

**Bijlage IV**  
**Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Mysimba is een centraal toegelaten geneesmiddel dat een vaste-dosiscombinatie van naltrexon en bupropion bevat. De precieze neurochemische, eetlustonderdrukkende effecten van naltrexon en bupropion zijn niet volledig bekend. Naltrexon is een  $\mu$ -opioïdantagonist en bupropion is een zwakke remmer van de neuronale heropname van dopamine en norepinefrine. Deze componenten zijn van invloed op twee belangrijke gebieden van de hersenen, met name de nuclei arcuati van de hypothalamus en het mesolimbische dopaminerge beloningssysteem.

Mysimba is als aanvulling op een caloriebeperkt dieet en verhoogde lichamelijke activiteit geïndiceerd voor gewichtsbeheersing bij volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) met een aanvankelijke BMI van:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obesitas), of
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  tot  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (overgewicht) bij aanwezigheid van een of meer gewichtsgelateerde comorbiditeiten (bijv. diabetes type 2, dyslipidemie of gereguleerde hypertensie)

De behandeling met Mysimba dient na 16 weken te worden stopgezet als patiënten niet ten minste 5 % van hun oorspronkelijke lichaamsgewicht hebben verloren. De noodzaak van voortzetting van de behandeling moet jaarlijks opnieuw worden beoordeeld.

In maart 2015 werd een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel verleend op basis van de resultaten van vier multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken naar obesitas (NB-301, NB-302, NB-303 en NB-304), waarbij superioriteit van naltrexon/bupropion ten opzichte van placebo werd aangetoond voor de twee co-primaire eindpunten (d.w.z. procentuele verandering ten opzichte van het lichaamsgewicht bij baseline en het percentage proefpersonen dat een totale daling van het lichaamsgewicht van  $\geq 5$  % bereikte), gemeten in week 56 (NB-301, NB-302 en NB-304) of week 28 (NB-303). Ten tijde van de beoordeling van de aanvraag van een handelsvergunning bestond er onzekerheid over de werkelijke omvang van het effect, gezien het hoge uitvalpercentage (ongeveer 50 %) en het gebruik van een imputatiemethode voor ontbrekende gegevens, waardoor het behandelingseffect kon worden overschat. Bij het bekijken van de resultaten van de primaire eindpunten alsook van de secundaire glykemische eindpunten en lipidengelateerde eindpunten in hun totaliteit werd de werkzaamheid echter klinisch relevant geacht.

In het fase 3-programma werd naltrexon/bupropion geassocieerd met transiënte relatieve gemiddelde verhogingen van de bloeddruk ( $\sim 1$ -2 mmHg) en van de hartslag ( $\sim 1,5$  bpm) in vergelijking met placebo. Tachycardie werd vaker gemeld bij gebruik van naltrexon/bupropion dan bij placebo. Bovendien kwam myocardinfarct vaker voor in de naltrexon/bupropion-groep dan in de placebogroep, hoewel de aantallen zeer gering waren. In de klinische praktijk zijn gevallen van hypertensie gemeld bij gebruik van andere geneesmiddelen die bupropion bevatten, waaronder enkele ernstige gevallen die een acute behandeling vereisten. Voorts werd opgemerkt dat tijdens de eerste titratiefase met naltrexon/bupropion gevallen van hypertensieve crisis waren gemeld na het in de handel brengen en dat hypertensieve crisis in 2020 werd aangemerkt als een bijwerking.

Tijdens de beoordeling van de vergunningaanvraag was een cardiovasculaire uitkomstenstudie (NB-CVOT; ook wel het LIGHT-onderzoek genoemd) nog gaande en werd het eerste tussentijdse verslag van de studie ingediend. Het doel van de NB-CVOT-studie was het beoordelen van het optreden van ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE, major adverse cardiovascular events) bij patiënten met overgewicht dan wel obesitas, die cardiovasculaire risicofactoren vertonen en die Mysimba kregen toegediend. Uit de primaire analyse van de “intent to treat”-populatie (ITT-populatie) bleek dat ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (hazard ratio [HR] [95%-BI] 0,59 [0,39-0,90]) statistisch significant vaker voorkwamen bij proefpersonen die werden behandeld met placebo (59 proefpersonen, 1,3 %) dan bij behandeling met naltrexon/bupropion (35 proefpersonen, 0,8 %).

