

IV priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Mysimba yra pagal centralizuotą procedūrą registruotas vaistas, kurio sudėtyje yra fiksuotų dozių naltreksono ir bupropiono derinio. Tikslus apetitą slopinantis neurocheminis naltreksono ir bupropiono derinio poveikis nėra visiškai aiškus. Naltreksonas yra miu-opioidų receptorių antagonistas, o bupropionas – silpnas dopamino ir norepinefrino reabsorbcijos neuronuose inhibitorius. Šios sudedamosios dalys veikia dvi pagrindines smegenų sritis, t. y. pagumburio lankinį branduolį ir mezolimbinių dopaminerginę atpildo sistemą.

Mysimba skiriamas kaip papildomas vaistas kartu su mažesnio kaloringumo dieta ir didesniu fiziniu aktyvumu suaugusiems pacientams (≥ 18 metų), kurių pradinis kūno masės indeksas (KMI) yra:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (nutukęs), arba
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ iki $< 30 \text{ kg/m}^2$ (turintis antsvorio) esant vienai ar daugiau su svoriu susijusių gretutinių ligų (pvz., sergant 2 tipo diabetu, dislipidemija arba kontroliuojama hipertenzija).

Gydymą Mysimba reikia nutraukti po 16 savaičių, jei pacientai nepraranda bent 5 proc. savo pradinio kūno svorio. Reikia kasmet iš naujo įvertinti tolesnio gydymo poreikį.

Šio vaistinio preparato registracijos pažymėjimas suteiktas 2015 m. kovo mėn., remiantis keturių daugiacentrių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų 3 fazės nutukimo tyrimų (NB-301, NB-302, NB-303 ir NB-304) rezultatais, kuriais įrodytas naltreksono ir (arba) bupropiono pranašumas prieš placebo pagal dvi pagrindines vertinamąsias baigtis (t. y. procentinį pokytį nuo gydymo pradžios ir tiriamųjų, kurie 56-ą savaitę (NB-301, NB-302 ir NB-304) arba 28-ą savaitę (NB-303) pasiekė ≥ 5 proc. bendrą sumažėjusį kūno svorį, dalį). Vertinant paraišką gauti registracijos pažymėjimą, buvo tam tikrų neaiškumų dėl tikrojo poveikio apimties, atsižvelgiant į didelį vaisto vartojimo nutraukimo rodiklį (apie 50 proc.) ir tai, kad buvo panaudotas trūkstantį duomenų priskyrimo metodas, kuriuo remiantis gydymo poveikis galėjo būti pervertintas. Tačiau vertinant pirminių vertinamųjų baigčių, taip pat antrinių glikeminių ir su lipidais susijusių vertinamųjų baigčių rezultatus, veiksmingumas laikytas kliniškai svarbiu.

3 fazės programoje naltreksonas / bupropionas buvo susietas su trumpalaikiu santykinio kraujospūdžio ($\sim 1\text{--}2 \text{ mmHg}$) ir širdies ritmo ($\sim 1,5 \text{ tpm}$) padažnėjimu, palyginti su placebo. Vartojant naltreksoną / bupropioną, tachikardija buvo dažnesnė nei vartojant placebo. Be to, naltreksono / bupropiono grupėje miokardo infarktų pasireiškė dažniau nei placebo grupėje, nors jų skaičius buvo labai mažas. Klinikinėje praktikoje vartojant kitus preparatus, kurių sudėtyje yra bupropiono, gauta pranešimų apie hipertenzijos atvejus, įskaitant kelis sunkius atvejus, kai buvo būtinas skubus gydymas. Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad poregistraciniu laikotarpiu gauta pranešimų apie hipertenzinės krizės atvejus pradiniam titravimo etape skiriant naltreksono / bupropiono, o 2020 m. hipertenzinė krizė buvo nustatyta kaip nepageidaujama reakcija.

Vertinant paraišką gauti registracijos pažymėjimą, su širdies ir kraujagyslių sistema susijusių rezultatų tyrimas (NB-CVOT; dar vadinamas LIGHT tyrimu) vis dar buvo vykdomas ir buvo pateikta pirmoji tarpinė tyrimo ataskaita. NB-CVOT tyrimo tikslas buvo įvertinti didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (DNŠR) pasireiškimą antsvorį turintiems ir nutukusiems pacientams, kuriems nustatyti širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos veiksniai ir kurie vartojo Mysimba. Pirminė ketintos gydyti (angl. *Intent-to-treat*, ITT) populiacijos analizė parodė, kad statistškai daug daugiau placebo gydytų tiriamųjų (59 tiriamieji, t. y. 1,3 proc.), palyginti su naltreksono / bupropiono populiacija (35 tiriamieji, 0,8 proc.), patyrė didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių (DNŠR) (pavojaus santykis [HR] [95 % PI] 0,59 [0,39–0,90]).

