

Vedlegg IV
Vitenskapelige konklusjoner

Vitenskapelige konklusjoner

Mysimba er et legemiddel som er godkjent ved en sentralisert framgangsmåte, og som inneholder en fast dosekombinasjon med naltrekson og bupropion. De nøyaktige nevrokjemiske appetittdeppe virkningene av naltrekson og bupropion er ikke fullt ut forstått. Naltrekson er en mu-opioidantagonist, og bupropion er en svak hemmer av nevronalt gjenopptak av dopamin og noradrenalin. Disse komponentene påvirker to hovedområder i hjernen, nærmere bestemt nucleus arcuatus i hypothalamus og det mesolimbiske dopaminerge belønningssystemet.

Mysimba er indisert som et supplement til et kalorireduert kosthold og økt fysisk aktivitet for håndtering av vekt hos voksne pasienter (≥ 18 år) med en utgangskroppsmasseindeks (BMI) på:

- ≥ 30 kg/m² (fedme), eller
- ≥ 27 kg/m² til < 30 kg/m² (overvekt) ved én eller flere vektrelaterte samsykdommer (f.eks. type 2-diabetes, dyslipidemi eller kontrollert hypertensjon)

Behandling med Mysimba bør avsluttes etter 16 uker dersom pasientene ikke har mistet minst 5 % av sin opprinnelige kroppsvekt. Behovet for fortsatt behandling bør revurderes årlig.

Legemiddelet ble tildelt markedsføringstillatelse i mars 2015 basert på resultater fra fire dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-multisenterstudier på fedme (NB-301, NB-302, NB-303 og NB-304), som viste overlegenhet for naltrekson/bupropion sammenlignet med placebo for de to samtidige primære endepunktene (dvs. prosentvis endring fra utgangskroppsvekt og andelen av forsøkspersoner som oppnådde ≥ 5 % total redusert kroppsvekt) målt etter uke 56 (NB-301, NB-302 og NB-304) eller uke 28 (NB-303). På tidspunktet for evalueringen av søknaden om markedsføringstillatelse var det usikkerhet knyttet til den egentlige størrelsen på virkningen på grunn av det høye frafallet (rundt 50 %) og bruken av en beregningsmetode for manglende data som kunne ha overestimert behandlingseffekten. Når resultatene av de primære endepunktene og de sekundære glykemiske og lipidrelaterte endepunktene ses under ett, ble effekten imidlertid vurdert som klinisk relevant.

I fase 3-programmet var naltrekson/bupropion forbundet med forbigående relative gjennomsnittlige økninger i blodtrykk (BP) (~ 1 – 2 mmHg) og i hjerterefrekvens ($\sim 1,5$ slag/min) sammenlignet med placebo. Takykardi ble oftere rapportert med naltrekson/bupropion enn med placebo. I tillegg forekom hjerteinfarkt hyppigere i naltrekson/bupropion-gruppen enn i placebogruppen, selv om tallene var svært små. I klinisk praksis er det rapportert tilfeller av hypertensjon med andre bupropionholdige produkter, herunder noen alvorlige tilfeller som krever akutt behandling. Det ble videre bemerkt at tilfeller av hypertensiv krise etter markedsføring var rapportert i den første titreringsfasen med naltrekson/bupropion, og hypertensiv krise ble identifisert som en bivirkning i 2020.

Under vurderingen av markedsføringstillatelsen pågikk det en kardiovaskulær resultatstudie (NB-CVOT, også kalt LIGHT-studien), og den første foreløpige rapporten fra studien ble lagt fram. Målet med NB-CVOT-studien var å vurdere forekomsten av alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser hos pasienter med overvekt og fedme og kardiovaskulære risikofaktorer som fikk Mysimba. Den primære analysen av ITT-populasjonen viste at statistisk signifikant flere personer behandlet med placebo (59 personer, 1,3 %) sammenlignet med naltrekson/bupropion (35 personer, 0,8 %) opplevde alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (fareratio [HR] [95 % KI] 0,59 [0,39–0,90]).

Disse midlertidige resultatene var betryggende på kort og mellomlang sikt, men det var fortsatt usikkerhet knyttet til kardiovaskulær langtidssikkerhet på grunn av den begrensede eksponeringstiden i studien (~ 30 uker) og effektene av naltrekson/bupropion på blodtrykket. For ytterligere å undersøke den kardiovaskulære langtidssikkerheten av naltrekson/bupropion bestilte derfor komiteen for legemidler til mennesker, og påla som et vilkår for markedsføringstillatelsen, en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 4-multisenterstudie for å vurdere virkningen av naltrekson/bupropion på forekomsten av alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser hos personer

med overvekt og fedme. Resultatene skulle foreligge innen utgangen av mars 2022. Denne første NB-CVOT ble imidlertid avsluttet for tidlig på grunn av for tidlig avblinding.

