

IV. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A Mysimba egy központilag engedélyezett termék, amely naltrexon és bupropion fix dózisu kombinációját tartalmazza. A naltrexon és a bupropion pontos neurokémiai étvágy-csökkentő hatásai nem teljesen ismertek. A naltrexon egy μ -opioid-antagonista, és a bupropion a neuronális dopamin és a noradrenalin újrafelvételének gyenge inhibitora. Ezek a komponensek az agy két fő területét, nevezetesen a hipotalamusz arcuatus magját és a mezolimbikus dopaminerg jutalmazási rendszert befolyásolják.

A Mysimba csökkentett kalóriatartalmú étrend és fokozott testmozgás kiegészítéseként javallott a felnőtt (≥ 18 éves) betegek testtömegének kezelésére, akiknél a kezdeti testtömegindex (BMI):

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (elhízott), vagy
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2 - < 30 \text{ kg/m}^2$ (túlsúlyos) egy vagy több, testtömeggel összefüggő társuló betegség (pl. 2-es típusú cukorbetegség, diszlipidémia vagy szabályozott hipertónia) jelenlétében

A Mysimba-kezelést 16 hét elteltével meg kell szüntetni, ha a betegeknél a kezdeti testtömeg nem csökkent legalább 5%-kal. A kezelés folytatásának szükségességét évente felül kell vizsgálni.

A termék 2015 márciusában kapta meg a forgalombahozatali engedélyt négy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos elhízási III. fázisú vizsgálat (NB-301, NB-302, NB-303 és NB-304) eredményei alapján, amelyek a naltrexon/bupropion placebóval szembeni fölényét igazolták az 56. (NB-301, NB-302 és NB-304), illetve a 28. (NB-303) héten mért két elsődleges végpont (azaz a kiindulási testtömeghez viszonyított százalékos változás és a $\geq 5\%$ -os teljes testtömegcsökkenést elérő alanyok aránya) tekintetében. A forgalombahozatali engedély iránti kérelem (MAA) értékelésének időpontjában bizonytalanságok álltak fenn a hatás valódi mértékét illetően a magas lemorzsolódási arány (körülbelül 50%), valamint a hiányzó adatok pótlására szolgáló interpolálási módszer alkalmazása miatt, ami túlbecsülhette volna a terápiás hatást. Az elsődleges végpontok, valamint a másodlagos glikémiás és lipidhez kapcsolódó végpontok eredményeinek összességében történő vizsgálatok azonban a hatásosságot klinikailag relevánsnak tekintették.

A III. fázisú programban a naltrexon/bupropion a placebóhoz képest átmeneti relatív átlagos vérnyomás-emelkedéssel ($\sim 1\text{--}2 \text{ Hgmm}$) és szívfrekvencia-emelkedéssel ($\sim 1,5$ ütés/perc) társult. Naltrexon/bupropion esetében gyakrabban jelentettek tachycardiát, mint a placebo esetében. Ezenkívül a myocardialis infarktus gyakrabban fordult elő a naltrexone/bupropion csoportban, mint a placebo csoportban, bár a számok nagyon alacsonyak voltak. A klinikai gyakorlatban hipertónia eseteiről számoltak be más bupropion-tartalmú készítményekkel kapcsolatban, beleértve néhány súlyos, akut kezelést igénylő esetet is. Megjegyezték továbbá, hogy a kezdeti titrálási szakaszban a naltrexon/bupropion esetében a forgalomba hozatalt követő hipertóniás válság eseteiről számoltak be, a hipertóniás válságot 2020-ban pedig mellékhatásként azonosították.

A forgalombahozatali engedély iránti kérelem értékelése során folyamatban volt egy szív- és érrendszeri kimenetelre vonatkozó vizsgálat (NB-CVOT; más néven LIGHT vizsgálat), és a vizsgálat első időközi jelentését benyújtották. Az NB-CVOT vizsgálat célja a súlyos nemkívánatos kardiovaszkuláris események (MACE) előfordulásának értékelése volt a Mysimba-t szedő, kardiovaszkuláris kockázati tényezőkkel rendelkező túlsúlyos és elhízott betegek körében. Az ITT-populáció elsődleges elemzése azt mutatta, hogy statisztikailag jelentősen több placebóval kezelt vizsgálati alany (59 vizsgálati alany, 1,3%), mint a naltrexon/bupropion (35 vizsgálati alany, 0,8%) tapasztalt MACE-t (relatív hazard [HR] [95%CI] 0,59 [0,39–0,90]).