Nors šie tarpiniai rezultatai išskleidė nerimą trumpuoju ir vidutiniu laikotarpiu, atsižvelgiant į nedidelį šio tyrimo laikotarpį (~ 30 savaičių) ir į naltreksono / bupropiono poveikį kraujospūdžiui, abejonės dėl ilgalaikio vaisto saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai išliko. Todėl, siekiant išsamiau ištirti ilgalaikį naltreksono / bupropiono saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų

komitetas (CHMP) paprašė atlikti daugiacentrį, atsitiktinių imčių, abipusiai aklą, placebo kontroliuojamą 4 fazės tyrimą, kad būtų galima įvertinti naltreksono / bupropiono poveikį didiesiems nepageidaujamiems širdies ir kraujagyslių reiškiniams (DNŠR), pasireiškiantiems antsvorio turintiems ir nutukusiems pacientams, ir nurodė jį kaip registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygą. Rezultatai turėjo būti pateikti iki 2022 m. kovo mėn. pabaigos. Tačiau pirmasis NB-CVOT tyrimas buvo nutrauktas anksčiau laiko dėl priešlaikinio iškodavimo.

Po to pradėtas antras CVOT tyrimas (NB-CVOT-2, dar vadinamas NB-4001 arba CONVENE), tačiau jis taip pat buvo nutrauktas anksčiau laiko 2016 m. Tuo metu buvo numatyta pradėti trečią CVOT (NB-CVOT-3) tyrimą, kad būtų įvykdyta registracijos pažymėjimo galiojimo sąlyga. Buvo paprašyta pateikti metines pažangos ataskaitas, tačiau 2019 m. lapkričio mėn. NB-CVOT-3 tyrimas vis dar nebuvo pradėtas.

Remdamasis Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) duomenimis, iš kurių matyti, kad dauguma (maždaug 80 proc.) pacientų nutraukė gydymą Mysimba prieš taikant sustabdymo po 4 mėnesių taisyklę, 2020 m. gruodžio mėnesį registruotojas pareiškė, kad JAV planuoto atlikti CVOT tyrimo pagal pirminį tyrimo modelį atlikti nebeįmanoma. Todėl 2021 m. registruotojas pasiūlė alternatyvų protokolą: poveikio sveikatai tyrimą, kuris buvo suplanuotas kaip retrospektyvinis duomenų bazės kohortinis tyrimas, kurio metu kaip pirminis duomenų šaltinis naudojami elektroniniai sveikatos įrašai (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). CHMP ir jo Mokslinių konsultacijų darbo grupė nepritarė šiam tyrimo modeliui, nes buvo nuspręsta, kad šis tyrimas nesuteiks atitinkamų duomenų, susijusių su ilgalaikiu širdies ir kraujagyslių sistemos saugumu, kurių reikalauja suteikiant Mysimba registracijos pažymėjimą.

2022 m. sausio mėn., atsižvelgdamas į paraišką dėl registracijos pažymėjimo sąlygų keitimo EMA/H/C/003687/II/0056, registruotojas pasiūlė kitą alternatyvų protokolą, kuriuo būtų pakeistas suplanuotas privalomas CVOT tyrimas: atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas, dvigubai koduotas 4 fazės pragmatinis tyrimas, kuriuo numatyta užfiksuoti širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių atvejus realiai vartojant naltreksoną / bupropioną po pirminės randomizacijos, siekiant įvertinti naltreksono / bupropiono poveikį DNŠR pasireiškimui antsvorį turintiems ir nutukusiems tiriamiesiems, sergantiems dokumentais patvirtinta širdies ir kraujagyslių sistemos liga. Šio tyrimo rezultatų buvo tikimasi ne anksčiau nei 2027 m. Registracijos sąlygų keitimo procedūros metu CHMP išreiškė keletą abejonių dėl šio pasiūlyto alternatyvaus tyrimo modelio, visų pirma dėl imties dydžio, statistinių metodų ir numatytų etapų. Peržiūrėjęs protokolą, CHMP jo nelaikė priimtiniu, nes minėti susirūpinimą keliantys klausimai nebuvo išspręsti. Apskritai CHMP, atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) nuomonę, laikėsi nuomonės, kad pasiūlyto alternatyvaus tyrimo nepakanka, kad būtų galima surinkti patikimų ilgalaikio Mysimba saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai įrodymų. Registruotojo pasiūlytos papildomos rizikos mažinimo priemonės taip pat laikytos nepakankamomis siekiant sumažinti galimą ŠKS riziką pacientams, kuriems taikomas ilgalaikis gydymas, ir nepašalina poreikio atlikti ilgalaikio ŠKS saugumo tyrimą.

