

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Mysimba ir centralizēti reģistrētas zāles, kas satur naltreksona un bupropiona fiksētas devas kombināciju. Naltreksona un bupropiona precīzs apetīti nomācošais neiroķīmiskais efekts nav pilnībā izprasts. Naltreksons ir μ opioīdu receptoru agonists, un bupropions ir vājš neironu dopamīna un norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitors. Šie komponenti ietekmē divas galvenās smadzeņu zonas, proti, hipotalāma arkveida kodolu un dopamīnerģisko mezolimbisko atlīdzības sistēmu.

Mysimba ir indicētas kā mazkaloriju uztura un palielinātas fiziskās aktivitātes papildlīdzeklis svara kontrolei pieaugušiem pacientiem (≥ 18 gadi), kuriem sākotnējais ķermeņa masas indekss (KMI) ir:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (aptaukošanās) vai
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ līdz $< 30 \text{ kg/m}^2$ (liekais svars), ja turklāt ir viena vai vairākas ar svaru saistītas blakusslimības (piemēram, 2. tipa diabēts, dislipidēmija vai kontrolēta hipertensija)

Ārstēšana ar *Mysimba* jāpārtrauc pēc 16 nedēļām, ja pacienti nav zaudējuši vismaz 5 % no sākotnējā ķermeņa svara. Katru gadu atkārtoti jāizvērtē nepieciešamība turpināt ārstēšanu.

Zālēm 2015. gada martā tika piešķirta reģistrācijas apliecība, pamatojoties uz četru daudzcentru, dubultmaskētu, placebo kontrolētu aptaukošanās 3. fāzes pētījumu (NB-301, NB-302, NB-303 un NB-304) rezultātiem, kas liecināja par naltreksona/bupropiona pārākumu pār placebo attiecībā uz diviem papildu primārajiem mērķa kritērijiem (t. i., procentuālām izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo ķermeņa svaru un to pētāmo personu īpatsvaru, kurām kopējais ķermeņa svara samazinājums bija $\geq 5 \%$), ko mērīja 56. nedēļā (NB-301, NB-302 un NB-304) vai 28. nedēļā (NB-303). Reģistrācijas apliecības pieteikuma (MAA) izvērtēšanas laikā bija neskaidrības par rezultāta patieso iznākumu, ņemot vērā augsto atkritušo lietotāju rādītāju (aptuveni 50 %) un cēlonības metodes izmantošanu attiecībā uz trūkstošajiem datiem, kuros varētu būt pārvērtēta ārstēšanas ietekme. Tomēr, aplūkojot primāro mērķparametru rezultātus, kā arī sekundāro glikēmisko un ar lipīdiem saistīto mērķparametru rezultātus kopumā, efektivitāte tika uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

3. fāzes programmā naltreksona/bupropiona lietošana bija saistīta ar īslaicīgu relatīvu vidējā asinsspiediena pieaugumu ($\sim 1\text{--}2 \text{ mmHg}$) un sirdsdarbības ātruma palielināšanos ($\sim 1,5$ sitieni/minūtē), salīdzinot ar placebo. Lietojot naltreksonu/bupropionu, par tahikardiju tika ziņots biežāk nekā lietojot placebo. Turklāt miokarda infarkts naltreksona/bupropiona grupā tika novērots biežāk nekā placebo grupā, lai gan rādītājs bija ļoti zems. Klīniskajā praksē ir ziņots par hipertensijas gadījumiem saistībā ar citām bupropionu saturošām zālēm, tostarp dažiem smagiem gadījumiem, kad bija nepieciešama akūta ārstēšana. Turklāt tika norādīts, ka titrēšanas sākotnējā posmā ar naltreksonu/bupropionu tika ziņots par hipertensīvās krīzes gadījumiem pēc zāļu laišanas tirgū, un hipertensīvā krīze tika identificēta kā nevēlama blakusparādība 2020. gadā.