Hoewel deze tussentijdse resultaten op korte en middellange termijn geruststellend waren, bleef er onzekerheid bestaan over de cardiovasculaire veiligheid op lange termijn, gezien de beperkte blootstellingstijd in de studie (~30 weken) en de effecten van naltrexon/bupropion op de bloeddruk. Om de veiligheid van naltrexon/bupropion op lange termijn verder te onderzoeken, werd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) verzocht om uitvoering van een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 4-onderzoek ter beoordeling van het effect van naltrexon/bupropion op het optreden van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen bij proefpersonen met overgewicht dan wel obesitas, en werd dit opgelegd als voorwaarde voor de vergunning voor het in de handel brengen. De resultaten moesten eind maart 2022 worden ingediend. Deze eerste NB-CVOT-studie werd echter voortijdig beëindigd als gevolg van vroegtijdige opheffing van de blinding.

Een tweede CVOT-studie (NB-CVOT-2, ook wel NB-4001 of CONVENE genoemd) werd gestart, maar die werd ook voortijdig beëindigd in 2016. Op dat moment moest een derde CVOT-studie (NB-CVOT-3) worden gestart om te voldoen aan de voorwaarde voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen. Er werd verzocht om jaarlijkse voortgangsverslagen, maar in november 2019 was de NB-CVOT-3-studie nog steeds niet gestart.

In december 2020 voerde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aan dat, op basis van gegevens uit de Verenigde Staten (VS) waaruit bleek dat de meerderheid (ongeveer 80 %) van de patiënten de behandeling met Mysimba stopzette vóór het stopvoorschrift na 4 maanden, het CVOT-onderzoek dat in de VS was gepland, in zijn oorspronkelijke opzet niet langer haalbaar was. Daarom heeft de vergunninghouder in 2021 een alternatief protocol voorgesteld: een studie naar gezondheidsresultaten, ontworpen als retrospectief databasecohortonderzoek met elektronische patiëntendossiers als primaire gegevensbron (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Deze onderzoeksopzet werd niet door het CHMP en de werkgroep Wetenschappelijk Advies (SAWP) goedgekeurd, aangezien dit onderzoek geen relevante gegevens zou opleveren over de cardiovasculaire veiligheid op lange termijn, zoals vereist toen de vergunning voor het in de handel brengen van Mysimba werd verleend.

In januari 2022 stelde de vergunninghouder in het kader van wijzigingsaanvraag EMA/H/C/003687/II/0056 een ander alternatief protocol voor ter vervanging van de geplande opgelegde CVOT-studie: een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind fase 4-pragmatisch onderzoek, bedoeld om cardiovasculaire uitkomsten vast te leggen tijdens het werkelijke gebruik van naltrexon/bupropion na de eerste randomisatie om het effect van naltrexon/bupropion op het optreden van ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) bij patiënten met overgewicht en obesitas met gedocumenteerde cardiovasculaire ziekte te beoordelen. De resultaten van deze studie werden niet vóór 2027 verwacht. Tijdens de wijzigingsprocedure heeft het CHMP een aantal bedenkingen geuit over de onderzoeksopzet van dit alternatieve onderzoeksvoorstel, met name met betrekking tot de steekproefomvang, de statistische methoden en het tijdschema van de mijlpalen. Het door het CHMP beoordeelde protocol werd niet aanvaardbaar geacht aangezien de punten van zorg niet werden weggenomen. Over het geheel genomen, rekening houdend met het standpunt van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), achtte het CHMP het voorgestelde alternatieve onderzoek niet toereikend om robuust bewijs te verkrijgen over de cardiovasculaire veiligheid van Mysimba op lange termijn. De door de vergunninghouder voorgestelde aanvullende risicobeperkende maatregelen werden ook ontoereikend geacht om het potentiële cardiovasculaire risico voor patiënten die langdurig werden behandeld, te verkleinen en om de noodzaak van een onderzoek naar cardiovasculaire veiligheid op lange termijn te ondervangen.

