

Anexo IV
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Mysimba é um medicamento autorizado por procedimento centralizado que contém uma associação de dose fixa de naltrexona e bupropiom. Os efeitos neuroquímicos exatos de supressão do apetite pela associação naltrexona/bupropiom não são totalmente conhecidos. A naltrexona é um antagonista opiáceo μ e o bupropiom é um fraco inibidor da dopamina neuronal e da recaptção da norepinefrina. Estes componentes afetam duas áreas principais do cérebro, especificamente o núcleo arqueado do hipotálamo e o sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico.

Mysimba é indicado, como adjuvante de uma dieta baixa em calorias e com aumento da atividade física, para o tratamento do peso em doentes adultos (≥ 18 anos) com um índice de massa corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m² (obesos), ou
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (excesso de peso) na presença de uma ou mais comorbidades relacionadas com o peso (por exemplo, diabetes tipo 2, dislipidemia ou hipertensão controlada)

O tratamento com Mysimba deve ser descontinuado após 16 semanas, se os doentes não tiverem perdido pelo menos 5 % do seu peso corporal inicial. A necessidade de continuação do tratamento deve ser reavaliada anualmente.

Em março de 2015, foi concedida uma Autorização de Introdução no Mercado com base nos resultados de quatro estudos de obesidade de fase 3, multicêntricos, com dupla ocultação e controlados com placebo (NB-301, NB-302, NB-303 e NB-304), que demonstraram a superioridade de naltrexona/bupropiom em relação ao placebo para os dois endpoints co-principais (ou seja, a alteração percentual do peso corporal do ponto basal e a proporção de indivíduos que atingiram ≥ 5 % de perda de peso corporal total) medidos na semana 56 (NB-301, NB-302 e NB-304) ou na semana 28 (NB-303). No momento da avaliação do pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), existiam incertezas quanto à dimensão real do efeito, dada a elevada taxa de abandono (cerca de 50 %), e à utilização de um método de imputação para os dados em falta que poderia ter sobrestimado o efeito do tratamento. No entanto, ao observar os resultados dos endpoints principais, bem como dos endpoints secundários relacionados com a glicemia e os lípidos na sua totalidade, a eficácia foi considerada clinicamente relevante.

No programa da fase 3, naltrexona/bupropiom foi associado a aumentos médios relativos transitórios da pressão arterial (PA) (~ 1 -2 mmHg) e da frequência cardíaca ($\sim 1,5$ bpm) em comparação com o placebo. A taquicardia foi notificada mais frequentemente com naltrexona/bupropiom do que com o placebo. Além disso, o enfarte do miocárdio ocorreu mais frequentemente no grupo de naltrexona/bupropiom do que no grupo do placebo, embora os números fossem muito pequenos. Na prática clínica, foram notificados casos de hipertensão com outros medicamentos que contêm bupropiom, incluindo alguns casos graves que necessitaram de tratamento urgente. Observou-se ainda que foram notificados casos pós-comercialização de crise hipertensiva durante a fase de titulação inicial com naltrexona/bupropiom, tendo a crise hipertensiva sido identificada como uma reação adversa em 2020.

Durante a avaliação do pedido de AIM, estava em curso um ensaio de resultados cardiovasculares (NB-CVOT; também designado por ensaio LIGHT) e foi submetido o primeiro relatório intercalar do estudo. O objetivo do estudo NB-CVOT era avaliar a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares adversos major (ACAM) em doentes com excesso de peso e obesos com fatores de risco CV a receber Mysimba. A análise primária da população «intenção de tratar» (ITT) mostrou que, de forma estatisticamente significativa, mais indivíduos tratados com placebo (59 indivíduos, 1,3 %), em comparação com naltrexona/bupropiom (35 indivíduos, 0,8 %) sofreram ACAM (hazard ratio [HR] [IC a 95 %] 0,59 [0,39-0,90]).