MAA izvērtēšanas laikā norisinājās kardiovaskulārā iznākuma pētījums (NB-CVOT; saukts arī par *LIGHT* pētījumu), un tika iesniegts pirmais pētījuma starpposma ziņojums. NB-CVOT pētījuma mērķis bija novērtēt nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāro notikumu (NNKN) biežumu pacientiem ar lieko svaru un aptaukošanos, kuriem ir kardiovaskulārā riska faktors un kuri saņem *Mysimba*. Nolūka ārstēt (ITT) populācijas primārā analīze liecināja, ka statistiski nozīmīgi lielākam skaitam pacientu, kurus ārstēja ar placebo (59 pacienti, 1,3 %), salīdzinot ar tiem, kurus ārstēja ar naltreksonu/bupropionu (35 pacienti, 0,8 %), bija NNKN (riskas attiecība [RA] [95 % TI] 0,59 [0,39-0,90]).

Lai gan šie starpposma rezultāti bija pārliecinoši īstermiņā un vidējā termiņā, nenoteiktība saglabājās attiecībā uz ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu, ņemot vērā ierobežoto iedarbības laiku pētījumā (~ 30 nedēļas) un naltreksona/bupropiona ietekmi uz asinsspiedienu. Tādēļ, lai sīkāk pētītu naltreksona/bupropiona drošumu ilgtermiņā, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) pieprasīja veikt daudzcentru, randomizētu, dubultmaskētu, placebo kontrolētu 4. fāzes pētījumu, lai novērtētu naltreksona/bupropiona ietekmi uz NNKN biežumu pacientiem ar lieko svaru un aptaukošanos, un komiteja iepriekš minēto noteica kā reģistrācijas apliecības saņemšanas nosacījumu. Rezultātus bija

paredzēts iesniegt līdz 2022. gada marta beigām. Tomēr šis pirmais *NB-CVOT* pētījums tika pārtraukts pirms laika priekšlaicīgas atmaskēšanas dēļ.

Otrais *CVOT* pētījums (*NB-CVOT-2*, saukts arī par NB-4001 jeb *CONVENE*) tika uzsākts, bet arī pirms laika izbeigts 2016. gadā. Tajā laikā bija jāuzsāk trešais *CVOT* (*NB-CVOT-3*), lai izpildītu reģistrācijas apliecības nosacījumu. Tika pieprasīti gada progresa ziņojumi, bet 2019. gada novembrī *NB-CVOT-3* pētījums joprojām nebija uzsākts.

2020. gada decembrī, pamatojoties uz Amerikas Savienoto Valstu (ASV) datiem, kas liecina, ka lielākā daļa (aptuveni 80 %) pacientu pārtrauca ārstēšanu ar *Mysimba* četrus mēnešus pirms apturēšanas noteikuma, reģistrācijas apliecības īpašnieks (*MAH*) apgalvoja, ka *CVOT* pētījums, ko bija plānots veikt ASV, tā sākotnējā formā vairs nebija iespējams. Tāpēc 2021. gadā reģistrācijas apliecības īpašnieks (*MAH*) ierosināja alternatīvu protokolu — veselības rezultātu pētījumu, kas izstrādāts kā retrospektīvs datubāzes kohortas pētījums, par primāro datu avotu izmantojot e-veselības pacienta kartes (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). *CHMP* un tās Zinātnisko konsultāciju darba grupa (*SAWP*) neapstiprināja pētījuma plānu, jo tika uzskatīts, ka šis pētījums nesniegs būtiskus datus par ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu, kā tas bija nepieciešams, kad tika piešķirta *Mysimba* reģistrācijas apliecība.

2022. gada janvārī variācijas pieteikuma EMA/H/C/003687/II/0056 kontekstā RAĪ ierosināja citu alternatīvu protokolu, lai aizstātu plānoto piemēroto *CVOT* pētījumu: randomizēts, ar placebo kontrolēts, dubulmaskēts 4. fāzes pragmatiskais pētījums, kas paredzēts kardiovaskulāro rezultātu apkopošanai naltreksona/bupropiona faktiskās lietošanas laikā pēc sākotnējās randomizācijas, lai novērtētu naltreksona/bupropiona ietekmi uz NNKN biežumu pacientiem ar lieko svaru un aptaukošanos un dokumentētu kardiovaskulāro slimību. Šā pētījuma rezultāti nav sagaidāmi pirms 2027. gada. Izmaiņu procedūras laikā *CHMP* puda bažas par šā alternatīvā pētījuma priekšlikuma pētījuma formu, jo īpaši attiecībā uz parauga lielumu, statistikas metodēm un starpposma termiņiem. *CHMP* pārskatītais protokols netika uzskatīts par pieņemamu, jo šīs bažas netika kļiedētas. Kopumā *CHMP*, ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*PRAC*) viedokli, neuzskatīja ierosināto alternatīvo pētījumu par pietiekamu, lai iegūtu pārliecinošus pierādījumus par *Mysimba* ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu. Tika arī uzskatīts, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinātie papildu riska mazināšanas pasākumi nav pietiekami, lai mazinātu potenciālo kardiovaskulāro risku pacientiem, kuri saņem ilgtermiņa ārstēšanu, un lai novērstu nepieciešamību veikt pētījumu par ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu.

