

Anness IV
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Mysimba huwa prodott awtorizzat ċentralment li fih kombinazzjoni ta' doża fissa ta' naltrexone u bupropion. L-effetti newrokimiċi eżatti li jraġżnu l-apetit ta' naltrexone u bupropion mhumix mifhuma bis-sħiħ. Naltrexone huwa antagonista mu-oppjojde u bupropion huwa inibitur dgħajjed tad-dopamina newronali u l-assorbiment mill-għid tan-norepinephrine. Dawn il-komponenti jaffettwaw żewġ partijiet prinċipali tal-moħħ, speċifikament in-nukleu arkwat tal-ipotalamu u s-sistema ta' premju dopaminergika mesolimbika.

Mysimba huwa indikat bħala aġġuntiv ma' dieta b'kaloriji mnaqqa u attività fiżika miżjuda, għall-ġestjoni tal-piż f'pazjenti adulti (≥ 18 -il sena) b'indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) inizjali ta':

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezi), jew
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ sa $< 30 \text{ kg/m}^2$ (piż żejjed) fil-preżenza ta' komorbiditajiet relatati ma' piż wiehed jew aktar (eż., dijabete tat-tip 2, dislipidemija, jew pressjoni għolja kkontrollata)

It-trattament b'Mysimba għandu jitwaqqaf wara 16-il ġimgha jekk il-pazjenti ma jkunux tilfu tal-inqas 5% tal-piż inizjali tagħhom. Il-htieġa għal trattament kontinwu għandha tiġi evalwata mill-għid kull sena.

Il-prodott ingħata awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq f'Marzu 2015 abbażi tar-riżultati minn erba' studji multicentriċi, double-blind, ikkontrollati bi placebo dwar l-obezià tal-fażi 3 (NB-301, NB-302, NB-303 u NB-304), li wrew is-superjorità ta' naltrexone/bupropion meta mqabbla mal-placebo għaż-żewġ punti ta' tmiem koprimarji (jiġifieri bidla perċentwali mqabbla mal-piż tal-ġisem tal-linja bażi u l-proporzjon ta' suġġetti li kisbu tnaqqis totali ta' $\geq 5\%$ tal-piż tal-ġisem) imkejla fil-ġimgha 56 (NB-301, NB-302, u NB-304) jew fil-ġimgha 28 (NB-303). Fiż-żmien tal-evalwazzjoni tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAA), kien hemm incertezzi rigward id-daqs reali tal-effett minhabba r-rata għolja ta' waqfien mill-istudju (madwar 50 %), u l-użu ta' metodu tal-kawżalità minhabba *data* nieqsa li setgħet provdiet stima eċċessiva tal-effett tat-trattament. Madankollu, meta wiehed jara r-riżultati tal-punti ta' tmiem primarji kif ukoll il-punti ta' tmiem sekondarji għaliċi u relatati mal-lipidi fit-totalità tagħhom, l-effikaċja giet ikkunsidrata bħala klinikament rilevanti.

Fil-programm tal-fażi 3, naltrexone/bupropion kien assoċjat ma' żidiet medji relattivi temporanji fil-pessjoni tad-dem (1–2 mmHg) u fir-rata tat-tahbit tal-qalb (~1.5 bpm) meta mqabbel mal-placebo. It-takikardija giet irrappurtata b'mod aktar komuni b'naltrexone/bupropion milli bil-placebo. Barra minn hekk, infart mijokardjali seħħ b'mod aktar frekwenti fil-grupp ittrattat b'naltrexone/bupropion milli fill-grupp ittrattat bil-placebo, għalkemm in-numru kien żgħir ħafna. Fil-prassi klinika, ġew irrappurtati każijiet ta' ipertensjoni bi prodotti oħra li fihom bupropion, inklużi xi każijiet severi li jirrikjedu trattament akut. Ġie osservat ukoll li każijiet ta' kriżi ipertensiva wara t-tqegħid fis-suq kienu ġew irrappurtati matul il-fażi inizjali ta' titrazzjoni b'naltrexone/bupropion, u kriżi ipertensiva giet identifikata bħala reazzjoni avversa fl-2020.