Embora estes resultados intercalares tenham sido tranquilizadores a curto e médio prazo, subsistiu incerteza no que diz respeito à segurança CV a longo prazo, tendo em conta o tempo de exposição limitado no estudo (~ 30 semanas) e os efeitos de naltrexona/bupropiom na PA. Por conseguinte, a fim de investigar mais aprofundadamente a segurança CV a longo prazo de naltrexona/bupropiona, foi solicitada pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) a realização de um estudo de fase 4, multicêntrico, randomizado com dupla ocultação e controlado com placebo para avaliar o efeito de naltrexona/bupropiom sobre a ocorrência de ACAM em indivíduos com excesso de peso e obesos, e imposto como condição para a Autorização de Introdução no Mercado. Os resultados deveriam ser submetidos até ao final de março de 2022. No entanto, este primeiro NB-CVOT foi terminado prematuramente devido a desocultação pré-termo.

Um segundo estudo CVOT (NB-CVOT-2, também denominado Nb-4001, ou CONVENE) foi iniciado, mas também terminou prematuramente em 2016. Nessa altura, devia ser iniciado um terceiro CVOT (NB-CVOT-3) para cumprir a condição da Autorização de Introdução no Mercado. Foram solicitados relatórios anuais de progresso, mas, em novembro de 2019, o estudo NB-CVOT-3 ainda não tinha sido iniciado.

Em dezembro de 2020, com base nos dados dos Estados Unidos (EUA) que mostram que a maioria (aproximadamente 80 %) dos doentes descontinuou o tratamento com Mysimba antes da regra de interrupção aos 4 meses, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) alegou que o estudo CVOT, previsto para ser realizado nos EUA, já não era viável no seu desenho original. Por conseguinte, em 2021, o titular da AIM propôs um protocolo alternativo: um estudo de resultados de saúde, concebido como um estudo retrospectivo de coortes em bases de dados utilizando registos de saúde eletrónicos como fonte de dados primária (EMEA/H/C/003687/ANX/001.6). Este desenho do estudo não foi aprovado pelo CHMP e pelo seu Grupo de Trabalho de Aconselhamento Científico (SAWP), uma vez que se considerou que este estudo não forneceria dados relevantes relativamente à segurança CV a longo prazo, conforme exigido aquando da concessão da Autorização de Introdução no Mercado de Mysimba.

Em janeiro de 2022, no contexto do pedido de alteração EMEA/H/C/003687/II/0056, o titular da AIM propôs outro protocolo alternativo para substituir o estudo CVOT imposto: um ensaio pragmático de fase 4, randomizado, controlado com placebo, com dupla ocultação, destinado a captar os resultados CV durante a utilização no mundo real de naltrexona/bupropiom após a randomização inicial, a fim de avaliar o efeito de naltrexona/bupropiom sobre a ocorrência de ACAM em indivíduos com excesso de peso e obesos com doença CV documentada. Os resultados deste estudo não eram esperados antes de 2027. Durante o procedimento de alteração, o CHMP manifestou várias preocupações relativamente ao desenho do estudo desta proposta de estudo alternativa, em particular no que se refere ao tamanho da amostra, aos métodos estatísticos e aos prazos relativos às etapas principais. O protocolo revisto pelo CHMP não foi considerado aceitável, uma vez que estas preocupações não foram abordadas. Globalmente, o CHMP, tendo em conta o parecer do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), não considerou o estudo alternativo proposto suficiente para gerar evidências sólidas sobre a segurança CV a longo prazo de Mysimba. As medidas adicionais de minimização do risco propostas pelo titular da AIM foram também consideradas insuficientes para mitigar o potencial risco CV para os doentes que recebem tratamento de longo prazo e para superar a necessidade de um estudo que investigasse a segurança CV a longo prazo.

Em julho de 2023, tendo em conta a preocupação que subsiste relativamente ao potencial risco de segurança CV a longo prazo de Mysimba e a falta de um plano de estudo adequado para abordar a incerteza acerca deste risco, o CHMP considerou ser necessária a realização de uma revisão de todos os dados disponíveis sobre este risco e o seu impacto na relação benefício-risco de Mysimba na indicação aprovada. Em 1 de setembro de 2023, a CE desencadeou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco de Mysimba e emitisse uma recomendação sobre se a Autorização de Introdução no Mercado deveria ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Resumo da avaliação científica

O CHMP teve em conta os dados submetidos pelo titular da AIM relativos à segurança CV a longo prazo e à eficácia de Mysimba na sua indicação autorizada. Tal incluiu dados dos ensaios clínicos principais, análises post hoc adicionais, dados do ensaio NB-CVOT-1 terminado precocemente, bem como dados de estudos não intervencionais, da literatura e de relatórios de segurança pós-comercialização.

