

Allegato IV
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Mysimba è un prodotto autorizzato a livello centrale contenente una combinazione a dose fissa di naltrexone e bupropione. Gli esatti effetti soppressori dell'appetito neurochimico di naltrexone e bupropione non sono del tutto compresi. Naltrexone è un antagonista μ degli oppioidi e bupropione è un inibitore debole della ricaptazione neuronale di dopamina e norepinefrina. Questi componenti interessano due aree principali del cervello, in particolare il nucleo arcuato dell'ipotalamo e il sistema di ricompensa dopaminergico mesolimbico.

Mysimba è indicato in aggiunta a una dieta a basso contenuto calorico e ad una maggiore attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti (≥ 18 anni) con un indice iniziale di massa corporea (IMC) di:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obeso); o,
- da $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sovrappeso) in presenza di una o più comorbidità correlate al peso (ad es., diabete di tipo 2, dislipidemia o ipertensione controllata).

Il trattamento con Mysimba deve essere interrotto dopo 16 settimane se i pazienti non hanno perso almeno il 5 % del peso corporeo iniziale. La necessità di proseguire il trattamento deve essere rivalutata annualmente.

Il medicinale ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nel marzo 2015 sulla base dei risultati di quattro studi multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo sull'obesità di fase 3 (NB-301, NB-302, NB-303 e NB-304), che hanno dimostrato la superiorità di naltrexone/bupropione rispetto al placebo per i due endpoint co-primari (variazione percentuale rispetto al peso corporeo al basale e percentuale di soggetti che hanno raggiunto una riduzione totale ≥ 5 % del peso corporeo) misurati alla settimana 56 (NB-301, NB-302 e NB-304) o alla settimana 28 (NB-303). Al momento della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, vi erano incertezze riguardo alla reale entità dell'effetto, dato l'elevato tasso di abbandono (circa il 50 %) e l'uso di un metodo di imputazione per la mancanza di dati che avrebbe potuto sovrastimare l'effetto del trattamento. Tuttavia, nel considerare i risultati degli endpoint primari nonché gli endpoint secondari glicemici e relativi ai lipidi nel complesso, l'efficacia è stata considerata clinicamente rilevante.

Nel programma di fase 3, naltrexone/bupropione è stato associato a transitori aumenti medi relativi della pressione arteriosa (BP) ($\sim 1\text{-}2 \text{ mmHg}$) e della frequenza cardiaca ($\sim 1,5 \text{ bpm}$) rispetto al placebo. La tachicardia è stata segnalata più comunemente con naltrexone/bupropione piuttosto che col placebo. Inoltre, l'infarto del miocardio si è verificato più frequentemente nel gruppo trattato con naltrexone/bupropione rispetto al gruppo trattato con placebo, sebbene il numero fosse molto limitato. Nella pratica clinica sono stati riportati casi di ipertensione con altri prodotti contenenti bupropione, compresi alcuni casi gravi che hanno richiesto un trattamento acuto. È stato inoltre notato che sono stati riportati casi post-immissione in commercio di crisi ipertensive durante la fase iniziale di titolazione con naltrexone/bupropione e che la crisi ipertensiva è stata identificata come reazione avversa nel 2020.

Durante la valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, era in corso uno studio sugli esiti cardiovascolari (NB-CVOT; noto anche come studio LIGHT) ed è stata presentata la prima relazione intermedia dello studio. L'obiettivo dello studio NB-CVOT era valutare l'insorgenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) in pazienti sovrappeso e obesi con fattori di rischio cardiovascolare trattati con Mysimba. L'analisi primaria della popolazione intenzionata a trattare (ITT) ha mostrato che statisticamente un numero significativamente maggiore di soggetti trattati con placebo (59 soggetti, 1,3 %) rispetto a naltrexone/bupropione (35 soggetti, 0,8 %) ha riscontrato MACE (rapporto di pericolo [HR] [IC 95 %] 0,59 [0,39-0,90]).