2023 m. liepos mėn., atsižvelgdamas į išlikusį susirūpinimą dėl galimos ilgalaikės širdies ir kraujagyslių sistemai Mysimba keliamos rizikos ir į tai, kad nėra tinkamo tyrimo plano, kuriuo remiantis būtų galima išsklaidyti abejones dėl šios rizikos, CHMP laikėsi nuomonės, kad reikia peržiūrėti visus turimus duomenis apie šią riziką ir jos poveikį pagal patvirtintą indikaciją vartojamo Mysimba naudos ir rizikos santykiui. 2023 m. rugsėjo 1 d. EK pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį Mysimba naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti registracijos pažymėjimo, sustabdyti jo galiojimo, pakeisti jo sąlygų, ar palikti jį galioti.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

CHMP apsvarstė registruotojo pateiktus duomenis, susijusius su ilgalaikiu pagal įregistruotą indikaciją vartojamo Mysimba saugumu širdies ir kraujagyslių sistemai ir veiksmingumu. Duomenys apėmė

pagrindinių klinikinių tyrimų duomenis, papildomą *post hoc* analizę, anksčiau nutraukto tyrimo NB-CVOT-1 duomenis, taip pat neintervencinių tyrimų duomenis, literatūrą ir poregistraciniu laikotarpiu gautus saugumo pranešimus.

Kalbant apie Mysimba veiksmingumą, nepaisant to, kad atlikus pagrindinių 3 fazės tyrimų *post hoc* analizę, nustatyta, kad gydymo Mysimba ir placebo skirtumai yra kuklesni, palyginti su pirminėmis analizėmis, visi šie gydymo rezultatų skirtumai, kaip antai svorio pokytis nuo gydymo pradžios ir ≥ 5 proc. bei ≥ 10 proc. svorio sumažėjimo analizės, buvo palankūs Mysimba. Rezultatai parodė, kad po maždaug vieno gydymo metų kūno masė, palyginti su gydymu placebo, sumažėjo statistiškai reikšmingai. NB-CVOT-1 tyrimo ITT analizėje 52-ą savaitę nustatytas gydymo poveikis buvo šiek tiek mažesnis, palyginti su pagrindinių 3 fazės tyrimų rezultatais. Tačiau šiame tyrime, palyginti su placebo, tiriamųjų, kurių svoris, palyginti su pradiniu, sumažėjo ≥ 5 proc., ir tiriamųjų, kurių svoris, palyginti su pradiniu, sumažėjo ≥ 10 proc, dalis po vienerių metų mažėjo. Vis dėlto rezultatai nekelia abejonių dėl poveikio, pastebėto 3 fazės tyrimuose, po kurio buvo suteiktas Mysimba registracijos pažymėjimas, ir išvadų, kad Mysimba veiksmingumas valdant svorį yra ribotas, tačiau laikomas kliniškai svarbiu. Gydymo Mysimba ilgiau nei vienerius metus klinikinių duomenų yra nedaug. Atliekant NB-CVOT-1 tyrimą vidutinis svorio sumažėjimas protokole apibrėžtoje populiacijoje 52-ą, 104-ą ir 208-ą savaitę buvo atitinkamai -3,66 kg (95 % PI [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (95 % PI [-3,82; -2,49]) ir -3,03 kg (95 % PI [-3,87; -2,19]). Tačiau manoma, kad ITT populiacijoje, taikant atitinkamą trūkstančių duomenų priskyrimo metodą (nuorodomis grindžiamą daugybinio priskyrimo arba pirminio stebėjimo duomenų perkėlimo (BOCF) metodą), šios vertės turėtų būti mažesnės. CHMP taip pat pažymėjo, kad NB-CVOT-1 tyrimo rezultatus reikėtų aiškinti atsargiai, nes jis buvo nutrauktas anksčiau laiko. Tai galėjo turėti įtakos išvadų pagrįstumui ir patikimumui. Be to, šio tyrimo tikslas nebuvo įvertinti ilgalaikį veiksmingumą mažinant kūno svorį kaip pirminę arba antrinę vertinamąją baigtį.