Gezien de resterende punten van zorg met betrekking tot het potentiële cardiovasculaire veiligheidsrisico van Mysimba op lange termijn en het ontbreken van een adequaat onderzoeksplan om de onzekerheid over dit risico weg te nemen, was het CHMP in juli 2023 van oordeel dat een beoordeling van alle beschikbare gegevens over dit risico en de invloed ervan op de baten-ricioverhouding van Mysimba voor de goedgekeurde indicatie moesten worden uitgevoerd. De Europese Commissie zette op 1 september 2023 een procedure krachtens artikel 20 van Verordening

(EG) nr. 726/2004 in gang en verzocht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) het effect van de bovenstaande punten van zorg op de baten-risicoverhouding van Mysimba te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van dit middel moest worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

### **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling**

Het CHMP heeft de door de vergunninghouder ingediende gegevens met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van Mysimba voor de goedgekeurde indicatie beoordeeld. Dit betrof gegevens van de centrale klinische proeven, aanvullende post-hocanalyses, gegevens van de voortijdig beëindigde klinische proef NB-CVOT-1 en gegevens van niet-interventionele studies, literatuur en na het in de handel brengen gerapporteerde veiligheidsmeldingen.

Wat de werkzaamheid betreft, waren de gewichtsverandering ten opzichte van baseline, evenals de analyses van  $\geq 5\%$  en  $\geq 10\%$  gewichtsverlies-responders, allemaal in het voordeel van Mysimba, ondanks de beperktere verschillen in behandeling tussen Mysimba en placebo die in de post-hocanalyse van de belangrijkste fase 3-onderzoeken werden waargenomen in vergelijking met de oorspronkelijke analyses. De resultaten na ongeveer 1 jaar behandeling wezen op een statistisch significante vermindering van het lichaamsgewicht vergeleken met placebo. Het behandelingseffect in week 52 in de ITT-analyse van de NB-CVOT-1-studie viel daarentegen iets lager uit in vergelijking met de resultaten van de pivotale fase-3-proeven. Vergeleken met placebo daalde in deze studie het percentage proefpersonen met een gewichtsverlies van  $\geq 5\%$  ten opzichte van baseline en het percentage proefpersonen met een gewichtsverlies van  $\geq 10\%$  ten opzichte van baseline echter na meer dan 1 jaar. De resultaten doen echter geen afbreuk aan het effect dat is waargenomen in de fase 3-onderzoeken die hebben geleid tot de toelating van Mysimba en evenmin aan de conclusie dat de werkzaamheid van Mysimba bij gewichtsbeheersing beperkt is, maar klinisch relevant wordt geacht. Na meer dan 1 jaar behandeling met Mysimba zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar. In de NB-CVOT-1-studie bedroegen de gemiddelde verschillen in gewichtsverlies in de gepoolde placebo-populatie na 52, 104 en 208 weken respectievelijk -3,66 kg (95%-BI [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (95%-BI [-3,82, -2,49]) en -3,03 kg (95%-BI [-3,87, -2,19]). Verwacht wordt dat deze waarden voor de ITT-populatie, waarbij gebruik gemaakt wordt van een passende imputatiemethode (reference-based multiple imputation or baseline Observation Carried Forward (BOCF)), lager zullen uitvallen. Het CHMP merkte verder op dat de resultaten van de NB-CVOT-1-studie met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd vanwege de voortijdige beëindiging van de studie. Dit kan gevolgen hebben gehad voor de robuustheid en betrouwbaarheid van de bevindingen. Bovendien was dit onderzoek niet bedoeld om de werkzaamheid op lange termijn voor de vermindering van het lichaamsgewicht als primair of secundair eindpunt te beoordelen.