Sebbene questi risultati intermedi fossero rassicuranti nel breve e nel medio termine, permangono incertezze riguardo alla sicurezza CV a lungo termine, tenuto conto del tempo di esposizione limitato

nello studio (~ 30 settimane) e degli effetti di naltrexone/bupropione sulla PA. Pertanto, al fine di esaminare ulteriormente la sicurezza CV a lungo termine di naltrexone/bupropione, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha richiesto la conduzione di uno studio di fase 4 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare l'effetto di naltrexone/bupropione sulla comparsa di MACE in soggetti sovrappeso e obesi, come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio. I risultati dovevano essere presentati entro la fine di marzo 2022. Tuttavia, questo primo NB-CVOT è stato interrotto prematuramente a causa dello smascheramento pretermine.

Un secondo studio CVOT (NB-CVOT-2, denominato anche NB-4001, o CONVENE) è stato avviato, ma anche concluso prematuramente nel 2016. All'epoca, doveva essere avviata una terza CVOT (NB-CVOT-3) per soddisfare la condizione dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Sono state richieste relazioni annuali sullo stato di avanzamento, ma nel novembre 2019 lo studio NB-CVOT-3 non era ancora stato avviato.

Nel dicembre 2020, sulla base dei dati provenienti dagli Stati Uniti (USA) che dimostrano che la maggior parte (circa l'80 %) dei pazienti ha interrotto il trattamento con Mysimba prima dell'interruzione del trattamento a 4 mesi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sostenuto che lo studio CVOT, che avrebbe dovuto essere condotto negli Stati Uniti, non fosse più fattibile nel suo disegno iniziale. Pertanto, nel 2021 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto un protocollo alternativo: uno studio dei risultati sanitari, concepito come studio retrospettivo di coorte della banca dati utilizzando le cartelle cliniche elettroniche come fonte primaria di dati (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Questa progettazione dello studio non è stata approvata dal CHMP e dal suo gruppo di lavoro di consulenza scientifica (SAWP), in quanto si è ritenuto che tale studio non avrebbe fornito i dati pertinenti relativi alla sicurezza cardiovascolare a lungo termine, come richiesto al momento del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Mysimba.

Nel gennaio 2022, nel contesto dell'applicazione della variazione EMA/H/C/003687/II/0056, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto un altro protocollo alternativo per sostituire lo studio CVOT imposto, ossia una sperimentazione pragmatica di fase 4 randomizzata, controllata con placebo, destinata a registrare gli esiti CV durante l'uso reale di naltrexone/bupropione dopo la randomizzazione iniziale, al fine di valutare l'effetto di naltrexone/bupropione sulla comparsa di MACE in soggetti sovrappeso e obesi con malattia CV documentata. I risultati di questo studio non erano previsti prima del 2027. Durante la procedura di variazione, il CHMP ha sollevato una serie di preoccupazioni in merito alla progettazione dello studio di questa proposta di studio alternativa, in particolare per quanto riguarda le dimensioni del campione, i metodi statistici e le scadenze delle tappe. Il protocollo esaminato dal CHMP non è stato considerato accettabile in quanto tali preoccupazioni non sono state affrontate. Nel complesso, il CHMP, tenendo conto del parere del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), non ha ritenuto che lo studio alternativo proposto fosse sufficiente a generare solidi elementi di prova sulla sicurezza cardiovascolare a lungo termine di Mysimba. Anche le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono state considerate insufficienti per mitigare il potenziale rischio cardiovascolare per i pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine e per superare la necessità di uno studio sulla sicurezza cardiovascolare a lungo termine.

Nel luglio 2023, alla luce delle persistenti preoccupazioni in merito al potenziale rischio di sicurezza cardiovascolare a lungo termine di Mysimba e della mancanza di un adeguato piano di studio per affrontare l'incertezza relativa a tale rischio, il CHMP ha ritenuto che fosse necessario effettuare un riesame di tutti i dati disponibili su tale rischio e del suo impatto sul rapporto rischi/benefici di Mysimba nell'indicazione approvata. Il 1° settembre 2023 la Commissione europea ha avviato una procedura a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 e ha chiesto al CHMP di valutare l'impatto delle preoccupazioni di cui sopra sul rapporto rischi/benefici di Mysimba e di

formulare una raccomandazione sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Sintesi generale della valutazione scientifica

Il CHMP ha preso in considerazione i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione alla sicurezza cardiovascolare a lungo termine e all'efficacia di Mysimba nell'indicazione autorizzata, tra cui dati provenienti da studi clinici cardine, ulteriori analisi post hoc, dati provenienti dalla sperimentazione NB-CVOT-1 conclusa anticipatamente, nonché dati provenienti da studi non interventistici, letteratura e relazioni sulla sicurezza post-immissione in commercio.