Kalbant apie saugumą, peržiūrėti 3 fazės tyrimų bendri duomenys patvirtino saugumo rezultatus, apie kuriuos pranešta pirminėje Mysimba paraiškoje registracijos pažymėjimui gauti. Šiose analizėse nustatyta, kad, palyginti su placebo, vartojant Mysimba, kraujospūdis ir širdies plakimo dažnis sumažėjo ne taip smarkiai. Per vienerius metus NB-CVOT-1 tyrime širdies plakimo dažnio įverčiai, susiję su pagrindiniais nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniais, rodė rizikos mažėjimo tendenciją, tačiau šis mažėjimas laikui bėgant silpnėjo (HR 0,61, 95 proc. pasiklovimo intervalas [PI], [0,2-1,29], 0,62, 95 proc. PI, [0,39-0,98] ir 0,73; 95 proc. PI [0,47-1,14]) atitinkamai po ≤ 16 savaičių, 16-52 savaičių ir 52-104 savaičių). Be to, atliekant šį tyrimą, placebo ir aktyvaus gydymo grupių skirtumai pagal kraujospūdį ir širdies plakimo dažnį buvo minimalūs. Tačiau šiame tyrime informacijos apie pacientus, kurie buvo gydomi ilgiau nei 1 metus, buvo labai mažai dėl didelio nutraukto gydymo atvejų skaičiaus.

Papildomi neintervencinių tyrimų, literatūros ir poregistraciniu laikotarpiu gautų pranešimų duomenys nekelia susirūpinimo dėl širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizikos. Atlikus poveikio sveikatai analizę, nenustatyta jokių papildomos širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų rizikos įrodymų ir nenustatyta statistiškai reikšmingų DNŠR skirtumų tarp Mysimba ir lyginamosios grupės vaistų (lorkaserino). Kitame realiame pasaulyje atliktame tyrime DUS NB-451 Mysimba vartojusiems pacientams širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai nepasireiškė. Remiantis literatūros peržiūra ir paskelbta metaanalize, atrodo, kad, palyginti su kitais vaistais, vartojant Mysimba, sunkių širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų rizika labai nepadidėja. Be to, remiantis poregistraciniu laikotarpiu gautais saugumo pranešimais apie nepageidaujamus reiškinius nustatytų reiškinų skaičius nesukėlė reikšmingo susirūpinimo dėl Mysimba saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai. Vis dėlto CHMP pažymėjo, kad nors šio tipo duomenys yra įtikinami, jų vertė dėl jiems būdingų trūkumų yra ribota. Dėl šios priežasties jie negali sumažinti abejonių, susijusių su ilgalaikiu Mysimba saugumu širdies ir kraujagyslių sistemai.

Taigi, CHMP laikosi nuomonės, kad susirūpinimas dėl saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai, kuris buvo iškeltas dėl nepalankių kraujospūdžio pokyčių ir padidėjusio širdies ritmo sutrikimų Mysimba

registracijos pažymėjimo išdavimo metu, tebėra aktualus. Be to, peržiūrėti duomenys neleidžia CHMP padaryti išvados dėl ilgalaikio Mysimba saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai ir abejonė, iškilusi vaisto registracijos pažymėjimo išdavimo metu, išlieka. Todėl neaiškumus, susijusius su ilgalaikiu saugumu širdies ir kraujagyslių sistemai po ilgesnio kaip 1 metų gydymo, vis tiek reikia pašalinti remiantis CVOT pateiktais duomenimis, kaip reikalaujama pagal registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygas.

