

Aneks IV
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Mysimba to dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej produkt leczniczy zawierający połączenie naltreksonu i bupropionu w ustalonej dawce. Dokładne neurochemiczne działanie naltreksonu i bupropionu hamujące apetyt nie jest w pełni poznane. Naltrekson jest antagonistą receptora opioidowego μ , a bupropion jest słabym inhibitorem zwrotnego wychwytu neuronalnego dopaminy i noradrenaliny. Składniki te wpływają na dwa główne obszary mózgu, w szczególności na jądro łukowate podwzgórza i mezolimbiczny układ dopaminergiczny w strukturach tzw. układu nagrody.

Produkt leczniczy Mysimba jest wskazany jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w celu kontroli masy ciała u dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość) lub
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadwaga) w obecności co najmniej jednej choroby współistniejącej związanej z masą ciała (np. cukrzyca typu 2, dyslipidemia lub kontrolowane nadciśnienie tętnicze).

Leczenie produktem Mysimba należy przerwać po 16 tygodniach, jeśli u pacjentów nie wystąpił spadek co najmniej 5% swojej początkowej masy ciała. Co roku należy ocenić konieczność kontynuacji leczenia.

Produkt uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w marcu 2015 r. na podstawie wyników czterech wieloośrodkowych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo badań fazy III dotyczących otyłości (NB-301, NB-302, NB-303 i NB-304), wykazując wyższość naltreksonu/bupropionu nad placebo w odniesieniu do dwóch równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. procentowej zmiany w stosunku do wyjściowej masy ciała oraz odsetka osób, u których całkowita masa ciała zmniejszyła się o $\geq 5\%$) mierzonych w 56. tygodniu (NB-301, NB-302 i NB-304) lub 28. tygodniu (NB-303). W czasie oceny wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (ang. *marketing authorisation application*, MAA) istniały wątpliwości co do rzeczywistego rozmiaru efektu, biorąc pod uwagę wysoki wskaźnik rezygnacji (około 50%) oraz zastosowanie metody przypisywania brakujących danych, która mogła zawyżać efekt leczenia. Jednak patrząc całościowo na wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych, a także drugorzędowych punktów końcowych związanych z glikemią i lipidami, skuteczność uznano za istotną klinicznie.

W programie fazy III naltrekson/bupropion był wiązany z przejściowym średnim względnym wzrostem ciśnienia krwi (RR) ($\sim 1\text{-}2 \text{ mmHg}$) i częstości akcji serca ($\sim 1,5 \text{ ud./min}$) w porównaniu z placebo. W przypadku stosowania naltreksonu/bupropionu częściej zgłaszano tachykardię niż w przypadku stosowania placebo. Ponadto zawał mięśnia sercowego występował częściej w grupie naltreksonu/bupropionu niż w grupie placebo, przy czym liczby te były bardzo małe. W praktyce klinicznej zgłaszano przypadki nadciśnienia tętniczego podczas stosowania innych produktów zawierających bupropion, w tym ciężkie przypadki wymagające ostrego leczenia. Zauważono ponadto, że po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia przełomu nadciśnieniowego w początkowej fazie zwiększania dawki naltreksonu/bupropionu, a przełom nadciśnieniowy uznano za działanie niepożądane w 2020 r.

W trakcie oceny MAA prowadzono badanie oceniające wpływ na układ sercowo-naczyniowy (NB-CVOT, zwane również badaniem LIGHT) i przedstawiono pierwszy wstępny raport z tego badania. Celem badania NB-CVOT była ocena wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE) u pacjentów z nadwagą lub otyłością i z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, przyjmujących produkt leczniczy Mysimba. Pierwszorzędowa analiza populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent-to-treat*, ITT) wykazała, że statystycznie istotnie więcej osób leczonych placebo (59 osób, 1,3%) niż osób

leczonych naltreksonem/bupropionem (35 osób, 0,8%) doświadczyło MACE (współczynnik ryzyka [HR] [95%CI] 0,59 [0,39-0,90]).

Chociaż te wstępne wyniki były uspokajające w perspektywie krótko- i średnioterminowej, nadal istniały wątpliwości co do długoterminowego bezpieczeństwa dotyczącego chorób układu sercowo-naczyniowego, biorąc pod uwagę ograniczony czas ekspozycji w badaniu (~30 tygodni) oraz wpływ naltreksonu/bupropionu na RR. Dlatego w celu dalszego zbadania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania naltreksonu/bupropionu dla układu sercowo-naczyniowego, Komitet ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zwrócił się o przeprowadzenie wieloośrodkowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo badania fazy IV w celu oceny wpływu naltreksonu/bupropionu na wystąpienie MACE u osób z nadwagą i otyłością, jako warunek przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Wyniki miały zostać przedłożone do końca marca 2022 r., jednak pierwsze badanie NB-CVOT przerwano wcześniej z powodu przedwczesnego odślepiania.