Wat de veiligheid betreft, bevestigden de herziene gebundelde gegevens van de fase 3-onderzoeken de veiligheidsresultaten die in de oorspronkelijke aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van Mysimba werden gerapporteerd. In deze analyses werd Mysimba in verband gebracht met minder uitgesproken dalingen van de bloeddruk en de hartslag in vergelijking met placebo. Over een periode van 1 jaar duiden de HR-puntschattingen voor MACE in de NB-CVOT-1-studie op een trend naar een lager risico voor MACE, maar de omvang van dit verminderde risico nam in de loop van de tijd af (HR 0,61, 95 % betrouwbaarheidsinterval [BI], [0,2-1,29], 0,62, 95 % BI, [0,39-0,98] en 0,73, 95 % BI [0,47-1,14]) na respectievelijk  $\leq 16$  weken, 16-52 weken en 52-104 weken). Bovendien waren de in deze studie waargenomen verschillen tussen de placebogroep en de actieve behandelgroep voor de bloeddruk en de hartslag minimaal. De informatie over patiënten in dit onderzoek die langer dan 1 jaar behandeld werden, was echter erg schaars vanwege het grote aantal stopzettingen van de behandeling.

Aanvullende gegevens uit niet-interventionele onderzoeken, literatuur en meldingen na het in de handel brengen geven geen aanleiding tot bezorgdheid met betrekking tot het cardiovasculaire risico.

In de voltooide analyse van de gezondheidsresultaten werden geen aanwijzingen gevonden voor een overmatig cardiovasculair risico en geen statistisch significant verschil in MACE tussen Mysimba en de vergelijkingsgroep (lorcaserin). In een andere reële studie, DUS NB-451, kwamen cardiovasculaire voorvallen niet vaak voor bij patiënten die Mysimba kregen toegediend. Uit het literatuuronderzoek en de gepubliceerde meta-analyse bleek dat Mysimba, vergeleken met andere behandelingen, het risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen niet significant lijkt te verhogen. Verder gaf de informatie over het aantal voorvallen, verzameld uit na het in de handel brengen gerapporteerde veiligheidsmeldingen, geen significante reden tot bezorgdheid over de cardiovasculaire veiligheid van Mysimba. Het CHMP merkte echter op dat dit type gegevens weliswaar geruuststellend is, maar vanwege de inherente beperkingen ervan slechts beperkte waarde heeft. Het geeft geen aanleiding tot vermindering van de onzekerheid over de cardiovasculaire veiligheid op lange termijn van Mysimba.

Het CHMP is daarom van mening dat het cardiovasculaire veiligheidsprobleem dat aan de orde werd gesteld vanwege de vaststelling van ongunstige veranderingen in de bloeddruk en een verhoogde hartslag op het moment van de verlening van de handelsvergunning van Mysimba, nog steeds bestaat. Bovendien kan het CHMP op basis van de onderzochte gegevens geen conclusies trekken over de veiligheid van Mysimba op lange termijn en blijft de onzekerheid die ten tijde van de verlening van de handelsvergunning is vastgesteld, bestaan. Daarom moeten de onzekerheden met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid op lange termijn na 1 jaar behandeling nog worden weggenomen aan de hand van gegevens afkomstig van een CVOT, overeenkomstig de voorwaarde van de handelsvergunning.

