

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Mysimba este un medicament autorizat la nivel central care conține o combinație de naltrexonă și bupropionă în doză fixă. Efectele neurochimice exacte ale naltrexonei și bupropionei de suprimare a apetitului nu sunt pe deplin înțelese. Naltrexona este un antagonist mu-opioid, iar bupropiona este un inhibitor slab al recaptării dopaminei neuronale și norepinefrinei. Aceste componente afectează două zone principale din creier, în special nucleul arcuat al hipotalamusului și sistemul de recompensă dopaminergică mezolimbică.

Mysimba este indicat ca adjuvant într-o dietă cu conținut redus de calorii și activitate fizică sporită, pentru gestionarea greutateii la pacienți adulți (≥ 18 ani) cu un indice inițial de masă corporală (IMC) de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obezi) sau
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ până la $< 30 \text{ kg/m}^2$ (supraponderali) în prezența uneia sau mai multor comorbidități legate de greutate (de exemplu, diabet de tip 2, dislipidemie sau hipertensiune arterială controlată)

Tratamentul cu Mysimba trebuie întrerupt după 16 săptămâni dacă pacienții nu au pierdut cel puțin 5 % din greutatea inițială. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată anual.

Medicamentul a primit autorizație de punere pe piață în martie 2015, pe baza rezultatelor din patru studii de fază 3 pentru obezitate, multicentrice, dublu-orb, controlate cu placebo (NB-301, NB-302, NB-303 și NB-304), care au demonstrat superioritatea naltrexonei/bupropionei față de placebo pentru cele două criterii finale co-principale de evaluare (și anume variația procentuală în raport cu greutatea inițială și proporția de subiecți care au obținut o reducere totală a greutateii ≥ 5 %) măsurate în săptămâna 56 (NB-301, NB-302 și NB-304) sau săptămâna 28 (NB-303). La momentul evaluării cererii de autorizație de punere pe piață (APP), existau incertitudini cu privire la amploarea reală a efectului, având în vedere rata mare de abandon (aproximativ 50 %) și utilizarea unei metode de imputare pentru datele lipsă care ar fi putut supraestima efectul tratamentului. Cu toate acestea, când se analizează în ansamblu rezultatele criteriilor finale de evaluare principale, precum și ale criteriilor finale de evaluare secundare referitoare la glicemie și lipide, eficacitatea a fost considerată relevantă clinic.

În programul de fază 3, naltrexona/bupropiona a fost asociată cu creșteri medii relative tranzitorii ale tensiunii arteriale (TA) ($\sim 1\text{-}2 \text{ mmHg}$) și ale frecvenței cardiace ($\sim 1,5 \text{ bpm}$) în comparație cu placebo. Tahicardia a fost raportată mai frecvent în cazul administrării de naltrexonă/bupropionă decât în cazul administrării placebo. În plus, infarctul miocardic a avut o incidență mai mare în grupul naltrexonă/bupropionă decât în grupul placebo, deși cifrele au fost foarte mici. În practica clinică, au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială în asociere cu alte medicamente care conțin bupropionă, inclusiv cazuri severe care au necesitat tratament acut. De asemenea, s-a constatat că, ulterior punerii pe piață, au fost raportate cazuri de criză hipertensivă în faza inițială de titrare cu naltrexonă/bupropionă, criza hipertensivă fiind identificată ca reacție adversă în 2020.

În timpul evaluării cererii de autorizație de punere pe piață, era în curs de desfășurare un studiu privind efectele cardiovasculare (NB-CVOT, numit și studiul LIGHT) și a fost depus primul raport intermediar al studiului. Obiectivul studiului NB-CVOT a fost de a evalua apariția evenimentelor cardiovasculare adverse majore (ECVM) la pacienți supraponderali și obezi cu factori de risc cardiovascular cărora li s-a administrat Mysimba. Analiza primară a populației cu intenție de tratament (IDT) a arătat că, statistic, un număr semnificativ mai mare de subiecți tratați cu placebo (59 de subiecți, 1,3 %) au prezentat ECVM (risc relativ [RR] [ÎI 95 %] 0,59 [0,39-0,90]), față de cei tratați cu naltrexonă/bupropionă (35 de subiecți, 0,8 %).