Siekdamas įvykdyti registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygą ir pašalinti neaiškumus, susijusius su ilgalaikio širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizika, registruotojas turėtų pateikti tyrimo NB-CVOT-3 (INFORMUS) rezultatus. Tyrimas šiuo metu tebevykdomas ir 2025 m. sausio 31 d. atsitiktinės atrankos būdu į tyrimą buvo įtraukti 2 825 pacientai. CHMP nusprendė, kad, pakeitus CVOT tyrimą, kuris šiuo metu nustatytas kaip registracijos pažymėjimo galiojimo sąlyga (1 kategorijos tyrimas), šis tyrimas yra priimtinas (su kai kuriais protokolo pakeitimais). Į protokolą buvo įtraukti šie pakeitimai: išplėsta DNŠR vertinamoji baigtis buvo įtraukta kaip nauja antrinė vertinamoji baigtis (t. y. DNŠR arba bet kokios vainikinių arterijų, galvos smegenų kraujagyslių ir periferinės revaskuliarizacijos reiškiniai, arba hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo), kitos papildomos vertinamosios baigtys (mirtis dėl bet kokios priežasties ir laikas iki mirties dėl bet kokios priežasties), jautrumo analizės, kuriomis siekiama sumažinti galimą neteisingą reiškinų klasifikavimą, papildoma analizė, kuria siekiama pašalinti kitą riziką, taip pat naujos analizės, kuriomis siekiama geriau suprasti gydymo poveikį pagal įvairius scenarijus (pvz., skirtingas įsiterpiančiųjų reiškinų gydymo nutraukimui strategijas ir mirties atvejus, informatyvų cenzūravimą dėl stebėsenos nevykdymo ir skirtingus analizės rezultatus). Tyrimo rezultatai turėtų būti pateikti iki 2028 m. gruodžio 31 d. Be to, registruotojas turėtų pateikti metines tyrimo pažangos ataskaitas. Į tai reikia atitinkamai atsižvelgti rizikos valdymo plane.

Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad nors Bajeso metodas, kurio buvo laikomasi atliekant tyrimą, buvo pripažintas priimtinu, CHMP laikosi nuomonės, kad dažninis metodas yra vienodai svarbus ir jį taikant turėtų būti padarytos panašios išvados. Be to, siekiant atsižvelgti į tyrimo rezultatus, būtina atlikti ankstesnių silpnų ir neinformatyvių tyrimų įrašų jautrumo analizės, kurias registracijos pažymėjimo turėtojas turėtų pateikti kartu su tyrimo rezultatais. Todėl, jei registracijos pažymėjimo turėtojas šių analizių nepateiks, šių analizių ir modeliavimų, susijusių su dažninėmis Bajeso analizės veikimo charakteristikomis, bus prašoma, kai bus gauti tyrimo rezultatai.

Svarbu tai, kad CHMP pabrėžė, jog tyrimo rezultatai nebus vertinami tik remiantis pirminiu panašaus poveikio nustatymo tyrimu. Tyrime pateiktų rizikos įverčių dydis ir tikslumas bus vertinami pagal visus tyrimo metu gautus duomenis ir atsižvelgiant į visus turimus Mysimba saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai įrodymus. Atliekant bendrą vertinimą bus atsižvelgta į likusias abejones dėl tyrimo rezultatų, susijusias su nepakankamu apskaičiuotos rizikos tikslumu, nepakankamais tolesniais veiksmiais arba susirūpinimu dėl likusio šališkumo, ir tai gali turėti neigiamos įtakos Mysimba naudos ir rizikos santykiui.

Be to, nors tyrimo CVOT-3 rezultatų nėra ir neaiškumas dėl ilgalaikės širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinų rizikos išlieka, CHMP laikosi nuomonės, kad, atsižvelgiant į galimą ilgalaikę Mysimba širdies ir kraujagyslių sistemai keliamą riziką, gydymą reikėtų tęsti ilgiau kaip 1 metus tik tiems pacientams, kuriems veiksmingas ilgalaikis gydymas šiuo vaistu. Dėl šios priežasties CHMP rekomenduoja nutraukti gydymą Mysimba po 1 metų, jeigu yra išsaugoti bent jau vaistinio preparato veiksmingumo sėkmės kriterijai, kurie buvo nustatyti po 16 gydymo savaičių. Tai reiškia, kad gydymą Mysimba reikėtų nutraukti, jei po vieno gydymo metų pacientai nepraranda bent 5 proc. savo kūno svorio. Be to, preparato informaciniuose dokumentuose turėtų būti nurodyta, kad Mysimba širdies ir kraujagyslių sistemai keliami rizika, kai jis vartojamas ilgiau nei vienerius metus, nėra išsamiai nustatyta. Kasmet vertindami, ar tęsti gydymą, sveikatos priežiūros specialistai turėtų stebėti, ar neįvyko nepageidaujamų pacientų širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos pokyčių ir ar pavyko išlaikyti bent 5 proc. kūno svorio sumažėjimą nuo pradinio svorio. Šį vertinimą reikėtų atlikti diskutuojant su pacientu (preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrius). Taikant šias priemones,