Rozpoczęto drugie badanie CVOT (NB-CVOT-2, zwane również NB-4001 lub CONVEENE), ale ono również zostało przedwcześnie zakończone w 2016 r. W tym czasie miało zostać rozpoczęte trzecie badanie CVOT (NB-CVOT-3), mające na celu spełnienie warunku przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Poproszono o roczne raporty z postępów, ale w listopadzie 2019 r. badanie NB-CVOT-3 nadal nie zostało jeszcze rozpoczęte.

W grudniu 2020 r., na podstawie danych ze Stanów Zjednoczonych (USA), z których wynika, że większość (około 80%) pacjentów przerwała leczenie produktem Mysimba przed upływem 4 miesięcy, gdy można było przerwać leczenie (zasada wstrzymania), posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (MAH) stwierdził, że badanie CVOT, które miało być przeprowadzone w USA, nie może być przeprowadzone w swoim pierwotnie zaplanowanym kształcie. W związku z tym w 2021 r. MAH zaproponował alternatywny protokół: badanie efektów zdrowotnych, opracowane jako retrospektywne, oparte na bazie danych badanie kohortowe z wykorzystaniem elektronicznej dokumentacji medycznej jako podstawowego źródła danych (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Projekt tego badania nie został zatwierdzony przez CHMP i jego Grupę Roboczą ds. Doradztwa Naukowego (ang. *Scientific Advice Working Party*, SAWP), ponieważ uznano, że badanie to nie dostarczy odpowiednich danych dla długoterminowego bezpieczeństwa dotyczącego układu sercowo-naczyniowego, wymaganych gdy przyznawano pozwolenie na dopuszczenie produktu Mysimba do obrotu.

W styczniu 2022 r., w kontekście wniosku o zmianę EMA/H/C/003687/II/0056, MAH zaproponował inny alternatywny protokół zastępujący planowane narzucone badanie CVOT: randomizowane, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie pragmatyczne fazy IV, mające na celu określenie wyników w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego podczas rzeczywistego stosowania naltreksonu/bupropionu po wstępnej randomizacji, aby ocenić wpływ naltreksonu/bupropionu na wystąpienie MACE u osób z nadwagą i otyłością z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Oczekiwano, że wyniki tego badania będą dostępne nie wcześniej niż w 2027 r. W trakcie procedury zmiany CHMP zgłosił szereg zastrzeżeń dotyczących projektu badania dla tej alternatywnej propozycji badania, w szczególności w odniesieniu do wielkości próby, metod statystycznych i terminów poszczególnych etapów. Protokół poddany przeglądowi przez CHMP nie został uznany za możliwy do zaakceptowania, ponieważ nie odniesiono się do tych zastrzeżeń. Ogólnie rzecz biorąc, CHMP, biorąc pod uwagę opinię Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), uznał, że proponowane alternatywne badanie nie jest wystarczające, aby dostarczyć wiarygodne dowody dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu Mysimba w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. Dodatkowe środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka zaproponowane przez MAH również uznano za niewystarczające, aby ograniczyć potencjalne ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego dla pacjentów otrzymujących długoterminowe leczenie oraz aby

wyeliminować konieczność przeprowadzenia badania oceniającego długoterminowe bezpieczeństwo w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego.

W lipcu 2023 r., w świetle utrzymujących się zastrzeżeń dotyczących potencjalnego ryzyka dotyczącego długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu Mysimba w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, a także braku odpowiedniego planu badania w celu rozwiązania wątpliwości dotyczących tego ryzyka, CHMP uznał, że należy przeprowadzić przegląd wszystkich dostępnych danych dotyczących tego ryzyka oraz jego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Mysimba w zatwierdzonym wskazaniu. W dniu 1 września 2023 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do CHMP o ocenę wpływu powyższych zastrzeżeń na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Mysimba oraz wydanie zalecenia w sprawie utrzymania, zmiany, zawieszenia lub cofnięcia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