Matul il-valutazzjoni tal-MAA, kienet għaddejja prova dwar l-eżiti kardjovaskulari (NB-CVOT; imsejha wkoll il-prova LIGHT) u ġie sottomess l-ewwel rapport *interim* tal-istudju. L-objettiv tal-istudju NB-CVOT kien li jivvaluta l-okkorrenza ta' eventi avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE) f'pazjenti b'piż żejjed u obezi b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari li jingħataw Mysimba. L-analiżi primarja tal-popolazzjoni intenzjonata biex tiġi ttrattata (ITT) wriet li statistikament aktar suġġetti b'mod sinifikanti ġew ittrattati bi placebo (59 suġġett, 1.3 %) meta mqabbla ma' naltrexone/bupropion (35 suġġett, 0.8 %) esperjenzaw MACE (proporzjon ta' periklu [HR] [95 % CI] 0.59 [0.39-0.90]).

Għalkemm dawn ir-riżultati *interim* kienu jwasslu għal serħan il-moħħ fit-terminu qasir u intermedju, għad hemm incertezza fir-rigward tas-sigurtà kardjovaskulari fit-tul minhabba ż-żmien limitat ta' esponiment fl-istudju (~30 ġimgha) u l-effetti ta' naltrexone/bupropion fuq il-pessjoni tad-dem. Għaldaqstant, sabiex tiġi investigata aktar is-sigurtà kardjovaskulari fit-tul ta' naltrexone/bupropion, il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) talab it-twetliq ta' studju tal-

fażi 4 multiċentriku, randomizzat, double-blind, ikkontrollat bi placebo biex jiġi vvalutat l-effett ta' naltrexone/bupropion fuq l-okkorrenza ta' MACE f'suġġetti b'piż żejjed u obeżi, bħala kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Ir-riżultati kellhom jiġu sottomessi sa tmiem Marzu 2022. Madankollu, din l-ewwel NB-CVOT intemmet qabel iż-żmien minhabba tneħħija tal-għamad qabel it-terminu.

It-tieni studju CVOT (NB-CVOT-2, imsejjah ukoll Nb-4001, jew CONVENE) ingħata bidu, iżda ntemm ukoll qabel it-terminu, fl-2016. F'dak iż-żmien, kellu jingħata bidu it-tielet CVOT (NB-CVOT-3) biex tiġi ssodisfata l-kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Intalbu rapporti ta' progress annwali, iżda f'Novembru 2019, l-istudju NB-CVOT-3 kien għadu ma ngħatax bidu.

F'Diċembru 2020, abbażi ta' *data* mill-Istati Uniti (US) li turi li l-maġġoranza (madwar 80%) tal-pazjenti waqqfu t-trattament b'Mysimba qabel ir-regola ta' waqfien wara 4 xhur, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iddikjara li l-istudju CVOT, ipplanat li jitwettagħ fl-Istati Uniti, ma kienx għadu fattibbli fid-disinn oriġinali tiegħu. Għaldaqstant, fl-2021, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ippropona protokoll alternattiv: studju ta' eżitu dwar is-saħħa, imfassal bħala studju retrospettiv ta' koorti tal-baži tad-*data* bl-użu ta' rekords elettronici tas-saħħa bħala sors primarju tad-*data* (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Dan id-disinn tal-istudju ma ġiex approvat mis-CHMP u mill-Grupp ta' Hídma ta' Konsulenza Xjentifika (SAWP) tiegħu, billi ġie kkunsidrat li dan l-istudju ma kienx se jipprovi *data* rilevanti dwar is-sigurtà kardjovaskulari fit-tul kif mehtiegħ fiż-żmien tal-ghoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Mysimba.