daugiau kaip metus Mysimba bus skiriamas tik tiems pacientams, kuriems gydymas šiuo vaistu yra pastoviai naudingas, ir taip bus kuo labiau sumažinta galima ilgalaikė širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų rizika tiems, kuriems gydymas šiuo vaistu nėra naudingas. Siekiant tinkamai informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie šias priemones ir užtikrinti tinkamą Mysimba vartojimą, esamą vaistą išrašančio gydytojo vadovą (vadinamąjį kontrolinį sąrašą vaistus skiriantiems gydytojams) reikėtų atnaujinti, kad būtų atsižvelgta į šią rekomendaciją. Taip pat turi būti išplatintas tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams (DHPC). Be to, preparato informaciniuose dokumentuose (preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyriuje) turi būti pateikta sveikatos priežiūros specialistams skirta šviečiamoji medžiaga, kuria jie turi naudotis aptardami gydymą su pacientais.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, Komitetas mano, kad Mysimba naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, jei laikomasi sutartų registracijos pažymėjimo sąlygų ir atsižvelgiama į sutartus preparato informacinių dokumentų pakeitimus ir kitas rizikos mažinimo priemones.

CHMP nuomonė

Kadangi

- CHMP apsvartė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Mysimba;

CHMP peržiūrėjo visus turimus duomenis, kuriuos pateikė registruotojas, susijusius su ilgalaikiu Mysimba saugumu širdies ir kraujagyslių sistemai ir jo veiksmingumu, kai vaistas vartojamas pagal patvirtintą indikaciją. Jie apėmė pagrindinių klinikinių tyrimų duomenis, papildomą *post hoc* analizę, anksčiau nutraukto CVOT-1 tyrimo duomenis, taip pat neintervencinių tyrimų duomenis, literatūrą ir poregistraciniu laikotarpiu gautus saugumo pranešimus. Be to, CHMP apsvartė naują CVOT tyrimo protokolą, kurį registruotojas pasiūlė siekdamas išsamiau ištirti ilgalaikį saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai ir įvykdyti registracijos pažymėjimo galiojimo II priedo D dalies sąlygą.

- CHMP laikosi nuomonės, kad turimų duomenų nepakanka, siekiant išspręsti registracijos pažymėjimo išdavimo metu jau nustatytą susirūpinimą keliantį klausimą dėl ilgalaikio saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai.
- Nors šis neaiškumas išlieka, CHMP mano, kad gydymą Mysimba reikėtų nutraukti po vieno mėn., jei pacientas neprarado bent 5 proc. savo pradinio kūno svorio. Be to, kasmet vertindami gydymo tęstinumą, sveikatos priežiūros specialistai turėtų stebėti, ar nėra nepageidaujamo pacientų širdies ir kraujagyslių rizikos pokyčio ir ar išlaikomas svorio sumažėjimas, sudarantis bent 5 proc. jų pradinio svorio. Šis vertinimas turėtų būti atliekamas diskutuojant su pacientu.
- Galiausiai, CHMP laikosi nuomonės, kad šiuo metu atliekamas saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimas (INFORMUS), kaip numatyta jo paskesniame iš dalies pakeistame protokole, yra tinkamas, kad būtų galima surinkti duomenų apie ilgalaikį Mysimba saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai. Prireikus, kai bus gauti tyrimo rezultatai, bus paprašyta atlikti papildomas atitinkamas analizes, neįtrauktas į protokolą. Apskritai šis tyrimas laikomas priimtiniu vietoj CVOT tyrimo, kuris šiuo metu nustatytas kaip registracijos pažymėjimo galiojimo sąlyga.

Todėl Komitetas padarė išvadą, kad Mysimba naudos ir rizikos santykis yra palankus, jei laikomasi sutartų registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygų ir atsižvelgiama į sutartus preparato informacinių dokumentų pakeitimus ir kitas rizikos mažinimo priemones.