

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Mysimba är ett centralt godkänt läkemedel som innehåller en fast doskombination av naltrexon och bupropion. De exakta neurokemiska aptitdämpande effekterna av naltrexon och bupropion är inte helt klarlagda. Naltrexon är en my-opioidantagonist och bupropion är en svag hämmare av återupptaget av neuronalt dopamin och noradrenalin. Dessa komponenter påverkar två huvudsakliga delar av hjärnan, särskilt *nucleus arcuatus* i hypothalamus och det mesolimbiska dopaminerga belöningssystemet.

Mysimba är avsett som ett komplement till energireducerad kost och ökad fysisk aktivitet, för viktkontroll hos vuxna patienter (≥ 18 år) med ett initialt kroppsmasseindex (BMI) på

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesitas), eller
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ till $< 30 \text{ kg/m}^2$ (övervikt) vid förekomst av en eller flera viktrelaterade samsjukligheter (t.ex. typ 2-diabetes, dyslipidemi eller kontrollerad hypertoni)

Behandlingen med Mysimba ska avbrytas efter 16 veckor om patienterna inte har förlorat minst 5 procent av sin ursprungliga kroppsvikt. Behovet av fortsatt behandling bör omprövas årligen.

Produkten beviljades ett godkännande för försäljning i mars 2015 baserat på resultat från fyra dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-multicenterstudier av obesitas (NB-301, NB-302, NB-303 och NB-304), som visade på överlägsenhet för naltrexon/bupropion jämfört med placebo för de två koprimära effektmåten (dvs. procentuell förändring från kroppsvikten vid baslinjen och andelen försökspersoner som uppnådde $\geq 5\%$ total minskad kroppsvikt) mätt vid vecka 56 (NB-301, NB-302 och NB-304) eller vecka 28 (NB-303). Vid tidpunkten för utvärderingen av ansökan om godkännande för försäljning fanns det osäkerhet om effektens verkliga storlek på grund av den höga avhopsfrekvensen (cirka 50 %), och användningen av en imputationsmetod för saknade data som kunde ha överskattat behandlingseffekten. Effekten ansågs dock vara kliniskt relevant, sett till resultaten av de primära effektmåten samt de sekundära glykemiska och lipidrelaterade effektmåten i sin helhet.

I fas 3-programmet var naltrexon/bupropion förknippade med övergående genomsnittliga relativa höjningar av blodtryck (BP) ($\sim 1\text{--}2 \text{ mmHg}$) och hjärtfrekvens ($\sim 1,5$ slag per minut) jämfört med placebo. Takykardi rapporterades oftare med naltrexon/bupropion än med placebo. Dessutom inträffade hjärtinfarkt oftare i naltrexon-/bupropion-gruppen än i placebogruppen, även om antalet var mycket litet. I klinisk praxis har fall av hypertoni rapporterats med andra bupropioninnehållande produkter, inklusive några allvarliga fall som krävde akut behandling. Det noterades vidare att fall av hypertensiv kris hade rapporterats efter godkännande för försäljning under den inledande titreringsfasen med naltrexon/bupropion, och hypertensiv kris identifierades som en biverkning år 2020.

Under bedömningen av ansökan om godkännande för försäljning pågick en kardiovaskulär utfallsstudie (NB-CVOT; även kallad Light-prövningen) och den första delrapporten om studien lämnades in. Syftet med NB-CVOT-studien var att bedöma förekomsten av allvarliga hjärthändelser hos patienter med övervikt och obesitas vilka har kardiovaskulära riskfaktorer och får Mysimba. Primäranalysen av ITT-populationen (intent-to-treat) visade att statistiskt signifikant fler försökspersoner som behandlades med placebo (59 försökspersoner, 1,3 %) jämfört med naltrexon/bupropion (35 försökspersoner, 0,8 %) upplevde allvarliga hjärthändelser (riskkvot [HR] [95 %konfidensintervall, KI] 0,59 [0,39–0,90]).