Bár ezek az időközi eredmények megnyugtatóak voltak rövid és középtávon, a hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságosság tekintetében továbbra is bizonytalanság állt fenn, mivel a vizsgálatban az expozíció időtartama (kb. 30 hét) korlátozott volt, és a naltrexon/bupropion hatással volt a vérnyomás alakulására. Ezért a naltrexon/bupropion hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságának további vizsgálata érdekében az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága

(CHMP) kérte egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, IV. fázisú vizsgálat elvégzését a naltrexon/bupropion túlsúlyos és elhízott személyeknél a MACE előfordulására gyakorolt hatásának értékelésére, és azt a forgalombahozatali engedély feltételeként írta elő. Az eredményeket 2022. március végéig kellett volna benyújtani. Ezt az első NB-CVOT-ot azonban idő előtt leállították, mivel a vizsgálat vakságának korai felfedésére került sor.

Egy második CVOT-vizsgálatot (NB-CVOT-2, más néven NB-4001 vagy CONVENE) kezdeményeztek, de 2016-ban idő előtt befejezték. Ekkor egy harmadik CVOT-ot (NB-CVOT-3) kellett kezdeményezniük, hogy megfeleljenek a forgalombahozatali engedély feltételeinek. Éves előrehaladási jelentéseket kértek, de 2019 novemberében az NB-CVOT-3 vizsgálatot még nem kezdték meg.

2020 decemberében az Amerikai Egyesült Államokból (USA) származó adatok alapján, amelyek azt mutatják, hogy a betegek többsége (körülbelül 80%-a) a leállítási szabály előtt, 4 hónapon belül megszakította a Mysimba-kezelést, a forgalombahozatali engedély jogosultja azt állította, hogy az USA-ban tervezett CVOT vizsgálat az eredeti formájában már nem volt megvalósítható. Ezért 2021-ben a forgalombahozatali engedély jogosultja alternatív protokollt javasolt: egy egészségügyi kimeneteli vizsgálatot, amelyet retrospektív adatbázis kohorszvizsgálatként terveztek, elsődleges adatforrásként elektronikus egészségügyi nyilvántartásokat használva (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). A CHMP és a tudományos tanácsadó munkacsoport (SAWP) nem hagyta jóvá ezt a vizsgálati tervet, mivel úgy vélték, hogy ez a vizsgálat nem biztosítana releváns adatokat a hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságossággal kapcsolatban, amint azt a Mysimba forgalombahozatali engedélyének megadásakor megkövetelték.

2022 januárjában az EMA/H/C/003687/II/0056 módosítási kérelemmel összefüggésben a forgalomba hozatali engedély jogosultja egy másik alternatív protokollt javasolt a tervezett előírt CVOT-vizsgálat helyettesítésére: egy randomizált, placebokontrollos, kettős vak, 4. fázisú pragmatikus vizsgálatot, amelynek célja, hogy a kezdeti randomizációt követően a naltrexon/bupropion valós használata során a kardiovaszkuláris eredményeket rögzítse annak értékelése érdekében, hogy a naltrexon/bupropion milyen hatást gyakorol a MACE előfordulására a dokumentált kardiovaszkuláris betegségben szenvedő túlsúlyos és elhízott alanyokban. E vizsgálat eredményei nem várhatók 2027 előtt. A módosítási eljárás során a CHMP számos aggályt vetett fel ezen alternatív vizsgálati javaslat vizsgálati elrendezésével kapcsolatban, különös tekintettel a minta méretére, a statisztikai módszerekre és a mérőföldkövekre vonatkozó határidőkre. A CHMP által felülvizsgált protokollt nem tartották elfogadhatónak, mivel ezekkel az aggályokkal nem foglalkoztak. Összességében a CHMP a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság (PRAC) véleményét figyelembe véve úgy ítélte meg, hogy a javasolt alternatív vizsgálat nem elegendő ahhoz, hogy megalapozott bizonyítékot szolgáltatson a Mysimba hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságáról. A forgalombahozatali engedély jogosultja által javasolt további kockázatminimalizáló intézkedéseket szintén elégtelennek tartották a hosszú távú kezelésben részesülő betegek lehetséges kardiovaszkuláris kockázatának csökkentésére, illetve a hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságosságot vizsgáló vizsgálat szükségességének áthidalására.