Relativamente à eficácia, apesar das diferenças de tratamento mais modestas entre Mysimba e o placebo observadas na análise post hoc dos estudos principais de fase 3 em comparação com as análises originais, a alteração de peso desde o ponto basal, bem como as análises de resposta de $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ de perda de peso, foram todas favoráveis a Mysimba. Os resultados indicaram uma redução estatisticamente significativa do peso corporal em comparação com o placebo após aproximadamente 1 ano de tratamento. Em comparação, o efeito do tratamento na semana 52 na análise ITT do estudo NB-CVOT-1 foi ligeiramente inferior comparativamente aos resultados dos ensaios principais de fase 3. No entanto, neste estudo, em comparação com o placebo, a proporção de indivíduos com uma perda de peso $\geq 5\%$ desde o ponto basal e a proporção de indivíduos com uma perda de peso $\geq 10\%$ desde o ponto basal estavam a diminuir para além de 1 ano. No entanto, os resultados não põem em causa o efeito observado nos estudos de fase 3 que conduziram à autorização de Mysimba e as conclusões de que a eficácia de Mysimba no controlo do peso é limitada, mas considerada clinicamente relevante. Para além de 1 ano de tratamento com Mysimba, os dados clínicos disponíveis são limitados. No estudo NB-CVOT-1, as diferenças médias na perda de peso na população PP às 52, 104 e 208 semanas foram de -3,66 kg (IC a 95 % [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (IC a 95 % [-3,82, -2,49]) e -3,03 kg (IC a 95 % [-3,87, -2,19]), respetivamente. No entanto, para a população ITT, utilizando um método de imputação adequado (imputação múltipla baseada na referência ou observação realizada no ponto basal [BOCF – baseline observation carried forward]), espera-se que estes valores sejam inferiores. O CHMP observou ainda que os resultados do estudo NB-CVOT-1 devem ser interpretados com precaução devido ao seu término precoce. Esta situação pode ter afetado a robustez e a fiabilidade das conclusões. Além disso, este estudo não foi concebido para avaliar a eficácia a longo prazo na redução do peso corporal como endpoint principal ou secundário.

Relativamente à segurança, os dados agrupados revistos dos estudos de fase 3 confirmaram os resultados de segurança notificados no pedido inicial de Autorização de Introdução no Mercado para Mysimba. Nestas análises, Mysimba foi associado a reduções menos pronunciadas da PA e da frequência cardíaca, em comparação com o placebo. Ao longo de 1 ano, as estimativas pontuais de HR para ACAM no estudo NB-CVOT-1 sugeriram uma tendência para uma redução do risco de ACAM, mas a extensão desta redução diminuiu ao longo do tempo (HR 0,61, intervalo de confiança [IC] a 95 %, [0,2-1,29], 0,62, IC a 95 %, [0,39-0,98] e 0,73, IC a 95 % [0,47-1,14]) às ≤ 16 semanas, 16-52 semanas e 52-104 semanas, respetivamente). Além disso, neste estudo, as diferenças observadas entre os grupos de tratamento com placebo e os grupos de tratamento ativo foram mínimas no que respeita à PA e à frequência cardíaca. No entanto, a informação relativa aos doentes que receberam tratamento para além de 1 ano neste estudo foi muito escassa devido ao elevado número de descontinuações do tratamento.

Os dados adicionais de estudos não intervencionais, da literatura e de relatórios pós-comercialização não acrescentam preocupações em relação ao risco CV. A análise completa dos resultados de saúde não identificou qualquer evidência de excesso de risco CV, nem qualquer diferença estatisticamente significativa nos ACAM entre Mysimba e o grupo comparador (lorcaserina). Noutro estudo do mundo real, DUS Nb-451, os acontecimentos CV não foram frequentes nos doentes que receberam Mysimba. Com base na revisão da literatura e na meta-análise publicada, verificou-se que Mysimba não parece aumentar significativamente o risco de acontecimentos CV major em comparação com outros tratamentos. Além disso, a taxa de acontecimentos recolhidos a partir dos relatórios de segurança pós-comercialização não suscitou uma preocupação significativa com a segurança CV de Mysimba. No entanto, o CHMP observou que, embora tranquilizador, este tipo de dados tem um valor limitado

devido às suas limitações inerentes. Consequentemente, não pode atenuar a incerteza relacionada com a segurança CV a longo prazo de Mysimba.

