engl. *Per-Protocol*, PP) u 52., 104. i 208. tjednu iznosile su -3,66 kg (95 % CI [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (95 % CI [-3,82, -2,49]), odnosno -3,03 kg (95 % CI [-3,87, -2,19]). Međutim, za ITT populaciju, primjenom odgovarajuće metode imputacije (višestruka imputacija temeljena na referentnoj vrijednosti ili početno opažanje preneseno nadalje (engl. *Baseline Observation Carried Forward*, BOCF)), očekuje se da će te vrijednosti biti manje. CHMP je nadalje napomenuo da rezultate ispitivanja NB-CVOT-1 treba tumačiti s oprezom zbog njegova prijevremenog prekida. To bi moglo utjecati na točnost i pouzdanost nalaza. Osim toga, svrha tog ispitivanja nije bila procijeniti dugoročnu djelotvornost smanjenja tjelesne težine kao primarnu ili sekundarnu mjeru ishoda.

U pogledu sigurnosti, pregledani objedinjeni podatci iz ispitivanja 3. faze potvrdili su sigurnosne ishode navedene u početnom zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet lijeka Mysimba. U tim je analizama lijek Mysimba bio povezan s manje izraženim smanjenjima krvnog tlaka i srčane frekvencije u usporedbi s placebom. Tijekom jedne godine, procjene vrijednosti HR-a za MACE u ispitivanju NB-CVOT-1 upućivale su na trend smanjenog rizika za MACE, ali razmjer tog smanjenja pao je tijekom vremena (HR 0,61, interval pouzdanosti [CI] od 95 % , [0,2 – 1,29], 0,62, 95 % CI, [0,39 – 0,98] i 0,73, 95 % CI [0,47 – 1,14]) u ≤ 16 . tjednu, 16. – 52. tjednu, odnosno 52. – 104. tjednu). Osim toga, razlike opažene između skupine koja je primala placebo i skupine koja se aktivno liječila u ovom ispitivanju za krvni tlak i srčanu frekvenciju bile su minimalne. Međutim, informacije za bolesnike koji su primali terapiju nakon godinu dana liječenja u ovom ispitivanju bile su vrlo oskudne zbog velikog broja prekida liječenja.

Dodatni podatci iz neintervencijskih ispitivanja, literature i izvješća nakon stavljanja lijeka u promet ne izazivaju zabrinutost u pogledu kardiovaskularnog rizika. U dovršenoj analizi zdravstvenih ishoda nisu utvrđeni dokazi prekomjernog kardiovaskularnog rizika i nije bilo statistički značajne razlike u MACE-u između skupine koja je primala lijek Mysimba i skupine koja je primala usporedni lijek (lorkaserin). U drugom ispitivanju u stvarnim uvjetima, DUS NB-451, kardiovaskularni događaj nije bio uobičajen u bolesnika koji su primali lijek Mysimba. Iz pregleda literature i objavljene metaanalize, činilo se da lijek Mysimba ne povećava značajno rizik od velikih kardiovaskularnih događaja u usporedbi s drugim terapijama. Nadalje, stopa incidencije događaja iz izvješća o sigurnosti

primjene nakon stavljanja lijeka u promet nije izazvala značajnu zabrinutost u pogledu kardiovaskularne sigurnosti lijeka Mysimba. Međutim, CHMP je napomenuo da, iako su ti podatci ohrabrujući, ta vrsta podataka ima ograničenu vrijednost zbog svojih svojstvenih ograničenja. Slijedom toga, ne može se ublažiti nesigurnost povezana s dugoročnom kardiovaskularnom sigurnošću lijeka Mysimba.