Deși aceste rezultate intermediare au fost încurajatoare pe termen scurt și mediu, s-a menținut incertitudinea cu privire la siguranța cardiovasculară pe termen lung, dat fiind timpul limitat de

expunere din studiu (~ 30 de săptămâni) și efectele naltrexonei/bupropionei asupra TA. Prin urmare, pentru a analiza în continuare siguranța cardiovasculară pe termen lung a naltrexonei/bupropionei, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a solicitat efectuarea unui studiu de fază 4 multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pentru a evalua efectul naltrexonei/bupropionei asupra apariției ECVM la subiecți supraponderali și obezi. Rezultatele trebuiau prezentate până la sfârșitul lunii martie 2022. Acest prim studiu NB-CVOT a fost încheiat prematur din cauza decodificării premature.

A fost inițiat al doilea studiu CVOT (NB-CVOT-2, numit și NB-4001 sau CONVENIE), și el încheiat prematur, în 2016. La momentul respectiv, urma să fie inițiat un al treilea studiu CVOT (NB-CVOT-3) pentru a se conforma condiției privind autorizația de punere pe piață. Au fost solicitate rapoarte anuale privind progresele înregistrate, însă, în noiembrie 2019, studiul NB-CVOT-3 nu fusese încă inițiat.

În decembrie 2020, pe baza datelor din Statele Unite ale Americii (SUA) care au arătat că majoritatea pacienților (aproximativ 80 %) au întrerupt tratamentul cu Mysimba înainte de aplicarea regulii de oprire la 4 luni, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a susținut că studiul CVOT, planificat să se deruleze în SUA, nu mai era fezabil în modelul său inițial. Prin urmare, în 2021, DAPP a propus un protocol alternativ: un studiu cu rezultatele privind starea de sănătate, conceput ca studiu de cohortă retrospectiv al bazei de date care utilizează fișele medicale electronice ca sursă de date primară (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Concepția studiului nu a fost aprobată de CHMP și de Grupul său de lucru pentru consiliere științifică (SAWP), deoarece s-a considerat că acest studiu nu ar furniza date relevante privind siguranța cardiovasculară pe termen lung, astfel cum era necesar la momentul acordării autorizației de punere pe piață pentru Mysimba.

În ianuarie 2022, în contextul cererii de modificare EMA/H/C/003687/II/0056, DAPP a propus un alt protocol alternativ pentru a înlocui studiul CVOT impus planificat: un studiu pragmatic de fază 4, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, menit să surprindă rezultatele siguranței cardiovasculare în timpul utilizării în condiții reale a naltrexonei/bupropionei după randomizarea inițială, pentru a evalua efectul naltrexonei/bupropionei asupra apariției ECVM la subiecți supraponderali și obezi cu boală cardiovasculară documentată. Rezultatele acestui studiu nu erau așteptate înainte de 2027. Pe parcursul procedurii de modificare, CHMP a exprimat o serie de motive de îngrijorare legate de concepția studiului pentru această propunere de studiu alternativ, în special în ceea ce privește mărimea eșantionului, metodele statistice și calendarul de referință. Protocolul revizuit de CHMP nu a fost considerat acceptabil, deoarece aceste motive de îngrijorare nu au fost abordate. În general, ținând cont de opinia Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), CHMP nu a considerat studiul alternativ propus ca fiind suficient pentru a genera dovezi solide privind siguranța cardiovasculară pe termen lung a Mysimba. De asemenea, s-a considerat că măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscurilor propuse de DAPP sunt insuficiente pentru a diminua posibilul risc cardiovascular pentru pacienții care fac tratament pe termen lung și pentru a evita necesitatea unui studiu care să analizeze siguranța cardiovasculară pe termen lung.

În iulie 2023, având în vedere că existau încă motive de îngrijorare referitoare la un posibil risc cardiovascular pe termen lung al Mysimba și lipsa unui plan de studiu adecvat care să abordeze incertitudinea cu privire la acest risc, CHMP a considerat că trebuie efectuată o evaluare a tuturor datelor disponibile cu privire la acest risc și a impactului asupra raportului beneficiu-risc pentru Mysimba în indicația aprobată. La 1 septembrie 2023, CE a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat CHMP să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Mysimba și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizația de punere pe piață trebuie menținută, modificată, suspendată sau revocată.

Rezumat general al evaluării științifice

CHMP a analizat datele prezentate de DAPP în legătură cu siguranța și eficacitatea cardiovasculară pe termen lung pentru Mysimba în indicația autorizată. Acestea au cuprins date din studiile clinice pivot,

analize post-hoc suplimentare, date din studiul NB-CVOT-1 încheiat prematur, precum și date din studii non-intervenționale, din literatura de specialitate și din rapoartele de siguranță ulterioare punerii pe piață.

