

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Το Mysimba είναι προϊόν που εγκρίθηκε με κεντρική διαδικασία και περιέχει συνδυασμό σταθερής δόσης ναλτρεξόνης και βουπροπιόνης. Οι ακριβείς νευροχημικές επιδράσεις της ναλτρεξόνης και της βουπροπιόνης στην καταστολή της όρεξης δεν είναι πλήρως κατανοητές. Η ναλτρεξόνη είναι ανταγωνιστής των μυοδοχέων των οπιοειδών και η βουπροπιόνη είναι ασθενής αναστολέας της νευρωνικής επαναπρόσληψης ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης. Τα συστατικά αυτά επηρεάζουν δύο κύριες περιοχές του εγκεφάλου, συγκεκριμένα τον τοξοειδή υποθαλαμικό πυρήνα (arcuate nucleus) και το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα επιβράβευσης.

Το Mysimba ενδείκνυται ως συμπλήρωμα σε δίαιτα με μειωμένες θερμίδες και αυξημένη σωματική δραστηριότητα για την αντιμετώπιση του βάρους σε ενήλικες ασθενείς (≥ 18 ετών) με αρχικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ):

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (παχύσαρκοι), ή
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ έως $< 30 \text{ kg/m}^2$ (υπέρβαροι) παρουσία μίας ή περισσότερων συννοσηροτήτων που σχετίζονται με το βάρος (π.χ. διαβήτης τύπου 2, δυσλιπιδαιμία ή ελεγχόμενη υπέρταση)

Η θεραπεία με Mysimba πρέπει να διακόπτεται μετά από 16 εβδομάδες εάν οι ασθενείς δεν έχουν χάσει τουλάχιστον το 5% του αρχικού τους σωματικού βάρους. Η ανάγκη συνέχισης της θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται σε ετήσια βάση.

Το προϊόν έλαβε άδεια κυκλοφορίας τον Μάρτιο του 2015 με βάση τα αποτελέσματα τεσσάρων πολυκεντρικών, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών φάσης 3 της παχυσαρκίας (NB-301, NB-302, NB-303 και NB-304), οι οποίες κατέδειξαν την ανωτερότητα της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για τα δύο συμπρωτεύοντα τελικά σημεία (δηλ. ποσοστιαία μεταβολή του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή και το ποσοστό των ατόμων που πέτυχαν συνολική μείωση $\geq 5\%$ του σωματικού βάρους) τα οποία μετρήθηκαν την εβδομάδα 56 (NB-301, NB-302 και NB-304) ή την εβδομάδα 28 (NB-303). Κατά την αξιολόγηση της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, υπήρχαν αμφιβολίες σχετικά με το πραγματικό μέγεθος της επίδρασης, δεδομένου του υψηλού ποσοστού εγκατάλειψης (περίπου 50 %) και της χρήσης μεθόδου καταλογισμού για τη συμπλήρωση των ελλειπόντων δεδομένων, τα οποία θα μπορούσαν να υπερεκτιμούν την επίδραση της θεραπείας. Ωστόσο, κατά την εξέταση των αποτελεσμάτων των κύριων τελικών σημείων καθώς και των δευτερευόντων γλυκαιμικών και σχετικών με τα λιπίδια τελικών σημείων στο σύνολό τους, η αποτελεσματικότητα θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Στο πρόγραμμα φάσης 3, η ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη σχετίστηκε με παροδική, μέση σχετική αύξηση της αρτηριακής πίεσης ($\sim 1\text{-}2 \text{ mmHg}$) και του καρδιακού ρυθμού ($\sim 1.5 \text{ bpm}$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ταχυκαρδία αναφέρθηκε πιο συχνά με ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη από ό, τι με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, έμφραγμα του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε συχνότερα στην ομάδα της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αν και τα ποσοστά ήταν πολύ χαμηλά. Στην κλινική πρακτική, έχουν αναφερθεί περιστατικά υπέρτασης με άλλα προϊόντα που περιέχουν βουπροπιόνη, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων σοβαρών περιστατικών που απαιτούν οξεία θεραπεία. Επισημαίνεται επίσης ότι είχαν αναφερθεί περιστατικά υπερτασικής κρίσης μετά την κυκλοφορία στην αγορά, κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης τιτλοποίησης με ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη, ενώ η υπερτασική κρίση χαρακτηρίστηκε ως ανεπιθύμητη αντίδραση το 2020.