2023. gada jūlijā, ņemot vērā joprojām pastāvošās bažas par iespējamo *Mysimba* ilgtermiņa kardiovaskulārā drošuma risku un atbilstoša pētījuma plāna trūkumu, lai kļiedētu neskaidrību par šo risku, *CHMP* uzskatīja, ka ir jāveic visu pieejamo datu pārskatīšana par šo risku un tā ietekmi uz *Mysimba* ieguvumu un riska attiecību komitejas apstiprinātajai indikācijai. 2023. gada 1. septembrī EK uzsāka procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu un lūdza *CHMP* novērtēt iepriekš pausto bažu ietekmi uz *Mysimba* ieguvumu un riska attiecību un sniegt ieteikumu par to, vai tirdzniecības atļauja ir jā saglabā, jāgroza, jāaptur vai jāatsauc.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

CHMP ņēma vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus par *Mysimba* ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu un iedarbīgumu apstiprināto indikāciju gadījumā. Tostarp bija dati no galvenajiem klīniskajiem pētījumiem, papildu *post hoc* analīzes, dati no agrīni pārtrauktā *NB-CVOT-1* pētījuma, kā arī dati no beziejaucšanās pētījumiem, literatūras un pēcreģistrācijas drošuma ziņojumiem.

Attiecībā uz efektivitāti, neraugoties uz nelielām ārstēšanas atšķirībām starp *Mysimba* un placebo, kas tika novērotas sākotnējā 3. fāzes pētījumu *post hoc* analīzē salīdzinājumā ar sākotnējo analīžu rezultātiem, visas svara izmaiņas no sākotnējā līmeņa, kā arī $\geq 5\%$ un $\geq 10\%$ svara samazināšanās analīzes liecināja par labu *Mysimba*. Rezultāti liecināja par statistiski nozīmīgu ķermeņa masas samazinājumu salīdzinājumā ar placebo pēc aptuveni viena gada ārstēšanas. Salīdzinājumam, *NB-*

CVOT-1 pētījuma ITT analīzē ārstēšanas efekts 52. nedēļā bija nedaudz sliktāks, salīdzinot ar 3. fāzes sākotnējo pētījumu rezultātiem. Tomēr šajā pētījumā, salīdzinot ar placebo, to pētāmo personu īpatsvars, kurām svārs samazinājās no bāzlīnijas par $\geq 5\%$, un to pētāmo personu īpatsvars, kurām no bāzlīnijas svārs samazinājās par $\geq 10\%$, kritās zem viena gada. Tomēr rezultāti neapšaubā ietekmi, kas novērota 3. fāzes pētījumos, kuru rezultātā tika apstiprinātas *Mysimba*, un neapšaubā secinājumus, ka *Mysimba* efektivitāte svāra kontrolē lai arī ir ierobežota, tomēr ir uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Pēc viena gada ilgas ārstēšanas ar *Mysimba* ir pieejami ierobežoti klīniskie dati. *NB-CVOT-1* pētījumā svāra zuduma vidējās atšķirības PP populācijā pēc 52, 104 un 208 nedēļām bija attiecīgi -3,66 kg (95 % TI [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (95 % TI [-3,82, -2,49]) un -3,03 kg (95 % TI [-3,87, -2,19]). Tomēr attiecībā uz ITT populāciju, izmantojot atbilstošu cēlonības metodi (uz atsauci balstīta vairākkārtēja cēloņsakarības vai pārnestā sākotnējā novērošana (BOCF)), paredzams, ka šīs vērtības būs zemākas. *CHMP* arī norādīja, ka *NB-CVOT-1* pētījuma rezultāti jāinterpretē piesardzīgi, jo pētījums ir priekšlaicīgi pārtraukts. Tas, iespējams, ir ietekmējis konstatējumu pamatotību un ticamību. Turklāt šis pētījums nebija paredzēts, lai novērtētu ilgtermiņa efektivitāti attiecībā uz ķermeņa svāra samazināšanos kā primāro vai sekundāro mērķa kritēriju.