Per quanto riguarda l'efficacia, nonostante le differenze di trattamento più modeste tra Mysimba e placebo osservate nell'analisi a posteriori degli studi cardine della fase 3 rispetto alle analisi iniziali, la variazione di peso rispetto al basale, nonché le analisi di risposta alle perdite ponderali $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$, sono state tutte a favore di Mysimba. I risultati indicano una riduzione statisticamente significativa del peso corporeo rispetto al placebo dopo circa un anno di trattamento. In confronto, l'effetto del trattamento alla settimana 52 nell'analisi ITT dello studio NB-CVOT-1 era leggermente inferiore rispetto ai risultati degli studi cardine di fase 3. Tuttavia, in questo studio, rispetto al placebo, la percentuale di soggetti con perdita di peso $\geq 5\%$ rispetto al basale e la percentuale di soggetti con perdita di peso $\geq 10\%$ rispetto al basale si è ridotta oltre al di là di un anno. Tuttavia, i risultati non mettono in discussione l'effetto osservato negli studi di fase 3 che hanno portato all'autorizzazione di Mysimba e le conclusioni secondo cui l'efficacia di Mysimba nella gestione del peso corporeo è limitata, ma considerata clinicamente rilevante. Al di là di un anno di trattamento con Mysimba sono disponibili dati clinici limitati. Nello studio NB-CVOT-1, le differenze medie di perdita di peso nella popolazione di PP a 52, 104 e 208 settimane erano rispettivamente di -3,66 kg (IC 95 % [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (IC 95 % [-3,82, -2,49]) e -3,03 kg (IC 95 % [-3,87, -2,19]). Tuttavia, per la popolazione ITT, utilizzando un metodo di imputazione appropriato [imputazione multipla basata su riferimento o osservazione al basale riportata (BOCF)], questi valori dovrebbero essere inferiori. Il CHMP ha inoltre osservato che i risultati dello studio NB-CVOT-1 dovrebbero essere interpretati con cautela a causa della sua conclusione anticipata. Ciò potrebbe aver influito sulla robustezza e l'affidabilità dei risultati. Inoltre, questo studio non è stato concepito per valutare l'efficacia a lungo termine della riduzione del peso corporeo come endpoint primario o secondario.

Per quanto riguarda la sicurezza, i dati aggregati esaminati degli studi di fase 3 hanno confermato i risultati in materia di sicurezza riportati nella domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio per Mysimba. In queste analisi Mysimba è stato associato a riduzioni meno pronunciate della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca rispetto al placebo. Nell'arco di un anno, le stime puntuali del rapporto di rischio (HR) per MACE nello studio NB-CVOT-1 hanno suggerito una tendenza verso una riduzione del rischio di MACE, ma l'entità di tale riduzione è diminuita nel tempo (HR 0,61, intervallo di confidenza [IC] al 95 %, [0,2-1,29], 0,62, IC al 95 %, [0,39-0,98] e 0,73, IC al 95 % [0,47-1,14]) rispettivamente a ≤ 16 settimane, 16-52 settimane e 52-104 settimane). Inoltre, le differenze osservate tra i gruppi trattati con placebo e quelli di trattamento attivo in questo studio per la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca erano minime. Tuttavia, le informazioni per i pazienti sottoposti a oltre un anno di trattamento in questo studio sono state molto scarse a causa dell'elevato numero di interruzioni del medesimo.