Även om dessa interimresultat var betryggande på kort och medellång sikt kvarstod osäkerheten avseende långsiktig kardiovaskulär säkerhet, med tanke på den begränsade exponeringstiden i studien (~ 30 veckor) och effekterna på blodtrycket av naltrexon/bupropion. För att närmare undersöka den långsiktiga kardiovaskulära säkerheten för naltrexon/bupropion begärde därför kommittén för humanläkemedel (CHMP) att en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 4-multicenterstudie skulle genomföras för att bedöma effekten av naltrexon/bupropion på förekomsten

av allvarliga hjärthändelser hos försökspersoner med övervikt och obesitas. Studien infördes som ett villkor för godkännandet för försäljning. Resultaten skulle ha lämnats in i slutet av mars 2022. Denna första NB-CVOT avbröts dock i förtid på grund av förtida avblindning.

En andra CVOT-studie (NB-CVOT-2, även kallad NB-4001, eller CONVene) inleddes, men avslutades också i förtid 2016. Vid den tidpunkten skulle en tredje CVOT (NB-CVOT-3) inledas för att uppfylla villkoret för godkännande för försäljning. Årliga lägesrapporter begärdes, men i november 2019 hade NB-CVOT-3-studien ännu inte påbörjats.

På grundval av uppgifter från Förenta staterna (USA) som visade att majoriteten (cirka 80 %) av patienterna avbröt behandlingen med Mysimba före stoppregeln vid fyra månader hävdade innehavaren av godkännandet för försäljning i december 2020 att CVOT-studien, som enligt planerna skulle genomföras i Förenta staterna, inte längre var genomförbar i sin ursprungliga utformning. Därför föreslog innehavaren av godkännande för försäljning under 2021 ett alternativt protokoll: en hälsoslutstudie, utformad som en retrospektiv databaskohortstudie med elektroniska patientjournaler som primär datakälla (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Denna utformning av studien godkändes inte av CHMP och dess arbetsgrupp för vetenskaplig rådgivning (SAWP), eftersom det ansågs att denna studie inte skulle ge relevanta uppgifter om den långsiktiga kardiovaskulära säkerheten enligt vad som krävdes när godkännandet för försäljning av Mysimba beviljades.

I januari 2022 föreslog innehavaren av godkännande för försäljning, i samband med ansökan om ändring EMA/H/C/003687/II/0056, ett annat alternativt protokoll för att ersätta den planerade införda CVOT-studien: en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, fas 4-pragmatisk prövning, avsedd att fånga upp kardiovaskulära resultat under verklig användning av naltrexon/bupropion efter initial randomisering för att bedöma effekten av naltrexon/bupropion på förekomsten av allvarliga hjärthändelser hos försökspersoner med övervikt och obesitas vilka hade dokumenterad kardiovaskulär sjukdom. Resultaten av denna studie förväntades inte före 2027. Under ändringsförfarandet uttryckte CHMP ett antal betänkligheter när det gällde studieutformningen i detta förslag till alternativ studie, särskilt när det gällde urvalsstorlek, statistiska metoder och tidsfrister för milstolpar. Det protokoll som granskades av CHMP ansågs inte vara godtagbart eftersom dessa betänkligheter inte bemöttes. Totalt sett ansåg CHMP, med beaktande av synpunkterna från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), inte att den föreslagna alternativa studien var tillräcklig för att ge tillförlitliga bevis för Mysimbas långsiktiga kardiovaskulära säkerhet. Ytterligare riskminimeringsåtgärder som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning ansågs också otillräckliga för att minska den potentiella kardiovaskulära risken för patienter som får långvarig behandling och undanröja behovet av en studie som undersöker långsiktig kardiovaskulär säkerhet.

Mot bakgrund av de kvarstående betänkligheterna gällande den potentiella långsiktiga kardiovaskulära säkerhetsrisken med Mysimba och avsaknaden av en adekvat studieplan för att ta itu med osäkerheten kring denna risk fann CHMP i juli 2023 att det var nödvändigt att göra en granskning av alla tillgängliga data om denna risk och dess påverkan på nytta-riskförhållandet för Mysimba vid dess godkända indikation. Den 1 september 2023 inledde Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och uppmanade CHMP att bedöma de ovanstående betänkligheternas påverkan på nytta-riskförhållandet för Mysimba och utfärda en rekommendation om huruvida godkännandet för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

CHMP beaktade de data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in beträffande Mysimbas långsiktiga kardiovaskulära säkerhet och effekt vid dess godkända indikation. I detta ingick data från de pivotala kliniska prövningarna, ytterligare post hoc-analys, data från den i förtid avslutade NB-CVOT-1-prövningen samt data från observationsstudier, litteratur och säkerhetsrapporter efter godkännande för försäljning.