Attiecībā uz drošumu pārskatītie apkopotie 3. fāzes pētījumu dati apstiprināja drošuma rezultātus, par kuriem ziņots sākotnējā *Mysimba* reģistrācijas apliecības pieteikumā. Šajās analīzēs *Mysimba* bija saistīta ar mazāk izteiktu BP un sirdsdarbības ātruma samazināšanos salīdzinājumā ar placebo. Viena gada laikā *NB-CVOT-1* pētījumā RA punktu aplēses par NNKN liecina par tendenci samazināt NNKN risku, bet šī samazinājuma apmērs laika gaitā samazinājās (HR 0,61, 95 % ticamības intervāls [TI], [0,2–1,29], 0,62, 95 % TI, [0,39–0,98] un 0,73, 95 % TI [0,47–1,14]) attiecīgi ≤ 16 nedēļās, 16–52 nedēļās un 52–104 nedēļās). Turklāt šajā pētījumā konstatētās atšķirības starp placebo un aktīvās terapijas grupām attiecībā uz asinsspiediena un sirdsdarbības ātrumu bija minimālas. Tomēr informācija pacientiem, kuri ārstējas ilgāk par vienu gadu, šajā pētījumā bija ļoti ierobežota, jo ārstēšana tika pārtraukta ļoti bieži.

Papildu dati no beziejaucšanās pētījumiem, zinātniskajām publikācijām un pēcreģistrācijas ziņojumiem nerada bažas par kardiovaskulāro risku. Pabeigtajā veselības rezultātu analīzē netika konstatēti pierādījumi par pārmērīgu kardiovaskulāro risku un statistiski nozīmīgas NNKN atšķirības starp *Mysimba* un salīdzinājuma grupu (lorkarīnu). Citā reālā pētījumā DUS NB-451 pacientiem, kuri saņēma *Mysimba*, kardiovaskulāri notikumi nebija bieži sastopami. Pamatojoties uz literatūras pārskatu un publicēto metaanalīzi, šķiet, ka *Mysimba* būtiski nepalielina lielu kardiovaskulāro notikumu risku salīdzinājumā ar citiem ārstēšanas veidiem. Turklāt blakusparādību biežums, kas apkopots pēcreģistrācijas drošuma ziņojumos, neradīja nozīmīgas bažas par *Mysimba* kardiovaskulāro drošumu. Tomēr *CHMP* norādīja, ka, lai gan šāda veida dati ir pārliecinoši, to vērtība ir ierobežota tiem piemītošo ierobežojumu dēļ. Līdz ar to nemazinās nenoteiktība, kas saistīta ar *Mysimba* ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu.

Tāpēc *CHMP* uzskata, ka bažas par kardiovaskulāro drošumu, kas radās, jo *Mysimba* reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā tika konstatētas nelabvēlīgas asinsspiediena izmaiņas un palielināts sirdsdarbības ātrums, paliek spēkā. Turklāt pārskatītie dati neļauj *CHMP* izdarīt secinājumus par *Mysimba* ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu, un reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā konstatētā nenoteiktība saglabājas. Tāpēc neskaidrības par ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu pēc viena gada ārstēšanas joprojām ir jārisina, izmantojot *CVOT* datus saskaņā ar reģistrācijas apliecības nosacījumu.