Ulteriori dati provenienti da studi non interventistici, dalla letteratura e dalle relazioni post-immissione in commercio non destano preoccupazione in relazione al rischio cardiovascolare. Dall'analisi dei risultati sanitari completata non sono emerse prove di un rischio di CV eccessivo e nessuna differenza statisticamente significativa nel MACE tra Mysimba e il gruppo di riferimento (lorcaserin). In un altro studio in condizioni reali, il DUS NB-451, gli eventi cardiovascolari non erano comuni nei pazienti trattati con Mysimba. Dall'esame della letteratura e dalle meta-analisi pubblicate è emerso che Mysimba non sembra aumentare in modo significativo il rischio di eventi cardiovascolari maggiori rispetto ad altri trattamenti. Inoltre, il tasso di eventi emersi dalle relazioni sulla sicurezza post-

immissione in commercio non ha sollevato preoccupazioni significative per la sicurezza cardiovascolare di Mysimba. Il CHMP ha tuttavia osservato che, sebbene rassicurante, questo tipo di dati apporta un valore limitato a causa dei suoi limiti intrinseci. Di conseguenza, non può attenuare l'incertezza relativa alla sicurezza cardiovascolare a lungo termine di Mysimba.

Pertanto, il CHMP ritiene che permanga la preoccupazione per la sicurezza cardiovascolare sollevata a causa dei risultati di variazioni sfavorevoli della pressione sanguigna e di un aumento della frequenza cardiaca al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Mysimba. Inoltre, i dati esaminati non consentono al CHMP di trarre conclusioni sulla sicurezza cardiovascolare a lungo termine di Mysimba e permangono le incertezze individuate al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Pertanto, le incertezze relative alla sicurezza cardiovascolare a lungo termine dopo un anno di trattamento devono ancora essere affrontate con dati provenienti da un CVOT, in base alla condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Al fine di soddisfare la condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio e affrontare le incertezze in relazione al rischio cardiovascolare a lungo termine, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio NB-CVOT-3 (INFORUS). Lo studio è in corso e al 31 gennaio 2025 erano stati randomizzati 2 825 pazienti. Il CHMP ha ritenuto accettabile lo studio, con alcune modifiche del protocollo, in sostituzione dello studio CVOT attualmente imposto come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio (studio di categoria 1). Nel protocollo sono state introdotte le seguenti modifiche: inclusione di un endpoint MACE ampliato come nuovo endpoint secondario (ossia MACE o qualsiasi evento di rivascolarizzazione coronarica, cerebrovascolare e periferica, o di ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca), altri endpoint aggiuntivi (morte per tutte le cause e tempo fino al decesso per tutte le cause), analisi di sensibilità per attenuare potenziali errori di classificazione degli eventi, analisi aggiuntive per affrontare i rischi concorrenti, nonché nuove analisi per rafforzare la comprensione dell'effetto del trattamento in vari scenari (ad esempio, diverse strategie di eventi intercorrenti per l'interruzione e il decesso del trattamento, censura informativa dovuta alla perdita di follow-up e diversi priori di analisi). I risultati dello studio dovrebbero essere presentati entro il 31 dicembre 2028. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe presentare relazioni annuali sullo stato di avanzamento dello studio. Ciò deve riflettersi di conseguenza nel piano di gestione dei rischi.

Si noti che, sebbene sia stato accettato l'approccio bayesiano da seguire nello studio, il CHMP ritiene che l'approccio frequentista sia di pari importanza e debba portare a conclusioni analoghe. Inoltre, le analisi di sensibilità che utilizzano priori deboli e non informativi sono essenziali per contestualizzare i risultati dello studio e dovrebbero essere fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio con i risultati dello studio. Pertanto, se non fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tali analisi e simulazioni riguardanti le caratteristiche operative frequentiste per le analisi bayesiane saranno richieste quando saranno disponibili i risultati dello studio.

È importante sottolineare che il CHMP ha evidenziato che i risultati dello studio non saranno valutati semplicemente sulla base del suo test primario di non inferiorità. L'entità e la precisione delle stime di rischio contenute nello studio saranno valutate rispetto alla totalità dei dati generati dallo studio e alla luce di tutte le evidenze disponibili sulla sicurezza cardiovascolare di Mysimba. L'incertezza residua nei risultati dello studio, relativa alla scarsa precisione dei rischi stimati, all'insufficiente follow-up o alle preoccupazioni in merito alla propensione residua, sarà presa in considerazione nella valutazione globale e potrebbe incidere negativamente sul rapporto rischi/benefici di Mysimba.