En annen CVOT-studie (NB-CVOT-2, også kalt NB-4001, eller CONVENE) ble igangsatt, men også den ble avsluttet før tiden i 2016. På det tidspunktet skulle det igangsettes en tredje CVOT (NB-CVOT-3) for å oppfylle vilkåret i markedsføringstillatelsen. Det ble bedt om årlige framdriftsrapporter, men i november 2019 var NB-CVOT-3-studien fortsatt ikke igangsatt.

I desember 2020 hevdet innehaveren av markedsføringstillatelsen, basert på data fra USA som viste at flertallet (ca. 80 %) av pasientene avsluttet behandlingen med Mysimba før stoppregelen etter 4 måneder, at CVOT-studien, som var planlagt gjennomført i USA, ikke lenger var gjennomførbar i sin opprinnelige utforming. I 2021 foreslo MAH derfor en alternativ protokoll: en helseresultatstudie, utformet som en retrospektiv databasert kohortstudie med elektroniske pasientjournaler som primær datakilde (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Denne studieutformingen ble ikke godkjent av CHMP og arbeidsgruppen for vitenskapelig rådgivning (SAWP), ettersom det ble vurdert at denne studien ikke ville gi relevante data om den kardiovaskulære langtidssikkerheten som det var krav om da markedsføringstillatelsen for Mysimba ble gitt.

I forbindelse med endringssøknad EMA/H/C/003687/II/0056 foreslo innehaveren av markedsføringstillatelsen i januar 2022 en annen alternativ protokoll for å erstatte den planlagte pålagte CVOT-studien: en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet pragmatisk fase 4-studie som skulle fange opp kardiovaskulære resultater under virkelig bruk av naltrekson/bupropion etter innledende randomisering for å vurdere virkningen av naltrekson/bupropion på forekomsten av alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser hos personer med overvekt og fedme og dokumentert kardiovaskulær sykdom. Resultatene av denne studien var ikke forventet før 2027. Under endringsprosedyren tok CHMP opp en rekke bekymringer knyttet til studieutformingen i dette alternative studieforslaget, særlig utvalgsstørrelsen, de statistiske metodene og tidspunktene for milepæler. Protokollen som ble gjennomgått av CHMP, ble ikke ansett som akseptabel siden disse bekymringene ikke ble tatt opp. Etter å ha tatt hensyn til synet til komiteen for legemiddelovervåking (PRAC) mente ikke CHMP samlet sett at den foreslåtte alternative studien var tilstrekkelig til å generere robust dokumentasjon om den kardiovaskulære langtidssikkerheten av Mysimba. Ytterligere risikobegrensende tiltak fra innehaveren av markedsføringstillatelsen ble også ansett som utilstrekkelige for å redusere den mulige kardiovaskulære risikoen for pasienter som fikk langtidsbehandling, og for å tilfredsstille behovet for en studie som undersøkte kardiovaskulær langtidssikkerhet.

I lys av den gjenværende bekymringen vedrørende den mulige kardiovaskulære langtidssikkerhetsrisikoen ved Mysimba, og mangelen på en tilstrekkelig studieplan for å håndtere usikkerheten rundt denne risikoen, mente CHMP i juli 2023 at det var behov for en gjennomgang av alle tilgjengelige data om denne risikoen og dens innvirkning på forholdet mellom nytte og risiko for Mysimba ved den godkjente indikasjonen. Den 1. september 2023 iverksatte EU-kommisjonen en prosedyre i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og ba PRAC om å vurdere virkningen av ovenstående bekymringer om forholdet mellom nytte og risiko for Mysimba og utstede en anbefaling om hvorvidt markedsføringstillatelsen bør beholdes, endres, avbrytes eller tilbakekalles.

Sammendrag av den vitenskapelige evalueringen

CHMP vurderte de dataene som ble sendt inn av innehaveren av markedsføringstillatelsen i forhold til den kardiovaskulære langtidssikkerheten og -effekten av Mysimba ved den godkjente indikasjonen. Dette omfattet data fra de sentrale kliniske studiene, ytterligere post-hoc-analyser, data fra den tidlige avsluttede NB-CVOT-1-studien samt data fra observasjonsstudier, litteratur og sikkerhetsrapporter etter markedsføring.