În ceea ce privește eficacitatea, în pofida diferențelor de tratament mai modeste dintre Mysimba și placebo constatate din analiza post-hoc a studiilor pivot de fază 3 în comparație cu analizele inițiale, modificarea greutății față de valoarea de referință, precum și analizele cu răspuns $\geq 5\%$ și $\geq 10\%$ la scăderea în greutate au fost toate în favoarea Mysimba. Rezultatele au indicat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a greutății față de placebo după aproximativ 1 an de tratament. Prin comparație, efectul tratamentului în săptămâna 52 din analiza IDT a studiului NB-CVOT-1 a fost puțin mai mic față de rezultatele din studiile pivot de fază 3. Cu toate acestea, în acest studiu, proporția de subiecți care au pierdut în greutate $\geq 5\%$ în raport cu valoarea de referință și proporția de subiecți care au pierdut în greutate $\geq 10\%$ în raport cu valoarea de referință au scăzut după 1 an, în comparație cu placebo. Rezultatele nu pun însă sub semnul întrebării efectul observat în studiile de fază 3 care au dus la autorizarea Mysimba și nici concluziile potrivit cărora eficacitatea Mysimba în gestionarea greutății este limitată, dar este considerată relevantă clinic. După un an de tratament cu Mysimba, datele clinice disponibile sunt limitate. În studiul NB-CVOT-1, diferențele medii în ceea ce privește scăderea în greutate a populației PP la 52, 104 și 208 săptămâni au fost de -3,66 kg [Î 95 % (-4,15, -3,17)], -3,16 kg [Î 95 % (-3,82, -2,49)] și, respectiv, -3,03 kg [Î 95 % (-3,87, -2,19)]. Cu toate acestea, pentru populația IDT, printr-o metodă adecvată de imputare [imputare multiplă bazată pe o referință sau observație inițială raportată (BOCF)], aceste valori ar trebui să fie mai mici. CHMP a remarcat, de asemenea, că rezultatele studiului NB-CVOT-1 trebuie interpretate cu precauție, din cauza încetării sale premature. Este posibil ca acest lucru să fi avut un impact asupra solidității și fiabilității rezultatelor. În plus, acest studiu nu a fost conceput pentru a evalua eficacitatea pe termen lung în ceea ce privește scăderea în greutate, nici ca un criteriu final principal sau secundar de evaluare.

În ceea ce privește siguranța, datele cumulate revizuite din studiile de fază 3 au confirmat rezultatele privind siguranța raportate în solicitarea inițială de autorizare de punere pe piață pentru Mysimba. În aceste analize, Mysimba a fost asociat cu reduceri mai puțin pronunțate ale TA și frecvenței cardiace, comparativ cu placebo. Pe parcursul unui an, estimările punctuale de risc relativ pentru ECVm în studiul NB-CVOT-1 au sugerat o tendință de reducere a riscului de ECVm, însă amplitudinea acestei reduceri a scăzut în timp [RR 0,61, interval de încredere (Î) 95 %, (0,2-1,29), 0,62, Î 95 %, (0,39-0,98) și 0,73, Î 95 % (0,47-1,14)] la ≤ 16 săptămâni, 16-52 de săptămâni și, respectiv, 52-104 săptămâni. În plus, diferențele observate între grupul de tratament cu placebo și grupul de tratament activ în acest studiu pentru TA și frecvența cardiacă au fost minime. Cu toate acestea, informațiile pentru pacienții care au făcut tratament mai mult de 1 an în acest studiu au fost foarte puține, din cauza numărului mare de întreruperi ale tratamentului.

Datele suplimentare din studiile non-intervenționale, din literatura de specialitate și din rapoartele ulterioare punerii pe piață nu adaugă motive de îngrijorare în legătură cu riscul cardiovascular. Analiza completă a rezultatelor privind starea de sănătate nu a identificat nicio dovadă cu privire la risc cardiovascular mărit și nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește ECVm între Mysimba și grupul comparator (lorcaserină). În alt studiu desfășurat în condiții reale, DUS NB-451, evenimentul cardiovascular nu a fost frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Mysimba. Din analiza literaturii de specialitate și din metaanaliza publicată, se pare că Mysimba nu ar mări semnificativ riscul de evenimente cardiovasculare majore în comparație cu alte tratamente. În plus, rata evenimentelor colectate din rapoartele de siguranță ulterioare punerii pe piață nu a ridicat motive de îngrijorare semnificative în ceea ce privește siguranța cardiovasculară a Mysimba. Cu toate acestea, CHMP a remarcat că, deși este încurajator, acest tip de date aduce o valoare restrânsă, din cauza limitărilor inerente. În consecință, nu poate atenua incertitudinea legată de siguranța cardiovasculară pe termen lung pentru Mysimba.