Om aan de voorwaarde van de handelsvergunning te voldoen en de onzekerheden met betrekking tot het cardiovasculaire risico op lange termijn weg te nemen, moet de vergunninghouder de resultaten van de NB-CVOT-3-studie (INFORMUS) indienen. Dat onderzoek loopt nog en op 31 januari 2025 waren 2 825 patiënten gerandomiseerd. Het CHMP achtte dit onderzoek, met enkele wijzigingen in het protocol, aanvaardbaar als vervanging van de CVOT-studie die momenteel als voorwaarde voor de handelsvergunning is opgelegd (categorie 1-studie). In het protocol werden de volgende wijzigingen aangebracht: opname van een uitgebreid MACE-eindpunt als een nieuw secundair eindpunt (d.w.z. MACE of andere coronaire, cerebrovasculaire en perifere revascularisatievoorvallen, of ziekenhuisopnames voor hartfalen), andere aanvullende eindpunten (overlijden en tijd tot overlijden ongeacht de oorzaak), gevoeligheidsanalyses ter vermindering van een mogelijk verkeerde classificatie van voorvallen, aanvullende analyse om concurrerende risico's aan te pakken, evenals nieuwe analyses ter versterking van het begrip van het behandelingseffect in verschillende scenario's (bijv. verschillende intercurrente-voorvalstrategieën voor stopzetting van de behandeling en overlijden, informatieve censurering als gevolg van verlies van follow-up en verschillende a-priori-verdelingen (priors) bij de analyse). De resultaten van de studie moeten uiterlijk op 31 december 2028 worden ingediend. Daarnaast moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen jaarlijks verslag uitbrengen over de voortgang van de studie. Dit dient in het risicobeheerplan dienovereenkomstig te worden weergegeven.

Ter informatie: hoewel de in het onderzoek te volgen Bayesiaanse benadering werd aanvaard, is het CHMP van mening dat de frequentistische benadering even belangrijk is en tot vergelijkbare conclusies zou moeten leiden. Bovendien zijn gevoeligheidsanalyses met gebruikmaking van zwakke en niet-informatieve priors van essentieel belang om de onderzoeksresultaten in de context te plaatsen en moeten zij door de vergunninghouder samen met de onderzoeksresultaten worden verstrekt. Indien de vergunninghouder deze analyses en simulaties met betrekking tot de frequentistische operationele kenmerken voor de Bayesiaanse analyses niet verstrekt, zullen deze worden opgevraagd zodra de onderzoeksresultaten beschikbaar zijn.

Belangrijk is dat het CHMP benadrukte dat de onderzoeksresultaten niet louter op basis van het primaire non-inferioriteitsonderzoek zullen worden beoordeeld. De omvang en nauwkeurigheid van de risicoramingen in het onderzoek worden beoordeeld aan de hand van alle gegevens die in het onderzoek zijn gegenereerd en in de context van alle beschikbare gegevens over de cardiovasculaire

veiligheid van Mysimba. Resterende onzekerheid in de onderzoeksresultaten als gevolg van geringe nauwkeurigheid van geschatte risico's, onvoldoende follow-up of bezorgdheid over resterende vertekening wordt meegenomen in de algehele beoordeling en kan een negatief effect hebben op de baten-risicoverhouding van Mysimba.

Hoewel er geen resultaten van de CVOT-3-studie beschikbaar zijn en de onzekerheid over het langetermijnsrisico van cardiovasculaire voorvallen blijft bestaan, was het CHMP voorts van mening dat alleen patiënten die baat hebben bij langdurige behandeling, de behandeling met Mysimba langer dan 1 jaar mogen voortzetten, rekening houdend met het potentiële risico op cardiovasculaire voorvallen op lange termijn. Daarom beveelt het CHMP aan om de behandeling met Mysimba na 1 jaar stop te zetten als de werkzaamheidscriteria die al voor het middel zijn vastgesteld na 16 weken behandeling niet op zijn minst worden gehandhaafd. Anders gezegd, de behandeling met Mysimba dient te worden stopgezet als patiënten na één jaar behandeling een gewichtsverlies van ten minste 5 % van hun oorspronkelijke lichaamsgewicht niet hebben behouden. Bovendien moet in de productinformatie worden gespecificeerd dat de cardiovasculaire risico's van Mysimba bij toediening langer dan een jaar niet volledig zijn vastgesteld. Voorts moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bij de jaarlijkse beoordeling van de voortzetting van de behandeling erop toezien dat er geen ongewenste verandering optreedt in het cardiovasculaire risico van patiënten en dat het gewichtsverlies van ten minste 5 % van hun oorspronkelijke gewicht behouden blijft. Deze beoordeling moet worden uitgevoerd in overleg met de patiënt (rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken). Met deze maatregelen zullen alleen patiënten die blijvend baat hebben bij de behandeling langer dan één jaar worden blootgesteld aan Mysimba, waardoor potentiële cardiovasculaire risico's op lange termijn voor patiënten die er geen baat bij hebben, tot een minimum worden beperkt. Om professionele zorgverleners adequaat over deze maatregelen te informeren en een juist gebruik van Mysimba te waarborgen, dient de bestaande handleiding voor de voorschrijver (de 'checklist voor het voorschrijven van artsen') te worden bijgewerkt ter weergave van deze aanbeveling. Er moet een rechtstreekse mededeling aan professionele zorgverleners (DHPC) worden verspreid. Bovendien moeten de beschikbare voorlichtingsmaterialen voor professionele zorgverleners, bedoeld voor gebruik bij de bespreking van de behandeling met patiënten, worden opgenomen in de productinformatie (rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken).