Når det gjelder effekt, var både vektendringen fra utgangstidspunktet og analysene av vekttap hos respondenter på $\geq 5\%$ og $\geq 10\%$, i favør av Mysimba, tross de mer beskjedne behandlingsforskjellene

mellom Mysimba og placebo som ble observert i post hoc-analysen av de sentrale fase 3-studiene sammenlignet med de opprinnelige analysene. Resultatene viste en statistisk signifikant reduksjon av kroppsvekten sammenlignet med placebo etter omtrent ett års behandling. Til sammenligning var behandlingseffekten etter uke 52 i ITT-analysen av NB-CVOT-1-studien noe lavere sammenlignet med resultatene fra de sentrale fase 3-studiene. Sammenlignet med placebo var imidlertid andelen forsøkspersoner med $\geq 5\%$ vekttap fra utgangstidspunktet og andelen forsøkspersoner med $\geq 10\%$ vekttap fra utgangstidspunktet synkende etter 1 år i denne studien. Resultatene setter likevel ikke spørsmålstegn ved den virkningen som ble observert i fase 3-studiene som førte til godkjenningen av Mysimba, og konklusjonene om at effekten av Mysimba for vektkontroll er begrenset, men ansett for å være klinisk relevant. Etter 1 års behandling med Mysimba finnes det begrenset med kliniske data. I NB-CVOT-1-studien var de gjennomsnittlige forskjellene i vekttap i PP-populasjonen etter 52, 104 og 208 uker henholdsvis -3,66 kg (95 % KI [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (95 % KI [-3,82, -2,49]) og -3,03 kg (95 % KI [-3,87, -2,19]). For ITT-populasjonen forventes imidlertid disse verdiene å være lavere ved bruk av en egnet beregningsmetode (referansebasert multippel beregning eller måling ved utgangstidspunktet og én måling etter («baseline observation carried forward» (BOCF))). CHMP bemerket videre at resultatene fra NB-CVOT-1-studien bør tolkes med forsiktighet på grunn av den tidlige avslutningen. Dette kan ha påvirket funnenes robusthet og pålitelighet. Denne studien var dessuten ikke utformet for å vurdere langsiktig effekt på reduksjonen i kroppsvekt som enten et primært eller sekundært endepunkt.

Når det gjelder sikkerhet, bekreftet de gjennomgåtte grupperte dataene fra fase 3-studiene de sikkerhetsresultatene som ble rapportert i den opprinnelige søknaden om markedsføringstillatelse for Mysimba. I disse analysene var Mysimba forbundet med mindre uttalte reduksjoner i blodtrykk og hjerterefrekvens sammenlignet med placebo. I løpet av ett år tydet HR-punktestimatene for alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser i NB-CVOT-1-studien på en trend mot redusert risiko for alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser, men omfanget av denne reduksjonen avtok over tid (HR 0,61, 95 % konfidensintervall [KI], [0,2–1,29], 0,62, 95 % KI, [0,39–0,98] og 0,73, 95 % KI [0,47–1,14]) etter henholdsvis ≤ 16 uker, 16–52 uker og 52–104 uker). De forskjellene som ble observert mellom placebogruppen og den aktive behandlingsgruppen i denne studien, var dessuten minimale når det gjaldt blodtrykk og hjerterefrekvens. Informasjonen for pasienter som fikk behandling ut over 1 års behandling i denne studien, var imidlertid svært knapp fordi behandlingen ble avsluttet i så mange tilfeller.

Ytterligere data fra observasjonsstudier, litteratur og rapporter etter markedsføring gir ingen grunn til bekymring med hensyn til kardiovaskulær risiko. Den fullførte analysen av helseresultater identifiserte ingen tegn til økt kardiovaskulær risiko og ingen statistisk signifikant forskjell i alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser mellom Mysimba og sammenligningsgruppen (lorcaserin). I en annen studie fra virkeligheten, DUS NB-451, var det ikke vanlig med kardiovaskulære hendelser hos pasienter som fikk Mysimba. På grunnlag av litteraturgjennomgangen og den publiserte metaanalysen lot visst ikke Mysimba til å øke risikoen for alvorlige kardiovaskulære hendelser vesentlig sammenlignet med andre behandlinger. Frekvensen av hendelser som ble samlet inn fra sikkerhetsrapporter etter markedsføring, ga videre ingen vesentlig grunn til bekymring for den kardiovaskulære sikkerheten av Mysimba. CHMP bemerket imidlertid at selv om denne typen data er betryggende, har den begrenset verdi på grunn av sine iboende begrensninger. Det kan derfor ikke fjerne usikkerheten knyttet til den kardiovaskulære langtidssikkerheten av Mysimba.