F'Jannar 2022, fil-kuntest tal-applikazzjoni tal-varjazzjoni EMA/H/C/003687/II/0056, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ippropona protokoll alternattiv ieħor biex jissostitwixxi l-istudju CVOT impost ipplanat: prova pragmatika tal-fażi 4 randomizzata, ikkontrollata bi placebo, double-blind, intenzjonat biex taqbad eżiti kardjovaskulari matul l-użu dinja-reali ta' naltrexone/bupropion wara randomizzazzjoni inizjali sabiex jiġi vvalutat l-effett ta' naltrexone/bupropion fuq l-okkorrenza ta' MACE f'suġġetti b'piż żejjed u obeżi b'marda kardjovaskulari dokumentata. Ir-riżultati ta' dan l-istudju ma kinux mistennija qabel l-2027. Matul il-proċedura tal-varjazzjoni, is-CHMP qajjem tħassib rigward id-disinn tal-istudju ta' din il-proposta ta' studju alternattiva, b'mod partikolari d-daqs tal-kampjuni, il-metodi statistici u l-iskedi ta' żmien tal-istadij importanti. Il-protokoll rieżaminat mis-CHMP ma kienx ikkunsidrat aċċettabbli peress li dan it-tħassib ma ġiex indirizzat. B'mod ġenerali, is-CHMP, b'kont mehud tal-fehma tal-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC), ma kkunsidrax li l-istudju alternattiv propost kien suffiċjenti biex jiġġenera evidenza robusta dwar is-sigurtà kardjovaskulari fit-tul ta' Mysimba. Miżuri addizzjonali ta' minimizzazzjoni tar-riskju proposti mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġew ikkunsidrati wkoll bħala insuffiċjenti biex jiġi mmitigat ir-riskju kardjovaskulari potenzjali għall-pazjenti li jingħataw trattament fit-tul u biex tingheleb il-htieġa għal studju li jinvestiga s-sigurtà kardjovaskulari fit-tul.

F'Lulju 2023, fid-dawl tat-tħassib li fadal rigward ir-riskju potenzjali ta' sigurtà kardjovaskulari fit-tul ta' Mysimba, u n-nuqqas ta' pjan ta' studju adegwat biex jindirizza l-inċertezza dwar dan ir-riskju, is-CHMP ikkunsidra li kien mehtiegħ li jitwettagħ rieżami tad-*data* kollha disponibbli dwar dan ir-riskju u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ benefiċċju-riskju ta' Mysimba fl-indikazzjoni approvata tiegħu. Fl-1 ta' Settembru 2023, il-KE skattat proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u talbet lis-CHMP jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq il-bilanċ benefiċċju-riskju ta' Mysimba u jgħid jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhiex tinzamm, tiġi varjata, sospiża jew revokata.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Is-CHMP ikkunsidra d-*data* sottomessa mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fir-rigward tas-sigurtà u l-effikaċja kardjovaskulari fit-tul ta' Mysimba fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu. Din kienet tinkludi *data* mill-provi klinici kruċjali, analiżi *post hoc* addizzjonali, *data* mill-prova NB-

CVOT-1 li giet itterminata b'mod bikri kif ukoll *data* minn studji mingħajr intervent, letteratura, u rapporti dwar is-sigurtà wara t-tqeghid fis-suq.