Κατά την αξιολόγηση της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βρισκόταν σε εξέλιξη μια δοκιμή καρδιαγγειακής έκβασης (NB-CVOT, γνωστή επίσης ως δοκιμή LIGHT) και υποβλήθηκε η πρώτη ενδιάμεση έκθεση της μελέτης. Στόχος της μελέτης NB-CVOT ήταν η αξιολόγηση της εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE) σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου που έλαβαν Mysimba. Η κύρια ανάλυση του πληθυσμού με πρόθεση θεραπείας (ITT) κατέδειξε ότι μεγαλύτερος, στατιστικώς σημαντικός αριθμός ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (59 ασθενείς, ποσοστό 1,3%) εμφάνισαν MACE σε σύγκριση με τη ναλτρεξόνη/βουπροπιόνη (35 ασθενείς, 0,8%) [λόγος κινδύνου (HR) (ΔΕ 95%) 0,59 (0,39-0,90)].

Παρά το γεγονός ότι τα ενδιάμεσα αυτά αποτελέσματα ήταν καθυστερημένα, βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα εξακολούθησε να υπάρχει αβεβαιότητα όσον αφορά τη μακροχρόνια καρδιαγγειακή ασφάλεια, λόγω του περιορισμένου χρόνου έκθεσης στη μελέτη (~ 30 εβδομάδες) και των επιδράσεων της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης στην αρτηριακή πίεση. Ως εκ τούτου, για την περαιτέρω διερεύνηση της μακροχρόνιας καρδιαγγειακής ασφάλειας της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης, ζητήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) η διεξαγωγή μιας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης φάσης 4, για την αξιολόγηση της επίδρασης της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης στην εμφάνιση MACE σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς, η οποία αποτελεί προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Τα αποτελέσματα έπρεπε να υποβληθούν έως τα τέλη Μαρτίου του 2022. Ωστόσο, η πρώτη αυτή μελέτη NB-CVOT έληξε πρόωρα λόγω πρόωρης άρσης της τυφλοποίησης.

Ξεκίνησε μια δεύτερη μελέτη CVOT (NB-CVOT-2, γνωστή και ως NB-4001, ή CONVENE) η οποία όμως έληξε πρόωρα το 2016. Τότε επρόκειτο να ξεκινήσει η διαδικασία για μια τρίτη μελέτη CVOT (NB-CVOT-3) προκειμένου να διασφαλιστεί η συμμόρφωση με τον όρο της άδειας κυκλοφορίας. Ζητήθηκαν ετήσιες εκθέσεις προόδου, αλλά τον Νοέμβριο του 2019 δεν είχε ακόμη ξεκινήσει η μελέτη NB-CVOT-3.

Τον Δεκέμβριο του 2020, με βάση τα στοιχεία από τις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ), τα οποία καταδεικνύουν ότι η πλειονότητα (περίπου 80 %) των ασθενών διέκοψαν τη θεραπεία με Mysimba πριν από τον κανόνα διακοπής της θεραπείας στους 4 μήνες, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ισχυρίστηκε ότι η μελέτη CVOT, η οποία είχε προγραμματιστεί να διεξαχθεί στις ΗΠΑ, δεν ήταν πλέον εφικτή στον αρχικό της σχεδιασμό. Ως εκ τούτου, το 2021, ο ΚΑΚ πρότεινε ένα εναλλακτικό πρωτόκολλο: μια μελέτη πορισμάτων για την υγεία, η οποία σχεδιάστηκε ως αναδρομική μελέτη κοόρτης βάσης δεδομένων με τη χρήση ηλεκτρονικών μητρώων υγείας ως κύριας πηγής δεδομένων (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Ο σχεδιασμός της μελέτης δεν εγκρίθηκε από την CHMP και την ομάδα εργασίας για την παροχή επιστημονικών συμβουλών (SAWP), καθώς θεωρήθηκε ότι η εν λόγω μελέτη δεν θα παρείχε συναφή δεδομένα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή ασφάλεια, όπως απαιτήθηκε κατά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας στο Mysimba.