Prin urmare, CHMP consideră că motivul de îngrijorare privind siguranța cardiovasculară continuă să existe, fiind invocat din cauza constatărilor privind modificările nefavorabile ale tensiunii arteriale și

frecvența cardiacă mărită la momentul acordării autorizației de punere pe piață pentru Mysimba. În plus, datele evaluate nu permit CHMP să concluzioneze cu privire la siguranța cardiovasculară pe termen lung a Mysimba, iar incertitudinea identificată la momentul acordării autorizației de punere pe piață se menține. Prin urmare, incertitudinile privind siguranța cardiovasculară pe termen lung după 1 an de tratament trebuie să fie abordate în continuare cu date dintr-un studiu CVOT, în conformitate cu condiția din autorizația de punere pe piață.

Pentru a se conforma condiției din autorizația de punere pe piață și pentru a aborda incertitudinile legate de riscul cardiovascular pe termen lung, DAPP trebuie să prezinte rezultatele studiului NB-CVOT-3 (INFORMUS). Studiul este în curs de desfășurare, iar la 31 ianuarie 2025 fuseseră randomizați 2 825 de pacienți. CHMP a considerat studiul acceptabil, cu unele modificări în protocol, care să înlocuiască studiul CVOT impus în prezent drept condiție pentru eliberarea autorizației de punere pe piață (studiu de categoria 1). În protocol au fost introduse următoarele modificări: includerea unui criteriu de evaluare extins pentru ECVM ca un nou criteriu final de evaluare secundar (și anume, ECVM sau orice evenimente de revascularizare coronariană, cerebrovasculară și periferică sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă), alte criterii finale suplimentare de evaluare (deces din orice cauză și timpul scurs până la decesul din orice cauză), analize de sensibilitate care să atenueze o posibilă clasificare eronată a evenimentelor, analize suplimentare pentru a aborda riscurile concurente, precum și noi analize pentru a consolida înțelegerea efectului tratamentului în diferite scenarii (de exemplu, diferite strategii de evenimente intercurrente pentru oprirea tratamentului și deces, cenzură informativă din cauza pierderii monitorizării și diferite probabilități *a priori*). Rezultatele studiului trebuie prezentate până la 31 decembrie 2028. În plus, DAPP trebuie să prezinte rapoarte anuale privind progresul studiului. Acest lucru trebuie să se reflecte în mod corespunzător în planul de management al riscului (PMR).

De reținut că, deși a fost acceptată abordarea bayesiană pe care trebuie să o urmeze studiul, CHMP consideră că abordarea frecventistă este la fel de importantă și ar trebui să conducă la concluzii similare. În plus, analizele de sensibilitate care utilizează probabilități *a priori* slabe și fără caracter informativ sunt esențiale pentru contextualizarea rezultatelor studiului și trebuie furnizate de DAPP împreună cu rezultatele studiului. Prin urmare, dacă nu au fost furnizate de DAPP, aceste analize și simulări privind caracteristicile frecventiste de funcționare pentru analizele bayesiene vor fi solicitate când rezultatele studiului vor fi disponibile.

Este important de remarcat că CHMP a subliniat că rezultatele studiului nu vor fi evaluate doar pe baza testului său principal de non-inferioritate. Amploarea și precizia estimărilor riscului din studiu vor fi evaluate în raport cu totalitatea datelor generate în studiu și în contextul tuturor dovezilor disponibile privind siguranța cardiovasculară a Mysimba. Incertitudinea care persistă cu privire la rezultatele studiului, în legătură cu precizia slabă a riscurilor estimate, cu monitorizarea insuficientă sau cu preocupările legate de prejudecățile prezente, va fi luată în considerare în evaluarea globală și poate avea un impact negativ asupra raportului beneficiu-risc pentru Mysimba.