2023 júliusában, tekintettel a Mysimba potenciális hosszú távú önéletrajz-biztonsági kockázatával kapcsolatos fennmaradó aggályokra, valamint az e kockázattal kapcsolatos bizonytalanság kezelésére szolgáló megfelelő vizsgálati terv hiányára, a CHMP úgy ítélte meg, hogy a jóváhagyott javallatban el kell végezni az e kockázatra és annak a Mysimba előny-kockázat profiljára gyakorolt hatására vonatkozóan rendelkezésre álló összes adat felülvizsgálatát. 2023. szeptember 1-jén az Európai Bizottság a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást kezdeményezett, és felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a Mysimba előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e a forgalomba hozatali engedélyt.

A tudományos értékelés átfogó összegzése

A CHMP megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az engedélyezett javallatban a Mysimba hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban benyújtott adatokat. Ezek közé tartoztak a kulcsfontosságú klinikai vizsgálatokból származó adatok, a kiegészítő utólagos elemzések, a korai NB-CVOT-1 vizsgálatból származó adatok, valamint a beavatkozással nem járó vizsgálatokból, a szakirodalomból és a forgalomba hozatal utáni gyógyszerbiztonsági jelentésekből származó adatok.

A hatásosságot illetően a pivotális, III. fázisú vizsgálatok post hoc elemzése során a Mysimba és a placebo között megfigyelt, az eredeti elemzésekhez képest mérsékelt kezelési különbségek ellenére a kiindulási értékhez viszonyított testtömegváltozás, valamint a $\geq 5\%$ -os és a $\geq 10\%$ -os testtömegcsökkenésre reagáló elemzések mind a Mysimba javára mutattak. Az eredmények a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns testtömegcsökkenést mutattak körülbelül 1 éves kezelés után. Összehasonlításképpen, az NB-CVOT-1 vizsgálat ITT elemzése során az 52. héten a kezelés hatása valamivel alacsonyabb volt a pivotális, III. fázisú vizsgálatok eredményeihez képest. Ebben a vizsgálatban azonban a placebóval összehasonlítva azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kiindulási értékhez képest $\geq 5\%$ -os testtömegcsökkenés állt fenn, valamint a kiindulási értékhez képest $\geq 10\%$ -os testtömegcsökkenést mutató betegek aránya 1 év után csökkent. Ennek ellenére az eredmények nem kérdőjelezik meg a Mysimba engedélyezéséhez vezető III. fázisú vizsgálatokban megfigyelt hatást, és azokat a következtetéseket, hogy a Mysimba hatásossága a testtömegszabályozás terén korlátozott, de klinikailag relevánsnak tekinthető. A Mysimba-kezelés 1 évét követően korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre. Az NB-CVOT-1 vizsgálatban a testtömegvesztésben 52, 104 és 208 hét elteltével mért átlagos különbségek a következők voltak: -3,66 kg (95% CI [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (95% CI [-3,82, -2,49]), illetve -3,03 kg (95% CI [-3,87, -2,19]) volt. Az ITT-sokaság esetében azonban megfelelő imputálási módszer (referenciaalapú többszörös imputálás vagy átvitt alapelemfigyelés (BOCF)) alkalmazásával ezek az értékek várhatóan alacsonyabbak lesznek. A CHMP továbbá megjegyezte, hogy az NB-CVOT-1 vizsgálat eredményeit a vizsgálat korai befejezése miatt óvatosan kell értelmezni. Ez hatással lehetett a megállapítások megalapozottságára és megbízhatóságára. Ezenfelül ezt a vizsgálatot nem úgy tervezték, hogy elsődleges vagy másodlagos végpontként értékelje a testtömegcsökkenés hosszú távú hatásosságát.