CHMP rozważył dane przedstawione przez MAH dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu Mysimba w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego oraz skuteczności tego produktu w zatwierdzonym wskazaniu. Były to dane z kluczowych badań klinicznych, dodatkowa analiza post hoc, dane z przedwcześnie zakończonego badania NB-CVOT-1, a także dane z badań nieinterwencyjnych, piśmiennictwa i raportów o bezpieczeństwie stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Jeśli chodzi o skuteczność, pomimo pomniejszych różnic w leczeniu między produktem Mysimba a placebo zaobserwowanych w analizie post hoc kluczowych badań fazy III w porównaniu z pierwotnymi analizami, zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych oraz spadek masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ w analizie pacjentów odpowiadających na leczenie były na korzyść produktu Mysimba. Wyniki wskazały na statystycznie istotną redukcję masy ciała w porównaniu do placebo po około 1 roku leczenia. Dla porównania efekt leczenia w 52. tygodniu w analizie ITT w badaniu NB-CVOT-1 był nieco niższy w porównaniu do wyników kluczowych badań fazy III. Jednak w tym badaniu, w porównaniu z placebo, odsetek pacjentów z $\geq 5\%$ spadkiem masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej oraz odsetek pacjentów z $\geq 10\%$ spadkiem masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej zmniejszał się po upływie 1 roku. Nadal jednak wyniki te nie podważają znaczenia efektów zaobserwowanych w badaniach fazy III prowadzących do wydania pozwolenia na stosowanie produktu Mysimba ani wniosków, że skuteczność stosowania produktu Mysimba w kontrolowaniu masy ciała jest ograniczona, ale uważana za klinicznie istotną. Po upływie 1 roku stosowania produktu Mysimba dostępne są ograniczone dane kliniczne. W badaniu NB-CVOT-1 średnie różnice w spadku masy ciała w populacji PP w tygodniu 52., 104. i 208. wynosiły odpowiednio -3,66 kg (95% CI [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (95% CI [-3,82, -2,49]) oraz -3,03 kg (95% CI [-3,87, -2,19]). Oczekuje się jednak, że w przypadku populacji ITT, przy zastosowaniu odpowiedniej metody przypisywania brakujących danych (metoda wielokrotnego przypisywania brakujących danych oparta na danych referencyjnych lub metoda w oparciu o ekstrapolację wyjściową obserwacji [ang. *Baseline Observation Carried Forward* (BOCF)]) wartości te będą niższe. CHMP zauważył również, że wyniki z badania NB-CVOT-1 należy interpretować ostrożnie ze względu na jego przedwczesne zakończenie. Mogło to wpłynąć na rzetelność i wiarygodność ustaleń. Ponadto badanie to nie zostało opracowane w celu oceny długoterminowej skuteczności zmniejszenia masy ciała jako pierwszorzędowego lub drugorzędowego punktu końcowego.

Jeśli chodzi o bezpieczeństwo stosowania produktu, przeanalizowane zbiorcze dane z badań fazy III potwierdziły wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione we wstępnym wniosku o dopuszczenie produktu Mysimba do obrotu. W tych analizach stosowanie produktu Mysimba wiązało się z mniej wyraźnym obniżeniem RR i częstości akcji serca niż w przypadku placebo. W ciągu 1 roku estymatory punktowe HR dla MACE w badaniu NB-CVOT-1 wskazywały na tendencję do spadku ryzyka wystąpienia MACE, jednak zakres tego spadku zmniejszał się z upływem czasu (HR 0,61, 95%

przedział ufności [CI], [0,2–1,29], 0,62, 95% CI, [0,39-0,98] i 0,73, 95% CI [0,47–1,14]) odpowiednio po ≤ 16 tygodniach, 16-52 tygodniach i 52-104 tygodniach). Ponadto różnice zaobserwowane w tym badaniu pomiędzy grupą placebo a grupą pacjentów aktywnie leczonych w odniesieniu do RR i częstości akcji serca były minimalne. Informacje dotyczące pacjentów otrzymujących leczenie przez okres dłuższy niż 1 rok w ramach tego badania były jednak bardzo ograniczone ze względu na dużą liczbę przypadków przerwania leczenia.