Fir-rigward tal-effikaċja, minkejja d-differenzi aktar modesti tat-trattament bejn Mysimba u l-plaċebo osservati fl-analiżi *post hoc* tal-istudji kruċjali tal-fażi 3 meta mqabbla mal-analiżijiet originali, il-bidla fil-piż mil-linja bażi, kif ukoll l-analiżijiet ta' rispons għal telf fil-piż ta' $\geq 5\%$ u $\geq 10\%$, kienu kollha favur Mysimba. Ir-riżultati indikaw tnaqqis statistikament sinifikanti tal-piż tal-ġisem meta mqabbel mal-plaċebo wara madwar sena ta' trattament. B'paragun ma' dan, l-effett tat-trattament fil-ġimgha 52 fl-analiżi ITT tal-istudju NB-CVOT-1 kien kemxejn aktar baxx meta mqabbel mar-riżultati tal-provi kruċjali tal-fażi 3. Madankollu, f'dan l-istudju, meta mqabbel mal-plaċebo, il-proporzjon ta' suġġetti b'telf fil-piż ta' $\geq 5\%$ imqabbel mal-linja bażi u l-proporzjon ta' suġġetti b'telf fil-piż ta' $\geq 10\%$ imqabbel mal-linja bażi naqas għal aktar minn sena. Madankollu, ir-riżultati ma jikkontestawx l-effett osservat fl-istudji tal-fażi 3 li wasslu għall-awtorizzazzjoni ta' Mysimba u l-konklużjonijiet li l-effikaċja ta' Mysimba fil-ġestjoni tal-piż hija limitata iżda kkunsidrata bħala klinikament rilevanti. Wara sena ta' trattament b'Mysimba, id-*data* klinika disponibbli hija limitata. Fl-istudju NB-CVOT-1, id-differenzi medji fit-telf fil-piż fil-popolazzjoni PP wara t-52, il-104, u l-208 ġimgha kienu -3.66 kg (95 % CI [-4.15, -3.17]), -3.16 kg (95 % CI [-3.82, -2.49]), u -3.03 kg (95 % CI [-3.87, -2.19]), rispettivament. Madankollu, għall-popolazzjoni ITT, bl-użu ta' metodu tal-kawżalità xieraq (imputazzjoni multipla bbażata fuq referenza jew osservazzjoni fil-linja bażi rrapportata (BOCF)), dawn il-valuri huma mistennija li jkunu aktar baxxi. Is-CHMP osserva wkoll li r-riżultati mill-istudju NB-CVOT-1 għandhom jiġu interpretati b'kawtela minhabba t-terminazzjoni bikrija tiegħu. Dan seta' kellu impatt fuq ir-robustezza u l-affidabbiltà tas-sejbiet. Barra minn hekk, dan l-istudju ma kienx imfassal biex jivvaluta l-effikaċja fit-tul fuq it-tnaqqis fil-piż tal-ġisem bħala jew punt ta' tmien primarju jew sekondarju.

Rigward is-sigurtà, id-*data* miġbura rieżaminata tal-istudji tal-fażi 3 ikkonfermat l-eżiti tas-sigurtà rrapportati fl-applikazzjoni inizjali għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal Mysimba. F'dawn l-analiżijiet, Mysimba kien assoċjat ma' tnaqqis inqas evidenti fil-pressjoni tad-demmu u fir-rata tat-taħbit tal-qalb meta mqabbel mal-plaċebo. Matul sena, l-istimi tal-punt tal-proporzjon ta' periklu għall-MACE fl-istudju NB-CVOT-1 issuġġerew xejra lejn riskju mnaqqas għall-MACE, iżda l-firxa ta' dan it-tnaqqis naqset maż-żmien (HR 0.61, 95 % intervall ta' kunfidenza [CI], [0.2-1.29], 0.62, 95 % CI, [0.39-0.98] u 0.73, 95 % CI [0.47-1.14]) $f \leq 16$ ġimghat, 16-52 ġimghat, u 52-104 ġimghat, rispettivament). Barra minn hekk, id-differenzi osservati bejn il-plaċebo u l-gruppi ta' trattamenti attivi f'dan l-istudju għall-pressjoni tad-demmu u r-rata tat-taħbit tal-qalb kienu minimi. Madankollu, l-informazzjoni għall-pazjenti li ngħataw trattament wara sena ta' trattament f'dan l-istudju kienet skarsa ħafna minhabba għadd kbir ta' waqfien tat-trattament.