A biztonságosságot illetően a III. fázisú vizsgálatok felülvizsgált összesített adatai megerősítették a Mysimba-ra vonatkozó eredeti forgalombahozatali engedély iránti kérelemben jelentett biztonságossági eredményeket. Ezekben az elemzésekben a Mysimbát a placebohoz képest kevésbé markáns vérnyomás- és szívritmus-csökkenéssel hozták összefüggésbe. Egy év alatt az NB-CVOT-1 vizsgálatban az MACE-re vonatkozó HR pontbecslések a kockázat csökkenése irányába mutató tendenciát mutattak, de a csökkenés mértéke idővel csökkent (HR 0,61, 95%-os megbízhatósági tartomány [CI], [0,2-1,29], 0,62, 95%-os CI, [0,39-0,98] és 0,73, 95%-os CI [0,47-1,14]) ≤ 16 hét, 16-52 hét, illetve 52-104 hét esetén). Ezenfelül a placebo és az aktív kezelési csoportok között a vérnyomás és a szívfrekvencia tekintetében megfigyelt különbségek minimálisak voltak ebben a vizsgálatban. Az ebben a vizsgálatban az 1 éven túli kezelésben részesülő betegekre vonatkozó információk azonban a kezelést nem folytatók nagy száma miatt nagyon szűkösek voltak.

A beavatkozással nem járó vizsgálatokból, a szakirodalomból és a forgalomba hozatal utáni jelentésekből származó további adatok nem adnak okot a kardiovaszkuláris kockázattal kapcsolatos aggályra. Az egészségügyi eredmények befejezett elemzése nem talált a megnövekedett kardiovaszkuláris kockázatra utaló bizonyítékot, és nem talált statisztikailag szignifikáns különbséget a MACE-ben a Mysimba és a komparátor csoport (lorkaszerin) között. Egy másik valós körülmények között végzett vizsgálatban, a DUS NB-451 vizsgálatban, a kardiovaszkuláris események nem voltak gyakoriak a Mysimba-t kapó betegeknél. A szakirodalmi áttekintés és a közzétett metaanalízis alapján úgy tűnt, hogy a Mysimba úgy tűnik, nem növeli jelentősen a főbb kardiovaszkuláris események kockázatát más kezelésekhez képest. Továbbá a forgalomba hozatal utáni biztonságossági jelentésekből összegyűjtött események aránya nem vetett fel jelentős aggályt a Mysimba kardiovaszkuláris biztonságosságával kapcsolatban. A CHMP ugyanakkor megjegyezte, hogy ez a

tény megnyugtató, azonban az ilyen típusú adatok korlátozott értéket képviselnek a bennük rejlő korlátok miatt. Következésképpen nem enyhítheti a Mysimba hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságosságával kapcsolatos bizonytalanságot.

Ezért a CHMP úgy véli, hogy továbbra is fennáll a kardiovaszkuláris biztonságossági aggály, amely a Mysimba forgalomba hozatalának engedélyezése idején a vérnyomás kedvezőtlen változásai és a megnövekedett szívritmus miatt merült fel. Ezenfelül az áttekintett adatok nem teszik lehetővé a CHMP számára, hogy következtetést vonjon le a Mysimba hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságosságával kapcsolatban, és a forgalombahozatali engedély kiadásának időpontjában azonosított bizonytalanság továbbra is fennáll. Ezért a kezelés egy éven túli hosszú távú biztonságosságával kapcsolatos bizonytalanságokat továbbra is a CVOT-ból származó adatokkal kell kezelni, a forgalombahozatali engedély feltételének megfelelően.