Vad gäller effekten var viktförändringen från baslinjen samt viktminskningen på ≥ 5 procent respektive ≥ 10 procent i analyserna av deltagare med behandlingssvar, till fördel för Mysimba, trots de mer blygsamma behandlingsskillnader mellan Mysimba och placebo som observerades i post hoc-analysen av de pivotala fas 3-studierna jämfört med de ursprungliga analyserna. Resultaten visade en statistiskt signifikant minskning av kroppsvikten jämfört med placebo efter cirka ett års behandling. Som jämförelse var behandlingseffekten vid vecka 52 i ITT-analysen av NB-CVOT-1-studien något lägre jämfört med resultaten av de pivotala fas 3-prövningarna. I denna studie minskade dock andelen försökspersoner med ≥ 5 procent viktminskning från baslinjen och andelen försökspersoner med ≥ 10 procent viktminskning från baslinjen efter 1 år, jämfört med placebo. Resultaten ifrågasätter dock inte den effekt som observerats i de fas 3-studier som ledde till godkännandet av Mysimba och inte heller slutsatserna om att Mysimbas effekt vid viktminskning är begränsad men anses kliniskt relevant. Det finns begränsade kliniska data om behandling med Mysimba som pågått längre än ett år. I NB-CVOT-1-studien var de genomsnittliga skillnaderna i viktminskning i PP-populationen vid 52, 104 och 208 veckor $-3,66$ kg (95 % KI $[-4,15; -3,17]$), $-3,16$ kg (95 % KI $[-3,82; -2,49]$) respektive $-3,03$ kg (95 % KI $[-3,87; -2,19]$). För ITT-populationen förväntas dock dessa värden bli lägre med användning av en lämplig imputationsmetod (referensbaserad multipel imputation eller BOCF [Baseline Observation Carried Forward]). CHMP noterade vidare att resultaten från NB-CVOT-1-studien bör tolkas med försiktighet, eftersom studien avbröts i förtid. Detta kan ha påverkat resultatens robusthet och tillförlitlighet. Dessutom var denna studie inte utformad för att bedöma långsiktig effekt när det gäller minskning av kroppsvikt som ett primärt eller sekundärt effektmått.

Vad gäller säkerheten bekräftade granskningen av sammanslagna data från fas 3-studierna de säkerhetsresultat som rapporterats i den ursprungliga ansökan om godkännande för försäljning av Mysimba. I dessa analyser var Mysimba förknippat med mindre uttalad sänkning av blodtrycket och hjärtfrekvensen jämfört med placebo. Under en period av ett år tydde riskkvotspoängberäkningarna för allvarliga hjärthändelser i NB-CVOT-1-studien på en tendens till minskad risk för allvarliga hjärthändelser, men omfattningen av denna minskning minskade över tid (HR 0,61, 95 % KI, $[0,2-1,29]$, 0,62, 95 % KI, $[0,39-0,98]$ och 0,73, 95 % KI $[0,47-1,14]$) vid ≤ 16 veckor, 16–52 veckor respektive 52–104 veckor). Skillnaderna i fråga om blodtryck och hjärtfrekvens var dessutom minimala mellan de grupper som fick placebo respektive aktiv behandling i denna studie. Informationen i denna studie om patienter som fick behandling under mer än ett år var dock mycket knapphändig på grund av det stora antalet behandlingsavbrott.

Ytterligare uppgifter från observationsstudier, litteratur och rapporter efter godkännande för försäljning ger inte anledning till oro vad gäller den kardiovaskulära risken. I den genomförda hälsoresultatanalysen identifierades inga tecken på ökad kardiovaskulär risk och ingen statistiskt signifikant skillnad i allvarliga hjärthändelser mellan Mysimba och jämförelsegruppen (lorkaserin). I en annan verklig studie, DUS NB-451, var kardiovaskulära händelser inte vanliga hos patienter som fick Mysimba. Enligt litteraturgenomgången och den publicerade metaanalysen verkade Mysimba inte avsevärt öka risken för större kardiovaskulära händelser jämfört med andra behandlingar. Vidare gav frekvensen av händelser som samlats in från säkerhetsrapporter efter godkännande för försäljning inte upphov till några betydande betänkligheter vad gäller Mysimbas kardiovaskulära säkerhet. CHMP noterade dock att denna typ av data visserligen är betryggande, men att den tillför ett begränsat värde på grund av sina inneboende begränsningar. Följaktligen kan den inte minska osäkerheten i samband med Mysimbas långsiktiga kardiovaskulära säkerhet.