Lai atbilstu reģistrācijas apliecības nosacījumam un novērstu neskaidrības attiecībā uz kardiovaskulāro risku ilgtermiņā, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz *NB-CVOT-3* (INFORMUS) pētījuma rezultāti. Pētījums turpinās, un 2025. gada 31. janvārī tika randomizēti 2825 pacienti. *CHMP* uzskatīja, ka pētījums ir pieņemams ar dažiem protokola grozījumiem, jo tas aizstāj *CVOT* pētījumu, kas pašlaik ir noteikts kā reģistrācijas apliecības nosacījums (1. kategorijas pētījums). Protokolā tika ieviesti šādi grozījumi: paplašināta NNKN mērķparametra iekļaušana kā jauns sekundārais mērķparametrs (t. i., NNKN vai jebkādi koronārās, cerebrovaskulārās un perifērās revaskularizācijas notikumi vai hospitalizācija sirds mazspējas dēļ), citi papildu mērķparametri (nāve visu cēloņu dēļ un laiks līdz

nāvei visu cēloņu dēļ), jutīguma analīzes, lai mazinātu iespējamo notikumu nepareizu klasifikāciju, papildu analīze, lai risinātu konkurējošos riskus, kā arī jaunas analīzes, lai stiprinātu izpratni par ārstēšanas ietekmi dažādos scenārijos (piemēram, dažādas papildu stratēģijas ārstēšanas pārtraukšanas vai nāves gadījumā, informatīvā cenzēšana turpmākas analīzes neesamības gadījumā un dažādu analīzes prioritāšu dēļ). Pētījuma rezultāti ir jāiesniedz līdz 2028. gada 31. decembrim. Turklāt reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāiesniedz ikgadēji ziņojumi par pētījuma progresu. Tas ir attiecīgi jāatspoguļo RPP.

Jāatzīmē, ka, lai gan pētījumā izmantotā Beijesa pieeja tika pieņemta, *CHMP* uzskata, ka biežuma noteikšanas pieeja ir vienlīdz svarīga, un tai vajadzētu novest pie līdzīgiem secinājumiem. Turklāt jutīguma analīzes, kurās izmanto vājus un neinformatīvus priekšrakstus, ir būtiskas, lai kontekstualizētu pētījuma rezultātus, un reģistrācijas apliecības īpašniekam tās jāiesniedz kopā ar pētījuma rezultātiem. Tādēļ, ja reģistrācijas apliecības īpašnieks tās nav iesniedzis, šīs analīzes un simulācijas attiecībā uz Beijesa analīžu biežuma raksturlielumiem tiks pieprasītas, kad būs pieejami pētījuma rezultāti.

Svarīgi ir tas, ka *CHMP* uzsvēra, ka pētījuma rezultāti netiks novērtēti, vienkārši pamatojoties uz tā primāro līdzvērtības testu. Pētījumā veikto riska aplēšu apjomu un precizitāti novērtēs, ņemot vērā visus pētījumā iegūtos datus un visus pieejamos pierādījumus par *Mysimba* kardiovaskulāro drošumu. Atlikušās neskaidrības par pētījuma rezultātiem, kas saistītas ar aprēķināto risku slikto precizitāti, nepietiekamu uzraudzību vai bažas par neobjektivitāti, tiks ņemtas vērā vispārējā novērtējumā un var nelabvēlīgi ietekmēt *Mysimba* ieguvumu un riska attiecību.