CHMP mener derfor at det på grunn av funn av ugunstige blodtrykksendringer og økt hjerterefrekvens på tidspunktet for markedsføringstillatelsen for Mysimba fortsatt er grunn til bekymring knyttet til kardiovaskulær sikkerhet. Dessuten gjør ikke de gjennomgåtte dataene at CHMP kan konkludere med hensyn til den kardiovaskulære langtidssikkerheten av Mysimba, og den usikkerheten som ble påvist på tidspunktet for markedsføringstillatelsen, består. Derfor der det fortsatt nødvendig å avklare usikkerheten knyttet til kardiovaskulær langtidssikkerhet etter ett års behandling med data fra en CVOT, i henhold til vilkåret for markedsføringstillatelsen.

For å overholde vilkårene for markedsføringstillatelsen og avklare usikkerheten knyttet til den kardiovaskulære langtidsrisikoen bør innehaveren av markedsføringstillatelsen framlegge resultatene fra NB-CVOT-3 (INFORMUS)-studien. Studien pågår fortsatt, og per 31. januar 2025 var 2825 pasienter blitt randomisert. CHMP vurderte studien som akseptabel, med noen protokollendringer, som en erstatning for CVOT-studien som i dag er et vilkår for markedsføringstillatelsen (kategori 1-studie). Følgende endringer ble innført i protokollen: inkludering av et utvidet endepunkt for alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser som et nytt sekundært endepunkt (dvs. alvorlig uønsket kardiovaskulær hendelse eller koronar, cerebrovaskulær og perifer revaskularisering eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt), andre ytterligere endepunkter (død av alle årsaker og tid til død av alle årsaker), sensitivitetsanalyser for å redusere mulig feilklassifisering av hendelser, ytterligere analyser for å håndtere konkurrerende risikoer samt nye analyser for å styrke forståelsen av behandlingsvirkningen under ulike scenarioer (f.eks. ulike interkurrente hendelsesstrategier for behandlingsavbrudd og død, informativ sensurering på grunn av tap av oppfølging og ulike apriorifordelinger ved analyse). Resultatene av studien skal framlegges innen 31. desember 2028. I tillegg skal innehaver av markedsføringstillatelsen framlegge årlige rapporter om studiens framdrift. Dette skal gjenspeiles i RMP i samsvar med dette.

Den bayesianske metoden som skulle følges i studien, ble godtatt, men det er verdt å merke seg at CHMP likevel mener at den frekventistiske metoden like viktig og bør føre til lignende konklusjoner. I tillegg er sensitivitetsanalyser ved bruk av svake og ikke-informative apriorifordelinger avgjørende for å sette studieresultatene i sammenheng, og innehaveren av markedsføringstillatelsen bør framlegge slike analyser sammen med studieresultatene. Dersom innehaveren av markedsføringstillatelsen ikke framlegger disse analysene og simuleringene med hensyn til de frekventistiske driftsegenskapene for de bayesianske analysene, vil det derfor bli bedt om disse analysene og simuleringene når studieresultatene foreligger.

Det er viktig at CHMP understreket at resultatene fra studien ikke bare vil bli evaluert på grunnlag av den primære ikke-underlegenhetstesten. Omfanget og presisjonen av risikoestimatene i studien vil bli vurdert opp mot de samlede dataene som er generert i studien, og i sammenheng med all tilgjengelig dokumentasjon om den kardiovaskulære sikkerheten av Mysimba. Gjenværende usikkerhet i studieresultatene, knyttet til lite presist estimert risiko, utilstrekkelig oppfølging eller bekymring for gjenværende skjevhet, vil bli tatt med i den samlede vurderingen og kan ha en negativ innvirkning på forholdet mellom nytte og risiko for Mysimba.