Data addizzjonali minn studji mingħajr intervent, mil-letteratura u mir-rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ma żżidx tħassib fir-rigward tar-riskju CV. L-analiżi kompleta tal-eżiti tas-saħħa ma identifikat l-ebda evidenza ta' riskju kardjovaskulari eċċessiv u l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-MACE bejn Mysimba u l-grupp komparatur (lorcaserin). Fi studju ieħor dinja-reali, id-DUS NB-451, l-event kardjovaskulari ma kienx komuni f'pazjenti li kienu qed jingħataw Mysimba. Mir-rieżami tal-letteratura u l-meta-analiżi ppubblikata, hareġ li Mysimba ma jidherx li jżid b'mod sinifikanti r-riskju ta' eventi kardjovaskulari maġġuri meta mqabbla ma' trattamenti oħrajn. Barra minn hekk, ir-rata ta' eventi miġbura minn rapporti ta' sigurtà ta' wara t-tqeghid fis-suq ma qajmitx tħassib sinifikanti dwar is-sigurtà kardjovaskulari ta' Mysimba. Madankollu, is-CHMP osserva li, filwaqt li hemm serħan il-moħħ, din it-tip ta' *data* tirrappreżenta valur limitat minhabba l-limitazzjonijiet inerenti tagħha. Konsegwentement, ma tistax tnaqqas l-inċertezza relatata mas-sigurtà kardjovaskulari fit-tul ta' Mysimba.

Għalhekk, is-CHMP jikkunsidra li t-tħassib dwar is-sigurtà CV, li tqajjem minhabba s-sejbiet ta' bidliet mhux favorevoli tal-pressjoni tad-demmu u zieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' Mysimba, jibqa' hemm. Barra minn hekk, id-*data* rieżaminata ma tippermettix lis-CHMP jikkonkludi dwar is-sigurtà kardjovaskulari fit-tul ta' Mysimba u l-

inċertezza identifikata fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għadha hemm. Għalhekk, l-inċertezzi rigward is-sigurtà kardjovaskulari fit-tul wara sena ta' trattament għad iridu jiġu indirizzati b'*data* minn CVOT, skont il-kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Sabiex jikkonforma mal-kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u jindirizza l-inċertezzi fir-rigward tar-riskju kardjovaskulari fit-tul, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju NB-CVOT-3 (INFORMUS). L-istudju għadu għaddej, u mill-31 ta' Jannar 2025, 2,825 pazjent ġew randomizzati. Is-CHMP ikkunsidra l-istudju bħala aċċettabbli, b'xi emendi fil-protokoll, bħala sostituzzjoni tal-istudju CVOT attwalment impost bħala kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (studju tal-kategorija 1). L-emendi li ġejjin ġew introdotti fil-protokoll: l-inklużjoni ta' punt ta' tmiem MACE estiż bħala punt ta' tmiem sekondarju ġdid (jiġifieri, MACE jew kwalunkwe event ta' rivaskularizzazzjoni koronarja, ċerebrovaskulari u periferali, jew rikoveru l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb), punti ta' tmiem addizzjonali oħra (mewt mill-kawżi kollha u ż-żmien sal-mewt mill-kawżi kollha), analiżi tas-sensittività biex tiġi mmitigata l-klassifikazzjoni hażina potenzjali tal-eventi, analiżi addizzjonali biex jiġu indirizzati r-riskji konkorrenti, kif ukoll analiżi ġdida biex jissahha il-fehim tal-effett tat-trattament f'diversi xenarji (eż. strateġiji differenti ta' eventi konkomitanti għall-waqfien tat-trattament u l-mewt, ċensura informattiva minhabba telf ta' segwitu u analiżi differenti preċedenti). Ir-riżultati tal-istudju għandhom jiġu sottomessi sal-31 ta' Diċembru 2028. Barra minn hekk, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jissottometti rapporti annwali dwar il-progress tal-istudju. Dan għandu jiġi rifless fil-pjan ta' ġestjoni tar-riskji kif xieraq.