Stoga CHMP smatra da je razlog za zabrinutost zbog kardiovaskularnog rizika, koji je istaknut zbog nalaza nepovoljnih promjena krvnog tlaka i povećane srčane frekvencije u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka Mysimba, i dalje prisutan. Osim toga, pregledani podatci ne omogućuju CHMP-u donošenje zaključka o dugoročnoj kardiovaskularnoj sigurnosti lijeka Mysimba te i dalje postoji nesigurnost utvrđena u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Stoga se nesigurnosti u pogledu dugoročne kardiovaskularne sigurnosti nakon godinu dana liječenja i dalje trebaju rješavati dostavljanjem podataka koji proizlaze iz ispitivanja CVOT, u skladu s uvjetom za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Kako bi se ispunio uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet i otklonile nesigurnosti u pogledu dugoročnog kardiovaskularnog rizika, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba dostaviti rezultate ispitivanja NB-CVOT-3 (INFORMUS). Ispitivanje je u tijeku, a na dan 31. siječnja 2025. randomizirano je 2825 bolesnika. CHMP je smatrao da je ispitivanje prihvatljivo, uz određene izmjene plana ispitivanja, kao zamjena za ispitivanje CVOT koje je trenutačno određeno kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (ispitivanje 1. kategorije). U plan ispitivanja unesene su sljedeće izmjene: uključivanje proširene mjere ishoda velikog kardiovaskularnog štetnog događaja kao nove mjere sekundarnog ishoda (tj. MACE ili bilo koji koronarni, cerebrovaskularni i periferni događaj revaskularizacije ili hospitalizacija zbog zatajenja srca), druge dodatne mjere ishoda (smrt zbog bilo kojeg uzroka i vrijeme do smrti zbog bilo kojeg uzroka), analize osjetljivosti za ublažavanje mogućeg pogrešnog razvrstavanja događaja, dodatne analize za rješavanje suprotstavljenih rizika, kao i nove analize za bolje razumijevanje učinka liječenja u različitim scenarijima (npr. različite strategije za interkurentne događaje za prekid liječenja i smrt, informativno cenzuriranje zbog gubitka praćenja i različitih apriornih pretpostavaka u analizi). Rezultate ispitivanja treba dostaviti do 31. prosinca 2028. Nadalje, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba podnositi godišnja izvješća o napretku ispitivanja. U skladu s tim, to treba uključiti u Plan upravljanja rizikom.

Valja napomenuti da, iako je Bayesovski pristup koji treba primjenjivati u ispitivanju prihvaćen, CHMP smatra da je frekvencionistički pristup jednako važan i da bi trebao dovesti do sličnih zaključaka. Osim toga, analize osjetljivosti u kojima se upotrebljavaju slabo informativne i neinformativne apriorne pretpostavke ključne su za kontekstualizaciju rezultata ispitivanja, a nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba ih dostaviti s rezultatima ispitivanja. Stoga, ako ih nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet ne dostavi, te analize i simulacije koje se odnose na frekvencionističke operativne karakteristike za Bayesovske analize zatražit će se kada rezultati ispitivanja budu dostupni.

Važno je napomenuti da je CHMP naglasio da se rezultati ispitivanja neće ocjenjivati samo na temelju njegova primarnog testa neinferiornosti. Razmjer i preciznost procjena rizika u ispitivanju ocjenjivat će se u odnosu na ukupnost podataka dobivenih u ispitivanju te u kontekstu svih dostupnih dokaza o kardiovaskularnoj sigurnosti primjene lijeka Mysimba. Preostala nesigurnost u rezultatima ispitivanja, povezana s lošom preciznošću procijenjenih rizika, nedovoljnim praćenjem ili razlozima za zabrinutost u pogledu preostale pristranosti, uzet će se u obzir u cjelokupnoj procjeni i može negativno utjecati na omjer koristi i rizika lijeka Mysimba.

Nadalje, iako rezultati ispitivanja CVOT-3 nisu dostupni, a nesigurnost u pogledu dugoročnog kardiovaskularnog rizika ostaje, CHMP je smatrao da samo bolesnici koji imaju koristi od dugoročnog liječenja trebaju nastaviti liječenje lijekom Mysimba dulje od jedne godine, uzimajući u obzir potencijalni dugoročni kardiovaskularni rizik lijeka Mysimba. Kao posljedicu toga, CHMP