Inoltre, mentre i risultati dello studio CVOT-3 non sono disponibili e permane l'incertezza in merito al rischio cardiovascolare a lungo termine, il CHMP ha ritenuto che solo i pazienti che beneficiano di un trattamento a lungo termine debbano continuare il trattamento con Mysimba per più di 1 anno, considerandone il potenziale rischio cardiovascolare a lungo termine. Di conseguenza, il CHMP

raccomanda di interrompere il trattamento con Mysimba oltre un anno qualora i criteri di efficacia già stabiliti per il prodotto dopo 16 settimane di trattamento non siano almeno mantenuti. Nello specifico, il trattamento con Mysimba deve essere interrotto se i pazienti, dopo un anno di trattamento, non hanno mantenuto una perdita di almeno il 5 % del loro peso corporeo. Inoltre, nelle informazioni sul prodotto deve essere specificato che i rischi cardiovascolari di Mysimba se somministrato per un periodo superiore a un anno non sono stati completamente determinati. Inoltre, nel valutare annualmente la prosecuzione del trattamento, gli operatori sanitari devono monitorare l'assenza di variazioni avverse del rischio cardiovascolare dei pazienti e il mantenimento di una perdita di peso pari ad almeno il 5 % del loro peso iniziale. Tale valutazione deve essere condotta di concerto con il paziente (paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto). Grazie a queste misure, solo i pazienti che beneficiano in modo sostenibile del trattamento saranno esposti a Mysimba per più di un anno, riducendo così al minimo i potenziali rischi cardiovascolari a lungo termine per coloro che non ne beneficiano. Al fine di informare adeguatamente gli operatori sanitari in merito a tali misure e garantire un uso appropriato di Mysimba, l'esistente guida per il medico prescrittore (denominata «lista di controllo per il medico che prescrive il medicinale») deve essere aggiornata per rispecchiare questa raccomandazione. Deve essere distribuita anche una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC). Inoltre, il materiale informativo disponibile che gli operatori sanitari devono utilizzare durante la discussione del trattamento con i pazienti deve essere riportato nelle informazioni sul prodotto (paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Mysimba rimanga favorevole, fatte salve le condizioni concordate per l'autorizzazione all'immissione in commercio e tenendo conto delle modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e di altre misure di minimizzazione del rischio.

Parere del CHMP

Considerato che:

- Il CHMP ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per Mysimba.
- Il CHMP ha esaminato tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione alla sicurezza cardiovascolare a lungo termine e all'efficacia di Mysimba nell'indicazione autorizzata, tra cui dati provenienti dagli studi clinici cardine, un'ulteriore analisi post-hoc, dati provenienti dallo studio CVOT-1 interrotto precocemente, nonché dati provenienti da studi non interventistici, letteratura e relazioni sulla sicurezza post-immissione in commercio. Inoltre, il CHMP ha preso in considerazione un nuovo protocollo di studio CVOT, proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza cardiovascolare a lungo termine e soddisfare la condizione di cui all'allegato II.D dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Il CHMP ritiene che i dati disponibili rimangano insufficienti per rispondere alle preoccupazioni già individuate al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare a lungo termine.
- Sebbene permanga tale incertezza, il CHMP ritiene che il trattamento con Mysimba debba essere interrotto dopo un anno se il paziente non ha mantenuto una perdita pari ad almeno il 5 % del suo peso corporeo iniziale. Inoltre, nel valutare annualmente la continuazione del trattamento, gli operatori sanitari devono monitorare l'assenza di alterazioni avverse del rischio cardiovascolare dei pazienti e il mantenimento di una perdita di peso pari ad almeno il 5 % del loro peso iniziale. Questa valutazione deve essere condotta di concerto con il paziente.
- Infine, il CHMP ritiene che lo studio sulla sicurezza cardiovascolare (INFORMUS) in corso, secondo il suo protocollo ulteriormente modificato, sia appropriato per generare prove sulla sicurezza cardiovascolare a lungo termine di Mysimba. Se necessario, saranno richieste ulteriori analisi pertinenti non ripeschiate nel protocollo, quando saranno disponibili i risultati dello studio. Nel complesso, lo studio è considerato accettabile come sostituzione dello studio CVOT attualmente imposto come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Di conseguenza, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Mysimba è favorevole, fatte salve le condizioni concordate per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio e tenendo conto delle modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e di altre misure di minimizzazione del rischio.