Ta' min jinnota, filwaqt li l-approċċ ta' Bayes li għandu jiġi segwit fl-istudju ġie aċċettat, is-CHMP jikkunsidra li l-approċċ analogu huwa daqstant importanti u għandu jwassal għal konklużjonijiet simili. Barra minn hekk, l-analiżijiet tas-sensittività bl-użu ta' analiżijiet preċedenti dgħajfa u mhux informattivi huma essenzjali għall-kuntestwalizzazzjoni tar-riżultati tal-istudju u għandhom jiġu pprovduti mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bir-riżultati tal-istudju. Għalhekk, jekk ma jiġux ipprovduti mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, dawn l-analiżijiet u s-simulazzjonijiet dwar il-karatteristiċi operattivi frekwenti għall-analiżi ta' Bayes se jintalbu meta jkunu disponibbli r-riżultati tal-istudju.

Huwa importanti li jiġi nnutat li s-CHMP enfazizza li r-riżultati tal-istudju mhux se jiġu evalwati sempliċement abbażi tat-test primarju tiegħu ta' non-inferjorità. Il-kobor u l-preċiżjoni tal-istimi tar-riskju fl-istudju se jiġu vvalutati skont it-totalità tad-*data* ġġenerata fl-istudju u fil-kuntest tal-evidenza kollha disponibbli dwar is-sigurtà kardjovaskulari ta' Mysimba. L-inċertezza li jifdal fir-riżultati tal-istudju, relatata ma' preċiżjoni fqira tal-istimi tar-riskji, segwitu insuffiċjenti, jew tħassib dwar il-preġudizzju li jifdal, se tiġi kkunsidrata fil-valutazzjoni globali u jista' jkollha impatt avvers fuq il-bilanċ benefiċċju-riskju ta' Mysimba.

Barra minn hekk, filwaqt li r-riżultati tal-istudju CVOT-3 mhumieks disponibbli u tibqa' l-inċertezza rigward ir-riskju kardjovaskulari fit-tul, is-CHMP ikkunsidra li l-pazjenti li jibbenefikaw minn trattament fit-tul biss għandhom ikomplu t-trattament b'Mysimba għal aktar minn sena, meta jiġi kkunsidrat ir-riskju kardjovaskulari potenzjali fit-tul ta' Mysimba. B'konsegwenza ta' dan, is-CHMP jirrakkomanda li t-trattament b'Mysimba għal aktar minn sena għandu jitwaqqaf jekk il-kriterji ta' suċċess tal-effikaċja diġà stabbiliti għall-prodott wara 16-il ġimgħa ta' trattament tal-inqas ma jinżammux. Jiġifieri, it-trattament b'Mysimba għandu jitwaqqaf jekk il-pazjenti, wara sena ta' trattament, ma jkunux żammew telf ta' mill-inqas 5 % tal-piż tal-ġisem tagħhom. Barra minn hekk, fl-informazzjoni dwar il-prodott għandu jiġi speċifikat li r-riskji kardjovaskulari ta' Mysimba jekk l-ghoti għal aktar minn sena ma jkunx ġie ddeterminat bis-shiħ. Barra minn hekk, meta l-professionisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa jivvalutaw kull sena l-kontinwazzjoni tat-trattament, għandhom jimmonitorjaw għal kwalunkwe bidla avversa fir-riskju kardjovaskulari tal-pazjenti u għaž-żamma ta' telf fil-piż ta' mill-inqas 5 % tal-piż inizjali tagħhom. Din il-valutazzjoni għandha titwettaq f'diskussjoni mal-pazjent (sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott). B'dawn il-miżuri, il-pazjenti li jibbenefikaw b'mod sostenibbli mit-trattament biss se jiġu esposti għal Mysimba għal