Gezien het bovenstaande is het Comité van mening dat de baten-risicoverhouding van Mysimba gunstig blijft, mits aan de overeengekomen voorwaarde voor de handelsvergunning wordt voldaan, en rekening houdend met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en andere risicobeperkende maatregelen.

## Advies van het CHMP

Overwegende hetgeen volgt:

- Het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Mysimba beoordeeld.

Het CHMP heeft alle door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende beschikbare gegevens met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid op lange termijn en de werkzaamheid van Mysimba bij de goedgekeurde indicatie beoordeeld. Dit omvatte gegevens van de belangrijkste klinische onderzoeken, aanvullende post-hocanalyse, gegevens uit het voortijdig beëindigde CVOT-1-onderzoek en gegevens uit niet-interventionele onderzoeken, literatuur en na het in de handel brengen gerapporteerde veiligheidsmeldingen. Daarnaast heeft het CHMP een nieuw CVOT-onderzoeksprotocol beoordeeld, dat door de vergunninghouder is voorgesteld om de cardiovasculaire veiligheid op lange termijn verder te karakteriseren en te voldoen aan de in bijlage II.D vermelde voorwaarde voor de vergunning voor het in de handel brengen.

- Het CHMP is van mening dat de beschikbare gegevens nog steeds ontoereikend zijn om tegemoet te komen aan de bezorgdheid met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid op lange termijn, die ten tijde van de verlening van de handelsvergunning reeds was vastgesteld.
- Zolang deze onzekerheid blijft bestaan, is het CHMP van mening dat de behandeling met Mysimba na één jaar dient te worden stopgezet als een patiënt een gewichtsverlies van ten minste 5 % van zijn oorspronkelijke lichaamsgewicht niet heeft behouden. Voorts moeten professionele zorgverleners bij de jaarlijkse beoordeling van de voortzetting van de behandeling controleren of er sprake is van een negatieve verandering in het cardiovasculaire risico van patiënten en het behoud van een gewichtsverlies van ten minste 5 % van hun oorspronkelijke gewicht. Deze beoordeling dient in overleg met de patiënt te worden uitgevoerd.
- Tot slot is het CHMP van mening dat de lopende cardiovasculaire veiligheidsstudie (INFORMUS), overeenkomstig het verder gewijzigde protocol, geschikt is om bewijs te verkrijgen over de cardiovasculaire veiligheid van Mysimba op lange termijn. Aanvullende relevante analyses die niet in het protocol zijn opgenomen, zullen, indien nodig, worden opgevraagd wanneer de onderzoeksresultaten beschikbaar zijn. Over het algemeen wordt de studie aanvaardbaar geacht als vervanging van de CVOT-studie die momenteel als voorwaarde voor de vergunning voor het in de handel brengen is opgelegd.

Het Comité heeft bijgevolg geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van Mysimba gunstig is, onder voorbehoud van de overeengekomen voorwaarde voor de vergunning voor het in de handel brengen en rekening houdend met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en andere risicobeperkende maatregelen.