Por conseguinte, o CHMP considera que a preocupação relativa à segurança CV, que foi levantada devido aos achados de alterações desfavoráveis da PA e ao aumento da frequência cardíaca no momento da Autorização de Introdução no Mercado do Mysimba, permanece. Além disso, os dados revistos não permitem ao CHMP chegar a uma conclusão sobre a segurança CV a longo prazo de Mysimba e a incerteza identificada no momento da Autorização de Introdução no Mercado permanece. Assim, as incertezas relativas à segurança CV a longo prazo para além de 1 ano de tratamento ainda necessitam de ser abordadas com dados provenientes de um CVOT, de acordo com a condição para a concessão da Autorização de Introdução no Mercado.

Para cumprir a condição da Autorização de Introdução no Mercado e abordar as incertezas em relação ao risco CV a longo prazo, o titular da AIM deve submeter os resultados do estudo NB-CVOT-3 (INFORMUS). O estudo está em curso e, a 31 de janeiro de 2025, tinham sido randomizados 2825 doentes. O CHMP considerou o estudo aceitável, com algumas alterações ao protocolo, em substituição do estudo CVOT atualmente imposto como condição para a Autorização de Introdução no Mercado (estudo de categoria 1). Foram introduzidas as seguintes alterações no protocolo: inclusão de um endpoint ACAM alargado como novo endpoint secundário (ou seja, ACAM ou quaisquer acontecimentos de revascularização coronária, cerebrovascular e periférica, ou hospitalização por insuficiência cardíaca), outros endpoints adicionais (morte por todas as causas e tempo até à morte por todas as causas), análises de sensibilidade para mitigar potenciais erros de classificação dos acontecimentos, análises adicionais para abordar riscos concorrentes, bem como novas análises para reforçar a compreensão do efeito do tratamento em vários cenários (por exemplo, diferentes estratégias de acontecimentos intercorrentes para a descontinuação do tratamento e morte, censura informativa devido à perda de seguimento e diferentes priors de análise). Os resultados do estudo devem ser submetidos até 31 de dezembro de 2028. Além disso, o titular da AIM deve submeter relatórios anuais sobre o progresso do estudo. Tal deve ser refletido no PGR em conformidade.

De notar que, embora a abordagem Bayesiana a seguir no estudo tenha sido aceite, o CHMP considera que a abordagem frequentista é igualmente importante e deverá conduzir a conclusões semelhantes. Além disso, as análises de sensibilidade utilizando priors fracas e não informativas são essenciais para contextualizar os resultados do estudo e devem ser fornecidas pelo titular da AIM com os resultados do estudo. Por conseguinte, caso não sejam fornecidas pelo titular da AIM, estas análises e simulações relativas às características operacionais frequentistas para as análises Bayesianas serão solicitadas quando os resultados do estudo estiverem disponíveis.

Mais importante ainda, o CHMP salientou que os resultados do estudo não serão avaliados simplesmente com base no seu teste de não inferioridade primário. A magnitude e a precisão das estimativas do risco no estudo serão avaliadas em relação à totalidade dos dados gerados no estudo e no contexto de todas as evidências disponíveis sobre a segurança CV de Mysimba. A incerteza remanescente nos resultados do estudo, relacionada com a fraca precisão dos riscos estimados, o seguimento insuficiente ou as preocupações relativas ao enviesamento remanescente, será tida em conta na avaliação global e pode ter um impacto negativo na relação benefício-risco de Mysimba.