CHMP anser därför att betänkligheterna i fråga om kardiovaskulär säkerhet, som togs upp på grund av fynden av ogynnsamma blodtrycksförändringar och ökad hjärtfrekvens vid tiden för godkännandet för försäljning av Mysimba, kvarstår. De data som granskats gör det dessutom inte möjligt för CHMP att dra några slutsatser om Mysimbas långsiktiga kardiovaskulära säkerhet, och den osäkerhet som identifierades vid tidpunkten för godkännandet för försäljning kvarstår. Osäkerheten kring den långsiktiga kardiovaskulära säkerheten efter ett års behandling måste därför fortfarande hanteras med data från CVOT, i enlighet med villkoret för godkännandet för försäljning.

För att uppfylla villkoret för godkännandet för försäljning och åtgärda osäkerheten i förhållande till den långsiktiga kardiovaskulära risken ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten från NB-CVOT-3 (INFORMUS-studien). Studien pågår, och den 31 januari 2025 hade 2 825 patienter randomiserats. CHMP ansåg att studien, med vissa protokolländringar, var godtagbar som ersättning för den CVOT-studie som för närvarande föreskrivs som ett villkor för godkännandet för försäljning (kategori 1-studien). Följande ändringar infördes i protokollet: inkludering av ett utökat effektmått för allvarliga hjärthändelser som ett nytt sekundärt effektmått (dvs. allvarliga hjärthändelser eller eventuella koronara händelser, cerebrovaskulära händelser och perifera revaskulariseringshändelser, eller sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt), andra ytterligare effektmått (dödsfall oavsett orsak och tid till dödsfall oavsett orsak), känslighetsanalyser för att minska potentiell felklassificering av händelser, ytterligare analys för att hantera konkurrerande risker, samt nya analyser för att öka förståelsen av behandlingseffekten under olika scenarier (t.ex. olika strategier för samverkande händelser, för utsättning av behandling och dödsfall, informativ censurering på grund av förlust av uppföljning samt olika analysprioriteringar). Studieresultaten ska lämnas in senast den 31 december 2028. Dessutom ska innehavaren av godkännande för försäljning lämna in årliga rapporter om studiens utveckling. Detta ska återspeglas i riskhanteringsplanen.

Det bör noteras att även om den bayesianska metod som ska följas i studien godkändes, anser CHMP att den frekventistiska metoden har lika stor betydelse och bör leda till liknande slutsatser. Dessutom är känslighetsanalyser med svaga och icke-informativa apriorifördelningar avgörande för att kontextualisera studieresultaten och bör tillhandahållas av innehavaren av godkännande för försäljning tillsammans med studieresultaten. Om de inte tillhandahållits av innehavaren av godkännande för försäljning kommer dessa analyser och simuleringar avseende frekventistisk acceptanssannolikhet därför att begäras för de bayesianska analyserna när studieresultaten finns tillgängliga.

Det är viktigt att notera att CHMP betonade att studieresultaten inte kommer att utvärderas enbart på grundval av sitt primära non-inferiority-test (inte sämre än). Omfattningen av och precisionen hos riskuppskattningarna i studien kommer att bedömas mot bakgrund av samtliga data som genereras i studien och mot bakgrund av alla tillgängliga belegg för Mysimbas kardiovaskulära säkerhet. Återstående osäkerhet i studieresultaten, relaterad till bristande precision i riskuppskattningar, otillräcklig uppföljning, eller betänkligheter avseende kvarstående bias, kommer att beaktas i den övergripande bedömningen och kan inverka negativt på nytta-riskförhållandet för Mysimba.