preporučuje da se liječenje lijekom Mysimba nakon godinu dana prekine ako se kriteriji uspjeha u djelotvornosti koji su već utvrđeni za lijek nakon 16 tjedana liječenja barem ne održavaju. Terapiju lijekom Mysimba treba prekinuti ako bolesnik nakon godinu dana liječenja nije zadržao gubitak od najmanje 5 % svoje tjelesne težine. Osim toga, u informacijama o lijeku potrebno je navesti da kardiovaskularni rizici lijeka Mysimba kada se primjenjuje dulje od godinu dana nisu u potpunosti utvrđeni. Nadalje, pri godišnjoj procjeni nastavka liječenja zdravstveni radnici trebaju pratiti izostanak negativnih promjena u kardiovaskularnom riziku bolesnika i održavanje gubitka tjelesne težine od najmanje 5 % početne težine. Procjenu treba provesti u razgovoru s bolesnikom (dio 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka). Tim će mjerama samo bolesnici kod kojih je zabilježena održiva korist od liječenja biti izloženi lijeku Mysimba više od godinu dana, čime će se potencijalni dugoročni kardiovaskularni rizici svesti na najmanju moguću mjeru za one koji od liječenja nemaju koristi. Kako bi se zdravstvene radnike na odgovarajući način informiralo o tim mjerama i osigurala odgovarajuća uporaba lijeka Mysimba, postojeći vodič za osobe koje propisuju lijek (pod nazivom „kontrolni popis za liječnika koji propisuje lijek”) potrebno je ažurirati kako bi se uključila ta preporuka. Treba poslati i pismo zdravstvenim radnicima (engl. *Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC). Osim toga, u informacijama o lijeku (dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka) trebalo bi navesti dostupne materijale za obuku koje zdravstveni radnici trebaju upotrebljavati tijekom informiranja bolesnika o liječenju.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika lijeka Mysimba ostaje povoljan pod dogovorenim uvjetom za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o lijeku i druge mjere minimizacije rizika.

Mišljenje CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Mysimba.

CHMP je pregledao sve dostupne podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u vezi s dugoročnom kardiovaskularnom sigurnošću i djelotvornošću lijeka Mysimba u odobrenoj indikaciji. Navedeno je uključivalo podatke iz ključnih kliničkih ispitivanja, dodatnu post hoc analizu, podatke iz prijevremeno prekinutog ispitivanja CVOT-1, kao i podatke iz neintervencijskih ispitivanja, literature i izvješća o sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet. Nadalje, CHMP je razmotrio novi plan ispitivanja CVOT koji je predložio nositelj odobrenja kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna kardiovaskularna sigurnost i ispunio uvjet iz Priloga II.D za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

- CHMP smatra da dostupni podatci i dalje nisu dostatni kako bi se otklonio razlog za zabrinutost koji je već bio utvrđen u trenutku izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pogledu dugoročne kardiovaskularne sigurnosti.
- Iako je ta nesigurnost i dalje prisutna, CHMP smatra da liječenje lijekom Mysimba treba prekinuti nakon godinu dana ako bolesnik nije zadržao gubitak od najmanje 5 % svoje početne tjelesne težine. Nadalje, pri godišnjoj procjeni nastavka liječenja, zdravstveni radnici trebaju pratiti izostanak negativnih promjena za kardiovaskularni rizik bolesnika i održavanje gubitka tjelesne težine od najmanje 5 % njihove početne težine. Procjenu treba provesti u razgovoru s bolesnikom.
- Konačno, CHMP smatra da je ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti koje je u tijeku (INFORMUS), u skladu s njegovim dodatno izmijenjenim planom ispitivanja, prikladno za pribavljanje dokaza o dugoročnoj kardiovaskularnoj sigurnosti lijeka Mysimba. Dodatne relevantne analize koje nisu obuhvaćene planom ispitivanja bit će zatražene kada rezultati ispitivanja budu dostupni, ako to bude potrebno. Ukupno gledajući, ispitivanje se smatra prihvatljivim kao zamjena za ispitivanje CVOT koje je trenutačno određeno kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet.

U skladu s navedenim, Odbor je zaključio da je omjer koristi i rizika za lijek Mysimba povoljan, pod dogovorenim uvjetom za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet i uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o lijeku i druge mjere minimizacije rizika.