Além disso, embora os resultados do estudo CVOT-3 não estejam disponíveis e a incerteza relativamente ao risco CV a longo prazo permaneça, o CHMP considerou que apenas os doentes que beneficiam de tratamento a longo prazo devem continuar o tratamento com Mysimba por um período superior a 1 ano, tendo em conta o potencial risco CV a longo prazo de Mysimba. Consequentemente, o CHMP recomenda que o tratamento com Mysimba para além de 1 ano deve ser descontinuado se os critérios de sucesso da eficácia já estabelecidos para o medicamento após 16 semanas de tratamento não forem, pelo menos, mantidos. Nomeadamente, o tratamento com Mysimba deve ser descontinuado se os doentes, após um ano de tratamento, não tiverem mantido uma perda de, pelo menos, 5 % do peso corporal. Além disso, deve ser especificado na informação do medicamento que os riscos CV de

Mysimba quando administrado por um período superior a um ano não foram totalmente determinados. Além disso, ao avaliar anualmente a continuação do tratamento, os profissionais de saúde (PS) devem monitorizar a ausência de alterações adversas no risco cardiovascular dos doentes e a manutenção da perda de peso de, pelo menos, 5 % do seu peso inicial. Esta avaliação deve ser realizada em discussão com o doente (secção 4.2 do RCM). Com estas medidas, apenas os doentes que beneficiam de forma sustentável do tratamento serão expostos a Mysimba durante mais de 1 ano, minimizando assim os potenciais riscos CV a longo prazo para os que não beneficiam do tratamento. A fim de informar adequadamente os PS acerca destas medidas e assegurar a utilização adequada de Mysimba, o guia de prescrição existente (designado «lista de verificação de prescrição para médicos») deve ser atualizado de modo a refletir esta recomendação. Deve também ser distribuída uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (CDPS). Além disso, os materiais educacionais disponíveis a serem utilizados pelos PS na discussão do tratamento com os doentes devem ser refletidos na informação do medicamento (secção 4.4 do RCM).

Face ao acima exposto, o Comité considera que a relação benefício-risco de Mysimba permanece favorável, sob reserva da condição acordada para a Autorização de Introdução no Mercado e tendo em consideração as alterações acordadas à informação do medicamento e outras medidas de minimização do risco.

Parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O CHMP teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativo a Mysimba.
- O CHMP reviu todos os dados disponíveis submetidos pelo titular da AIM relativos à segurança cardiovascular a longo prazo e à eficácia de Mysimba na sua indicação autorizada. Tal incluiu dados dos ensaios clínicos principais, análises post hoc adicionais, dados do ensaio CVOT-1 terminado precocemente, bem como dados de estudos não intervencionais, da literatura e de relatórios de segurança pós-comercialização. Além disso, o CHMP considerou um novo protocolo de estudo CVOT, proposto pelo titular da AIM, a fim de caracterizar melhor a segurança cardiovascular a longo prazo e para cumprir a condição do anexo II.D da Autorização de Introdução no Mercado.
- O CHMP considera que os dados disponíveis continuam a ser insuficientes para dar resposta à preocupação já identificada no momento da autorização de introdução no mercado no que diz respeito à segurança cardiovascular a longo prazo.
- Enquanto esta incerteza persistir, o CHMP considera que o tratamento com Mysimba deve ser descontinuado após um ano se o doente não tiver mantido uma perda de, pelo menos, 5 % do seu peso corporal inicial. Além disso, ao avaliar anualmente a continuação do tratamento, os profissionais de saúde devem monitorizar a ausência de alterações adversas no risco cardiovascular dos doentes e a manutenção da perda de peso de, pelo menos, 5 % do seu peso inicial. Esta avaliação deve ser realizada em discussão com o doente.
- Por último, o CHMP considera que o estudo de segurança cardiovascular (INFORMUS) em curso, de acordo com o seu protocolo alterado, é adequado para gerar evidências sobre a segurança cardiovascular a longo prazo de Mysimba. Serão solicitadas análises adicionais relevantes não refletidas no protocolo quando os resultados do estudo estiverem disponíveis, se necessário. De um modo geral, o estudo é considerado aceitável como substituição do estudo CVOT, atualmente imposto como condição para a Autorização de Introdução no Mercado.

Por conseguinte, o Comité concluiu que a relação benefício-risco de Mysimba é favorável, sob reserva da condição acordada para a Autorização de Introdução no Mercado e tendo em consideração as alterações acordadas à informação do medicamento e outras medidas de minimização do risco.