Även om resultaten från CVOT-3-studien inte finns tillgängliga och osäkerheten kring den långsiktiga kardiovaskulära risken kvarstår, ansåg CHMP dessutom att endast patienter som har nytta av långvarig behandling bör fortsätta behandlingen med Mysimba under längre tid än ett år, med tanke på den potentiella långsiktiga kardiovaskulära risken för Mysimba. CHMP rekommenderar därför att behandling med Mysimba ska avbrytas efter ett år, om de kriterier för förbättrad effekt som redan har fastställts för produkten efter 16 veckors behandling inte åtminstone upprätthålls. Behandlingen med Mysimba ska alltså avbrytas om patienterna efter ett års behandling inte har bibehållit en förlust på minst 5 procent av sin kroppsvikt. Dessutom bör det anges i produktinformationen att de kardiovaskulära riskerna med Mysimba inte har fastställts fullständigt när läkemedlet ges under längre tid än ett år. Vid den årliga bedömningen av den fortsatta behandlingen bör hälso- och sjukvårdspersonal dessutom övervaka frånvaron av negativa förändringar i patienternas kardiovaskulära risk och bibehållen viktminskning på minst 5 procent av deras ursprungliga vikt. Denna bedömning ska göras i diskussion med patienten (avsnitt 4.2 i produktresumén). Med dessa åtgärder kommer endast patienter som på ett hållbart sätt drar nytta av behandlingen att exponeras för Mysimba i mer än ett år, vilket minimerar potentiella långsiktiga kardiovaskulära risker för dem som inte har nytta av den. För att på lämpligt sätt informera hälso- och sjukvårdspersonal om dessa åtgärder och säkerställa lämplig användning av Mysimba bör den befintliga förskrivarvägledningen (s.k. checklista för förskrivning av läkare) uppdateras för att återge denna rekommendation. Ett direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal (DHPC-brev) ska också distribueras. Dessutom ska det tillgängliga utbildningsmaterial som hälso- och sjukvårdspersonal ska

använda när de diskuterar behandlingen med patienterna återspeglas i produktresumén (avsnitt 4.4 i produktresumén).

Mot bakgrund av ovanstående anser kommittén att nytta-riskförhållandet för Mysimba fortfarande är gynnsamt, med förbehåll för det överenskomna villkoret för godkännandet för försäljning och med beaktande av de överenskomna ändringarna av produktinformationen och andra riskminimeringsåtgärder.

CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- CHMP har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Mysimba.

CHMP granskade alla tillgängliga data från innehavaren av godkännande för försäljning om Mysimbas långsiktiga kardiovaskulära säkerhet och effekt vid den godkända indikationen. I detta ingick data från de pivotala kliniska prövningarna, ytterligare post hoc-analys, data från den i förtid avslutade CVOT-1-prövningen samt data från observationsstudier, litteratur och säkerhetsrapporter efter godkännande för försäljning. Dessutom övervägde CHMP ett nytt CVOT-studieprotokoll som innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit för att ytterligare karakterisera den långsiktiga kardiovaskulära säkerheten och uppfylla villkoret i bilaga II.D till godkännandet för försäljning.

- CHMP anser att de tillgängliga uppgifterna fortfarande är otillräckliga för att bemöta de betänkligheter som redan hade identifierats vid tidpunkten för godkännandet för försäljning vad gäller den långsiktiga kardiovaskulära säkerheten.
- Så länge denna osäkerhet kvarstår anser CHMP att behandlingen med Mysimba bör avbrytas efter ett år om en patient inte har bibehållit en förlust på minst 5 procent av sin ursprungliga kroppsvikt. Vid en årlig bedömning av den fortsatta behandlingen bör hälso- och sjukvårdspersonal dessutom övervaka frånvaron av negativa förändringar i patienternas kardiovaskulära risk och bibehållen viktninskning på minst 5 procent av deras ursprungliga vikt. Denna bedömning ska göras i diskussion med patienten.
- Slutligen anser CHMP att den pågående kardiovaskulära säkerhetsstudien (INFORMUS), i enlighet med sitt ytterligare ändrade protokoll, är lämplig för att generera belägg för Mysimbas långsiktiga kardiovaskulära säkerhet. Ytterligare relevanta analyser som inte återspeglas i protokollet kommer att begäras när studieresultaten finns tillgängliga, om så behövs. Totalt sett anses studien vara godtagbar som ersättning för den CVOT-studie som för närvarande införs som ett villkor för godkännandet för försäljning.

Kommittén drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Mysimba är gynnsamt under förutsättning att det överenskomna villkoret för godkännandet för försäljning uppfylls, och med beaktande av de överenskomna ändringarna av produktinformationen och andra riskminimeringsåtgärder.