aktar minn sena, u b'hekk jitnaqqsu r-riskji kardjovaskulari potenzjali fit-tul għal dawk li ma jibbenefikawx minnu. Sabiex il-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa jiġu infurmati b'mod adegwat dwar dawn il-miżuri u jiġi żgurat l-użu xieraq ta' Mysimba, il-gwida eżistenti għall-preskrivent (imsejha "lista ta' kontroll tat-tabib li jippreskrivi l-medicina") għandha tiġi aġġornata biex tirrifletti din ir-rakkomandazzjoni. Għandha titqassam ukoll komunikazzjoni diretta lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa (DHPC). Barra minn hekk, il-materjal edukattiv disponibbli li għandu jintuża mill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa meta jiddiskutu t-trattament mal-pazjenti għandu jiġi rifless fl-informazzjoni dwar il-prodott (sezzjoni 4.4 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott).

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' Mysimba jibqa' favorevoli soġġett għall-kundizzjoni maqbula għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, u filwaqt li jittiehed kont tal-emendi maqbula għall-informazzjoni tal-prodott u miżuri oħrajn ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Opinjoni tas-CHMP

Billi

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Mysimba.

Is-CHMP irrieżamina d-*data* kollha disponibbli sottomessa mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fir-rigward tas-sigurtà kardjovaskulari fit-tul u l-effikaċja ta' Mysimba fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu. Din kienet tinkludi *data* mill-provi kliniċi kruċjali, analiżi *post-hoc* addizzjonali, *data* mill-prova CVOT-1 itterminata b'mod bikri kif ukoll *data* minn studji mingħajr intervent, letteratura u rapporti dwar is-sigurtà ta' wara t-tqegħid fis-suq. Barra minn hekk, is-CHMP ikkunsidra protokoll ġdid ta' studju CVOT, propost mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq biex tiġi kkaratterizzata aktar is-sigurtà kardjovaskulari fit-tul u biex tiġi ssodisfata l-kundizzjoni tal-Anness II.D għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

- Is-CHMP jikkunsidra li d-*data* disponibbli għadha insuffiċjenti biex tindirizza t-tħassib diġà identifikat fiż-żmien tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq rigward is-sigurtà kardjovaskulari fit-tul.
- Filwaqt li l-inċertezza għadha hemm, is-CHMP jikkunsidra li t-trattament b'Mysimba għandu jitwaqqaf wara sena jekk pazjent ma jkunx żamm telf ta' mill-inqas 5% tal-piż tal-ġisem inizjali tiegħu. Barra minn hekk, meta jivvalutaw kull sena l-kontinwazzjoni tat-trattament, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jimmonitorjaw għal kwalunkwe bidla avversa fir-riskju kardjovaskulari tal-pazjenti u għaž-żamma ta' telf fil-piż ta' mill-inqas 5 % tal-piż inizjali tagħhom. Din il-valutazzjoni għandha titwettag f' diskussjoni mal-pazjent.
- Fl-aħħar nett, is-CHMP jikkunsidra li l-istudju dwar is-sigurtà kardjovaskulari (INFORMUS) li għaddej, skont il-protokoll emendat ulterjuri tiegħu, huwa xieraq biex jiġġenera evidenza dwar is-sigurtà kardjovaskulari fit-tul ta' Mysimba. Jekk ikun meħtieġ, se jintalbu analiżijiet rilevanti addizzjonali mhux riflessi fil-protokoll, meta r-riżultati tal-istudju jkun disponibbli. B'mod ġenerali, l-istudju huwa kkunsidrat aċċettabbli bħala sostituzzjoni tal-istudju CVOT li attwalment huwa impost bħala kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

B'konsegwenza ta' dan, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ benefiċċju-riskju ta' Mysimba huwa favorevoli soġġett għall-kundizzjoni maqbula għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u b'kont meħud tal-emendi maqbula għall-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri oħra ta' minimizzazzjoni tar-riskju.