A forgalombahozatali engedély feltételeinek való megfelelés és a hosszú távú kardiovaszkuláris kockázattal kapcsolatos bizonytalanságok kezelése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania az NB-CVOT-3 (INFORMUS) vizsgálat eredményeit. A vizsgálat folyamatban van, és 2025. január 31-ig 2825 beteget randomizáltak. A CHMP úgy vélte, hogy a vizsgálat néhány protokollmódosítással elfogadható a forgalombahozatali engedély feltételeként jelenleg előírt CVOT vizsgálat (1. kategóriájú vizsgálat) helyettesítéseként. A következő módosításokat vezették be a jegyzőkönyvbe: kiterjesztett MACE-végpont beillesztése új másodlagos végpontként (pl. MACE vagy bármely koszorúér-, cerebrovaszkuláris és perifériás revaszkulációs esemény vagy szívelégtelenség miatti kórházi kezelés), egyéb további végpontok (minden halál és a halálig eltelt idő), érzékenységi elemzések az események esetleges téves besorolásának enyhítése érdekében, további elemzések a versengő kockázatok kezelésére, valamint új elemzések, amelyek célja a kezelés hatásának jobb megértése a különböző forgatókönyvek esetében (pl. a kezelés megszakítására és a halálra vonatkozó különböző események közötti stratégiák, a nyomon követés elvesztése miatti informatív cenzúrázás és eltérő előzetes elemzések). A vizsgálat eredményeit 2028. december 31-ig kell benyújtani. Ezenkívül a forgalombahozatali engedély jogosultjának éves jelentéseket kell benyújtania a vizsgálat előrehaladásáról. Ennek megfelelően tükröződnie kell a kockázatkezelési tervben.

Megjegyzendő, hogy bár a vizsgálatban követendő Bayes-féle megközelítést elfogadták, a CHMP úgy véli, hogy a gyakoriság ugyanolyan fontos, és hasonló következtetésekhez kell vezetnie. Emellett a vizsgálati eredmények kontextusba helyezéséhez elengedhetetlenek a gyenge és nem tájékoztató előzményeket alkalmazó érzékenységi elemzések, amelyeket a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a vizsgálati eredményekkel együtt. Ezért, ha a forgalombahozatali engedély jogosultja nem nyújtja be, a Bayes-féle elemzések gyakorisági működési jellemzőire vonatkozó ezen elemzéseket és szimulációkat akkor kérik, ha a vizsgálati eredmények rendelkezésre állnak.

Fontos, hogy a CHMP hangsúlyozta, hogy a vizsgálati eredményeket nem pusztán a kisebb hatásosság kizárását célzó elsődleges teszt alapján fogják értékelni. A vizsgálatban becsült kockázati becslések nagyságát és pontosságát a vizsgálat során nyert adatok összessége alapján, valamint a Mysimba kardiovaszkuláris biztonságosságával kapcsolatban rendelkezésre álló összes bizonyíték összefüggésében értékelik. Az átfogó értékelés során figyelembe veszik a vizsgálati eredmények fennmaradó bizonytalanságát, amely a becsült kockázatok nem megfelelő pontosságával, az elégtelen utánpótlással vagy a fennmaradó elfogultsággal kapcsolatos aggályokkal kapcsolatos, és hátrányosan befolyásolhatja a Mysimba előny-kockázat profilját.

Továbbá, míg a CVOT-3 vizsgálat eredményei nem állnak rendelkezésre, és a hosszú távú kardiovaszkuláris kockázattal kapcsolatos bizonytalanság továbbra is fennáll, a CHMP úgy vélte, hogy csak a hosszú távú kezelés előnyeit élvező betegeknek kell 1 évnél hosszabb ideig folytatniuk a Mysimba-kezelést, figyelembe véve a Mysimba potenciális hosszú távú kardiovaszkuláris kockázatát. Következésképpen a CHMP azt javasolja, hogy a Mysimba-kezelést egy éven túl is szüntessék meg,