Mai mult, deși rezultatele studiului CVOT-3 nu sunt disponibile și incertitudinea cu privire la riscul cardiovascular pe termen lung persistă, CHMP a considerat că numai pacienții care beneficiază de tratament pe termen lung trebuie să continue tratamentul cu Mysimba pentru o perioadă mai mare de 1 an, având în vedere riscul cardiovascular potențial pe termen lung asociat cu Mysimba. În consecință, CHMP recomandă oprirea tratamentului cu Mysimba după 1 an dacă criteriile de succes în materie de eficacitate deja stabilite pentru medicament după 16 săptămâni de tratament nu sunt cel puțin menținute. Mai precis, tratamentul cu Mysimba trebuie oprit dacă, după un an de tratament, pacienții nu au stabilit o pierdere de cel puțin 5 % din greutate. În plus, informațiile referitoare la medicament trebuie să precizeze că riscurile cardiovasculare cu Mysimba când este administrat mai mult de un an nu au fost determinate complet. De asemenea, la evaluarea anuală a continuării tratamentului, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să monitorizeze absența modificărilor adverse ale riscului cardiovascular al pacienților și menținerea scăderii în greutate de cel puțin 5 % din greutatea inițială. Această evaluare trebuie efectuată în urma consultării cu pacientul (punctul 4.2 din RCP). Prin aceste

măsuri, numai pacienților care beneficiază în mod durabil de tratament li se va administra Mysimba mai mult de 1 an, reducându-se astfel la minimum riscurile cardiovasculare potențiale pe termen lung pentru cei care nu beneficiază de acest tratament. Pentru a informa în mod adecvat profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la aceste măsuri și pentru a asigura utilizarea adecvată a Mysimba, ghidul de prescriere existent (numit „lista de verificare pentru medicii prescriptori”) trebuie actualizat pentru a reflecta această recomandare. De asemenea, urmează să fie distribuită o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății. În plus, materialele educaționale disponibile care urmează să fie utilizate de profesioniștii din domeniul sănătății când discută tratamentul cu pacienții trebuie să se reflecte în informațiile referitoare la medicament (punctul 4.4 din RCP).

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Mysimba rămâne favorabil sub rezerva condiției convenite pentru eliberarea autorizației de punere pe piață și ținând cont de modificările convenite pentru informațiile referitoare la medicament și de alte măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

Avizul CHMP

Întrucât:

- CHMP a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Mysimba.

CHMP a evaluat toate datele disponibile prezentate de DAPP în ceea ce privește siguranța cardiovasculară pe termen lung și eficacitatea Mysimba în indicația autorizată. Acestea au inclus date din studiile clinice pivot, analize suplimentare post-hoc, date din studiul CVOT-1 încheiat prematur, precum și date din studii non-intervenționale, din literatura de specialitate și din rapoartele de siguranță ulterioare punerii pe piață. În plus, CHMP a luat în considerare un nou protocol pentru studiul CVOT, propus de DAPP pentru a caracteriza în continuare siguranța cardiovasculară pe termen lung și pentru a se conforma condiției din anexa II.D la autorizația de punere pe piață.

- CHMP consideră că datele disponibile rămân insuficiente pentru a răspunde motivelor de îngrijorare identificate deja la momentul acordării autorizației de punere pe piață în ceea ce privește siguranța cardiovasculară pe termen lung.
- Deși această incertitudine persistă, CHMP consideră că tratamentul cu Mysimba trebuie oprit după un an dacă pacientul nu menține o pierdere în greutate de cel puțin 5 % în raport cu greutatea inițială. În plus, la evaluarea anuală privind continuarea tratamentului, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să monitorizeze absența modificărilor adverse în riscul cardiovascular pentru pacienți și menținerea unei pierderi în greutate de cel puțin 5 % în raport cu greutatea inițială. Această evaluare trebuie efectuată în urma consultării cu pacientul.
- În sfârșit, CHMP consideră că studiul în curs de desfășurare privind siguranța cardiovasculară (INFORMUS), în conformitate cu noul său protocol modificat, este adecvat pentru a genera dovezi privind siguranța cardiovasculară pe termen lung a Mysimba. Alte analize relevante care nu sunt reflectate în protocol vor fi solicitate când vor fi disponibile rezultatele studiului, dacă este necesar. În general, studiul este considerat acceptabil pentru a înlocui studiul CVOT impus în prezent drept condiție pentru eliberarea autorizației de punere pe piață.

În consecință, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Mysimba este favorabil, sub rezerva condiției convenite pentru eliberarea autorizației de punere pe piață și ținând seama de modificările convenite pentru informațiile referitoare la medicament și de alte măsuri de reducere la minimum a riscurilor.