Dodatkowe dane z badań nieinterwencyjnych, piśmiennictwa i raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu nie budzą obaw dotyczących ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Zakończona analiza efektów zdrowotnych nie wykazała żadnych dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych ani statystycznie istotnej różnicy w zakresie MACE pomiędzy produktem Mysimba a grupą porównawczą (lorkaseryna). W innym badaniu w warunkach rzeczywistych, w badaniu DUS NB-451, zdarzenie sercowo-naczyniowe nie występowało często u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Mysimba. Z przeglądu piśmiennictwa i opublikowanych metaanaliz wynika, że produkt Mysimba nie zwiększa znacząco ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z innymi metodami leczenia. Ponadto częstość zdarzeń zebranych w raportach o bezpieczeństwie stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wzbudziła istotnych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Mysimba w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. CHMP zauważył jednak, że ten rodzaj danych – mimo że mają charakter uspokajający – ma ograniczoną wartość z uwagi na nieodłącznie towarzyszące im ograniczenia. W związku z tym nie mogą one zmniejszyć wątpliwości co do długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu Mysimba w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego.

Dlatego CHMP uważa, że obawy dotyczące bezpieczeństwa układu sercowo-naczyniowego, które pojawiły się z powodu stwierdzenia niekorzystnych zmian RR i przyspieszenia akcji serca w momencie dopuszczenia produktu Mysimba do obrotu, są nadal aktualne. Ponadto przeanalizowane dane nie pozwalają CHMP wyciągnąć wniosków na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu Mysimba w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, a wątpliwości stwierdzone w momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są nadal aktualne. W związku z tym wątpliwości dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego po roku leczenia nadal wymagają wyjaśnienia na podstawie danych pochodzących z badania CVOT, zgodnie z warunkiem przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Aby spełnić warunek przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i rozwiązać wątpliwości dotyczące długoterminowego ryzyka sercowo-naczyniowego, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania NB-CVOT-3 (INFORMUS). Obecnie badanie trwa i na dzień 31 stycznia 2025 r. randomizowano do niego 2825 pacjentów. CHMP dopuścił to badanie, z pewnymi zmianami w protokole, jako zamiennik badania CVOT, które obecnie jest warunkiem przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (badanie kategorii 1). Do protokołu wprowadzono następujące zmiany: uwzględnienie rozszerzonego punktu końcowego MACE jako nowego drugorzędowego punktu końcowego (tj. MACE lub jakiegokolwiek zdarzenia związane z rewaskularyzacją wieńcową, mózgowo-naczyniową i obwodową lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca), inne dodatkowe punkty końcowe (zgon z jakiegokolwiek przyczyny i czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny), analizy wrażliwości mające na celu ograniczenie potencjalnej błędnej klasyfikacji zdarzeń, dodatkowe analizy mające na celu uwzględnienie ryzyk współzawodniczących, a także nowe analizy mające na celu lepsze zrozumienie efektu leczenia w różnych scenariuszach (np. różne strategie dotyczące zdarzeń współistniejących w przypadku przerwania leczenia i zgonu, cenzura informacyjna z powodu braku dalszych obserwacji i różnic we wcześniejszych analizach). Wyniki badania powinny być przedstawione do 31 grudnia 2028 r. Ponadto MAH powinien przedkładać coroczne raporty z postępów badania. Należy to odpowiednio uwzględnić w planie zarządzania ryzykiem (RMP).

Trzeba również zauważyć, że chociaż w badaniu przyjęto podejście bayesowskie, CHMP uważa, że podejście częstościowe jest równie ważne i powinno prowadzić do podobnych wniosków. Ponadto

analizy wrażliwości z wykorzystaniem wcześniejszych danych o słabym i nieinformacyjnym charakterze mają zasadnicze znaczenie dla umieszczenia wyników badania w odpowiednim kontekście i powinny być dostarczone przez MAH wraz z wynikami badania. W związku z tym, jeśli MAH nie przedstawi tych analiz i symulacji dotyczących cech częstościowych dla analiz bayesowskich, będą one wymagane po udostępnieniu wyników badania.

Co ważne, CHMP podkreślił, że wyniki badania nie będą oceniane jedynie na podstawie podstawowego testu non-inferiority (mającego wykazać co najmniej taką samą skuteczność). Wielkość i dokładność szacunków ryzyka w tym badaniu będą ocenione w odniesieniu do całości danych wygenerowanych w badaniu oraz w kontekście wszystkich dostępnych dowodów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Mysimba dla układu sercowo-naczyniowego. Utrzymujące się wątpliwości co do wyników badania, związane z niedokładnością szacowanego ryzyka, niewystarczającymi dalszymi obserwacjami lub obawami dotyczącymi istniejących błędów, zostanie uwzględniona w ogólnej ocenie i może niekorzystnie wpłynąć na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Mysimba.