ha a 16 hetes kezelést követően legalább a gyógyszerre már megállapított hatékonysági sikerességi kritériumok nem maradnak fenn. Nevezetesen a Mysimba-kezelést abba kell hagyni, ha a betegeknek egy éves kezelést követően nem csökkent a testtömeg legalább 5%-a. Ezenkívül a kísérőiratban meg kell határozni, hogy a Mysimba kardiovaszkuláris kockázatait egy évnél hosszabb ideig nem határozták meg teljes mértékben. Továbbá, amikor évente értékelik a kezelés folytatását, az egészségügyi szakembereknek figyelemmel kell kísérniük, hogy nem történt-e nemkívánatos változás a betegek kardiovaszkuláris kockázatában, és hogy a kezdeti testtömeg legalább 5%-át elérő testtömegcsökkenés fennmarad-e. Ezt az értékelést a beteggel egyeztetve kell elvégezni (az alkalmazási előírás 4.2. pontja). Ezekkel az intézkedésekkel csak a kezelésben fenntarthatóan részesülő betegek lesznek kitéve egy évnél hosszabb ideig a Mysimba-nak, ezáltal minimálisra csökkentve a potenciális hosszú távú kardiovaszkuláris kockázatokat azok számára, akik nem részesülnek a kezelésben. Annak érdekében, hogy az egészségügyi szakemberek megfelelően tájékoztassák ezekről az intézkedésekről és biztosítsák a Mysimba megfelelő alkalmazását, a felíró orvosoknak szóló létező útmutatót („orvosi gyógyszerfelírási ellenőrzőlista”) frissíteni kell, hogy tükrözze ezt az ajánlást. Az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást (DHPC) is ki kell osztani. Ezenfelül a kísérőiratban (alkalmazási előírás, 4.4 pont) fel kell tüntetni azokat a rendelkezésre álló oktatási anyagokat, amelyeket az egészségügyi szakembereknek használniuk kell a kezelés betegekkel történő megvitatásakor.

A fentiekre tekintettel a bizottság úgy véli, hogy a Mysimba előny-kockázat profilja továbbra is kedvező a forgalomba hozatali engedély elfogadott feltételétől függően, valamint figyelembe véve a kísérőiratok elfogadott módosításait és egyéb kockázatminimalizáló intézkedéseket.

A CHMP véleménye

Mivel:

- A CHMP figyelembe vette a Mysimba-ra vonatkozóan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke értelmében indított eljárást.

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az engedélyezett javallatban a Mysimba hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatban benyújtott valamennyi rendelkezésre álló adatot. Ezek közé tartoztak a pivotális klinikai vizsgálatokból származó adatok, a további, post hoc elemzések, az idő előtt leállított CVOT-1 vizsgálatból származó adatok, valamint a beavatkozással nem járó vizsgálatokból, a szakirodalomból és a forgalomba hozatal utáni biztonságossági jelentésekből származó adatok. Ezenfelül a CHMP megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultja által javasolt új CVOT vizsgálati protokollt a hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságosság további jellemzése és a forgalombahozatali engedély II.D mellékletében foglalt feltétel teljesítése érdekében.

- A CHMP úgy véli, hogy a rendelkezésre álló adatok továbbra sem elegendőek a forgalomba hozatali engedély időpontjában már azonosított, a hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságosságra vonatkozó aggályok eloszlatására.
- Bár ez a bizonytalanság továbbra is fennáll, a CHMP úgy véli, hogy a Mysimba-kezelést egy év elteltével meg kell szakítani, ha a beteg nem volt képes megtartani a kiindulási testtömeghez képest a legalább 5%-os csökkenést. Továbbá, a kezelés folytatásának éves értékelése során az egészségügyi szakembereknek figyelemmel kell kísérniük, hogy nem áll-e fenn nemkívánatos változás a betegek kardiovaszkuláris kockázatában, és hogy a kezdeti testtömeg legalább 5%-os csökkenését sikerült-e megtartani. Ezt az értékelést a beteggel egyeztetve kell elvégezni.
- Végül a CHMP úgy véli, hogy a folyamatban lévő, további módosított protokoll szerint végzett kardiovaszkuláris biztonságossági vizsgálat (INFORMUS) megfelelő ahhoz, hogy bizonyítékokat szerezzen a Mysimba hosszú távú kardiovaszkuláris biztonságosságára vonatkozóan. A vizsgálati tervben nem szereplő, további releváns elemzéseket kell kérni, ha a vizsgálati eredmények rendelkezésre állnak, szükség esetén. Összességében a vizsgálat elfogadhatónak tekinthető a jelenleg a forgalombahozatali engedély feltételeként előírt CVOT-vizsgálat helyettesítéseként.

Következésképpen a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a Mysimba előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a forgalombahozatali engedélyben szereplő feltétel teljesül, és figyelembe veszi a kísérőiratok elfogadott módosításait és egyéb kockázatminimalizáló intézkedéseket.