Resultatene fra CVOT-3-studien er ikke tilgjengelige, og det er fortsatt usikkerhet rundt den kardiovaskulære langtidsrisikoen, men CHMP mente videre at bare pasienter som har nytte av langtidsbehandling, bør fortsette behandlingen med Mysimba i mer enn ett år, med tanke på den mulige kardiovaskulære langtidsrisikoen ved bruk av Mysimba. Følgelig anbefaler CHMP at behandling med Mysimba utover 1 år bør avbrytes dersom suksesskriteriene for effekt som allerede er fastsatt for produktet etter 16 ukers behandling, ikke i det minste opprettholdes. Behandlingen med Mysimba skal nemlig avbrytes dersom pasientene etter ett års behandling ikke har opprettholdt en nedgang på minst 5 % av kroppsvekten. Dessuten bør det angis i preparatinformasjonen at den kardiovaskulære risikoen ved bruk av Mysimba når det gis i mer enn ett år, ikke er fullstendig fastlagt. Ved den årlige evalueringen av den videre behandlingen bør helsepersonell dessuten følge med på at det ikke skjer noen negativ endring i pasientenes kardiovaskulære risiko, og at de opprettholder en vektneidgang på minst 5 % av utgangsvekten. Denne vurderingen bør gjøres i dialog med pasienten (preparatomtalens punkt 4.2). Med disse tiltakene er det bare pasienter som har varig nytte av behandlingen, som vil bli eksponert for Mysimba i mer enn ett år, noe som begrenser den mulige kardiovaskulære langtidsrisikoen for dem som ikke har nytte av den. For å informere helsepersonell tilstrekkelig om disse tiltakene og sikre riktig bruk av Mysimba bør den eksisterende forskrivningsveilederen (kalt «forskrivningssjekkliste for leger») oppdateres slik at den gjenspeiler denne anbefalingen. Det skal også sendes ut et kjære helsepersonell-brev. Det tilgjengelige

opplæringsmateriellet som helsepersonell skal bruke når de snakker om behandlingen med pasienter, bør dessuten gjenspeiles i preparatinformasjonen (preparatomtalen punkt 4.4).

I lys av det ovenstående mener komiteen at forholdet mellom nytte og risiko for Mysimba fortsatt er gunstig under forutsetning av det avtalte vilkåret for markedsføringstillatelsen, og idet det tas hensyn til de avtalte endringene i preparatinformasjonen og andre risikobegrensende tiltak.

CHMPs uttalelse

Betraktninger

- CHMP har vurdert framgangsmåten i henhold til artikkel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Mysimba.
- CHMP gjennomgikk alle tilgjengelige data som innehaveren av markedsføringstillatelsen hadde framlagt i forbindelse med den kardiovaskulære langtidssikkerheten og -effekten av Mysimba i den godkjente indikasjonen. Dette omfattet data fra de sentrale kliniske studiene, ytterligere post-hoc-analyser, data fra den tidlig avsluttede CVOT-1-studien samt data fra observasjonsstudier, litteratur og sikkerhetsrapporter etter markedsføring. I tillegg vurderte CHMP en ny CVOT-studieprotokoll foreslått av innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere å karakterisere den kardiovaskulære langtidssikkerheten og overholde vilkåret for markedsføringstillatelsen i vedlegg II.D.
- CHMP mener at de tilgjengelige dataene ikke er tilstrekkelige til å håndtere den bekymringen som allerede var identifisert på tidspunktet for markedsføringstillatelsen med hensyn til den kardiovaskulære langtidssikkerheten.
- Denne usikkerheten er fortsatt til stede, men CHMP mener at behandlingen med Mysimba bør avsluttes etter ett år dersom pasienten ikke har opprettholdt en nedgang på minst 5 % av den opprinnelige kroppsvekten. Ved den årlige evalueringen av den videre behandlingen bør helsepersonell dessuten følge med på at det ikke skjer noen negativ endring i pasientenes kardiovaskulære risiko, og at de opprettholder en vekt nedgang på minst 5 % av utgangsvekten. Denne vurderingen bør gjennomføres i dialog med pasienten.
- Endelig mener CHMP at den pågående studien av kardiovaskulær sikkerhet (INFORMUS), i henhold til den ytterligere endrede protokollen, er hensiktsmessig for å generere bevis på den kardiovaskulære langtidssikkerheten av Mysimba. Ytterligere relevante analyser som ikke gjenspeiles i protokollen, vil om nødvendig bli utbedt når resultatene fra studien foreligger. Samlet sett anses studien som akseptabel som erstatning for CVOT-studien som for tiden er pålagt som et vilkår for markedsføringstillatelsen.

Komiteen konkluderte derfor med at forholdet mellom nytte og risiko for Mysimba er gunstig under forutsetning av det avtalte vilkåret for markedsføringstillatelsen, og idet det tas hensyn til de avtalte endringene i preparatinformasjonen og andre risikobegrensende tiltak.