Ponadto, chociaż wyniki badania CVOT-3 nie są dostępne i nadal istnieją wątpliwości dotyczące długoterminowego ryzyka sercowo-naczyniowego, CHMP uznał, że tylko pacjenci, którzy odnoszą korzyści z długoterminowego leczenia, powinni kontynuować leczenie produktem Mysimba przez okres dłuższy niż 1 rok, biorąc pod uwagę potencjalne długoterminowe ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem produktu Mysimba. W związku z tym CHMP zaleca przerwanie leczenia produktem Mysimba trwającego dłużej niż 1 rok, jeżeli już ustalone dla produktu kryteria skuteczności po 16 tygodniach leczenia nie będą na co najmniej takim poziomie, jaki jest wymagany w tych kryteriach. Oznacza to, że leczenie produktem Mysimba należy przerwać, jeżeli po roku leczenia masa ciała pacjenta nie zmniejszy się o co najmniej 5%. Ponadto w drukach informacyjnych należy zaznaczyć, że nie określono w pełni ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z przyjmowaniem produktu leczniczego Mysimba przez okres dłuższy niż rok. Podczas corocznej oceny dotyczącej kontynuacji leczenia pracownicy służby zdrowia powinni również monitorować, czy nie ma niepożądanych zmian ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów oraz czy utrzymuje się spadek masy ciała o co najmniej 5% w stosunku do początkowej masy ciała. Ocenę tę należy przeprowadzić wspólnie z pacjentem (patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego). Dzięki tym działaniom jedynie pacjenci, u których leczenie przyniesie trwałe korzyści, będą poddawani działaniu produktu Mysimba przez okres dłuższy niż 1 rok, minimalizując tym samym potencjalne długoterminowe ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u osób, u których leczenie nie przynosi korzyści. Aby odpowiednio poinformować pracowników służby zdrowia o tych środkach i zapewnić właściwe stosowanie produktu Mysimba, należy zaktualizować istniejący przewodnik dla lekarzy przepisujących lek (o nazwie „lista kontrolna dla lekarzy przepisujących produkt leczniczy”), tak aby uwzględniał to zalecenie. Należy również rozesłać pismo skierowane do pracowników opieki zdrowotnej. W drukach informacyjnych (punkt 4.4 ChPL) powinny również znaleźć się materiały edukacyjne, z których pracownicy służby zdrowia mogą korzystać przy omawianiu leczenia z pacjentami.

W związku z powyższym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Mysimba pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem uzgodnionego warunku przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz uwzględnienia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych i innych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Opinia CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył wszczęcie względem produktu leczniczego Mysimba procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

CHMP dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych przedstawionych przez MAH dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mysimba w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego oraz skuteczności tego produktu w zatwierdzonym wskazaniu. Były to dane z kluczowych badań klinicznych, dodatkowa analiza post hoc, dane z przedwcześnie zakończonego badania CVOT-1, a także dane z badań nieinterwencyjnych, piśmiennictwa i raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu. Ponadto CHMP rozważył nowy protokół dla badania CVOT zaproponowany przez MAH, w celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu dla układu sercowo-naczyniowego oraz w celu spełnienia warunku przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, określonego w Aneksie II.D.

- CHMP uznał, że dostępne dane nadal nie pozwalają rozwiązać obaw już stwierdzonych w momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania produktu dla układu sercowo-naczyniowego.
- Wątpliwości te wciąż są aktualne i CHMP uważa, że leczenie produktem Mysimba powinno zostać przerwane po upływie jednego roku, jeżeli pacjent nie utrzymał spadku masy ciała o co najmniej 5% w stosunku do swojej pierwotnej masy ciała. Podczas corocznej oceny dotyczącej kontynuacji leczenia pracownicy służby zdrowia powinni również monitorować, czy nie ma niepożądanych zmian w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów oraz czy utrzymuje się spadek masy ciała o co najmniej 5% w stosunku do początkowej masy ciała. Ocenę tę należy przeprowadzić wspólnie z pacjentem.
- Ponadto CHMP uważa, że trwające badanie dotyczące bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego (INFORMUS), zgodnie z później zmienionym protokołem, jest odpowiednie, aby uzyskać dowody na długoterminowe bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Mysimba w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. W razie potrzeby po udostępnieniu wyników tego badania konieczne może być przedstawienie dodatkowych analiz nieuwzględnionych w protokole. Ogólnie badanie to dopuszcza się jako zamiennik badania CVOT, które obecnie jest wymagane jako warunek przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W związku z tym Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Mysimba jest pozytywny z zastrzeżeniem uzgodnionego warunku przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz uwzględnienia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych i innych działaniach mających na celu zminimalizowanie ryzyka.