Turklāt, lai gan *CVOT-3* pētījuma rezultāti nav pieejami un saglabājas neskaidrība par ilgtermiņa kardiovaskulāro risku, *CHMP* uzskatīja, ka tikai tiem pacientiem, kuri no ilgtermiņa ārstēšanas gūst labumu, ārstēšana ar *Mysimba* jāturpina ilgāk par vienu gadu, ņemot vērā iespējamo *Mysimba* kardiovaskulāro risku ilgtermiņā. Tāpēc *CHMP* iesaka pārtraukt ārstēšanu ar *Mysimba* ilgāk par gadu, ja netiek saglabāti vismaz tie efektivitātes kritēriji, kas zālēm jau noteikti pēc 16 nedēļu ārstēšanas. Proti, ārstēšana ar *Mysimba* jāpārtrauc, ja pacienti pēc viena gada ārstēšanas nav panākuši vismaz 5 % ķermeņa svara samazināšanos. Turklāt zāļu aprakstā jānorāda, ka *Mysimba* kardiovaskulārais risks, lietojot ilgāk par gadu, nav pilnībā konstatēti. Turklāt, katru gadu novērtējot ārstēšanas turpināšanu, veselības aprūpes speciālistiem (*HCP*) jākontrolē, vai pacientiem nav nevēlamu kardiovaskulārā riska izmaiņu un vai saglabājas svara zudums vismaz 5 % apmērā no sākotnējā svara. Šis novērtējums jāveic, apspriežoties ar pacientu (zāļu apraksta 4.2. apakšpunkts). Veicot šos pasākumus, *Mysimba* iedarbībai ilgāk par vienu gadu tiks pakļauti tikai tie pacienti, kuri gūst ilglaicīgu labumu no ārstēšanas, tādējādi samazinot iespējamās ilgtermiņa kardiovaskulāros riskus tiem, kuri negūst no tām labumu. Lai pienācīgi informētu veselības aprūpes speciālistus par šiem pasākumiem un nodrošinātu *Mysimba* pareizu lietošanu, ir jāatjaunina esošā zāļu izrakstītāja rokasgrāmata ("zāļu izrakstīšanas kontrolsaraksts ārstam"), lai atspoguļotu šo ieteikumu. Jāizplata arī tiešs paziņojums veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*). Turklāt zāļu aprakstā ir jāiekļauj pieejamie izglītojošie materiāli, kas veselības aprūpes speciālistiem jāizmanto, apspriežot ārstēšanu ar pacientiem (zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts).

Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja uzskata, ka *Mysimba* ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva ar nosacījumu, ka tiek ievēroti saskaņotie reģistrācijas apliecības nosacījumi, un ņemot vērā saskaņotos grozījumus zāļu aprakstā un citus riska mazināšanas pasākumus.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinums

Tā kā:

- *CHMP* ņēma vērā procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu attiecībā uz *Mysimba*.

CHMP izskatīja visus reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos pieejamos datus par *Mysimba* ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu un efektivitāti apstiprinātajā indikācijā. Tie ietvēra datus no galvenajiem klīniskajiem pētījumiem, papildu *post-hoc* analīzes, datus no agrīni pārtraukta *CVOT-1* pētījuma, kā arī datus no beziejaukšanās pētījumiem, literatūras un pēcreģistrācijas drošuma ziņojumiem. Turklāt *CHMP* izskatīja jaunu *CVOT* pētījuma protokolu, ko ierosināja reģistrācijas apliecības īpašnieks, lai sīkāk raksturotu ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu un izpildītu reģistrācijas apliecības II.D pielikuma nosacījumu.

- *CHMP* uzskata, ka pieejamie dati joprojām ir nepietiekami, lai kļiedētu bažas, kas jau tika konstatētas reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā attiecībā uz ilgtermiņa kardiovaskulāro drošumu.
- Kamēr šī nenoteiktība saglabājas, *CHMP* uzskata, ka ārstēšana ar *Mysimba* jāpārtrauc pēc viena gada, ja pacientam nav saglabājies vismaz 5 % sākotnējās ķermeņa svara zudums. Turklāt, katru gadu izvērtējot ārstēšanas turpināšanu, veselības aprūpes speciālistiem jāuzrauga, vai pacientiem nerodas nevēlamas kardiovaskulārā riska izmaiņas un vai ķermeņa masas zudums ir vismaz 5 % no sākotnējās ķermeņa svara. Šis novērtējums jāveic, apspriežoties ar pacientu.
- Visbeidzot, *CHMP* uzskata, ka notiekošais kardiovaskulārā nekaitīguma pētījums (*INFORMUS*) saskaņā ar tā papildus grozīto protokolu ir piemērots, lai iegūtu pierādījumus par *Mysimba* drošumu ilgtermiņā. Kad būs pieejami pētījuma rezultāti, nepieciešamības gadījumā tiks pieprasītas būtiskas papildu analīzes, kas nav atspoguļotas protokolā. Kopumā pētījums tiek uzskatīts par pieņemamu, aizstājot *CVOT* pētījumu, kas pašlaik ir izvirzīts kā nosacījums reģistrācijas apliecības saņemšanai.

Līdz ar to komiteja secināja, ka *Mysimba* ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga, ja tiek izpildīts saskaņotais nosacījums attiecībā uz reģistrācijas apliecību, un ņemot vērā saskaņotos grozījumus zāļu informācijā un citus riska mazināšanas pasākumus.