Τον Ιανουάριο του 2022, στο πλαίσιο της αίτησης τροποποίησης EMA/H/C/003687/II/0056, ο ΚΑΚ πρότεινε ένα άλλο εναλλακτικό πρωτόκολλο για την αντικατάσταση της προγραμματισμένης μελέτης CVOT που είχε επιβληθεί ως όρος: μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή, ρεαλιστική δοκιμή φάσης 4, η οποία αποσκοπεί στην αποτύπωση των καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων κατά τη διάρκεια της πραγματικής χρήσης της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης μετά την αρχική τυχαιοποίηση, προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδραση της ναλτρεξόνης/βουπροπιόνης στην εμφάνιση MACE σε υπέρβαρους και παχύσαρκα άτομα με τεκμηριωμένο καρδιαγγειακό νόσημα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν αναμένονταν πριν από το 2027. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας τροποποίησης, η CHMP εξέφρασε ορισμένες ανησυχίες σχετικά με τον σχεδιασμό της εναλλακτικής μελέτης που προτάθηκε, ιδίως όσον αφορά το μέγεθος του δείγματος, τις στατιστικές μεθόδους και τις προθεσμίες για τα κύρια στάδια. Το πρωτόκολλο, το οποίο εξετάστηκε από την CHMP, δεν θεωρήθηκε αποδεκτό, δεδομένου ότι οι ανησυχίες αυτές δεν αντιμετωπίστηκαν. Συνολικά, η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την άποψη της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), δεν θεώρησε επαρκή την προτεινόμενη εναλλακτική μελέτη για τη συγκέντρωση τεκμηριωμένων στοιχείων σχετικά με τη μακροχρόνια καρδιαγγειακή ασφάλεια του Mysimba. Τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ κρίθηκαν επίσης ανεπαρκή για τον περιορισμό του δυνητικού καρδιαγγειακού κινδύνου για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία και για την αντιμετώπιση της ανάγκης διεξαγωγής μελέτης για τη διερεύνηση της μακροπρόθεσμης καρδιαγγειακής ασφάλειας.

Τον Ιούλιο του 2023, λαμβάνοντας υπόψη τις ανησυχίες που εξακολουθούν να υπάρχουν σχετικά με τον δυνητικό μακροπρόθεσμο κίνδυνο του Mysimba για την καρδιαγγειακή ασφάλεια, καθώς και την έλλειψη κατάλληλου σχεδιασμού μελέτης για την αντιμετώπιση της αβεβαιότητας σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο, η CHMP έκρινε ότι έπρεπε να διενεργηθεί επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο και των επιπτώσεών του στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Mysimba για την εγκεκριμένη ένδειξη του φαρμάκου. Την 1η Σεπτεμβρίου 2023, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του

Mysimba και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν η άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Η CHMP έλαβε υπόψη τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ σε σχέση με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Mysimba όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο για την εγκεκριμένη ένδειξη χρήσης. Σε αυτά περιλαμβάνονταν δεδομένα από τις βασικές κλινικές δοκιμές, πρόσθετη εκ των υστέρων ανάλυση, δεδομένα από τη δοκιμή NB-CVOT-1 που έληξε πρόωρα, καθώς και δεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες, τη βιβλιογραφία και αναφορές ασφάλειας μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, παρά τις μικρές διαφορές μεταξύ των θεραπειών Mysimba και εικονικού φαρμάκου που παρατηρήθηκαν στην εκ των υστέρων ανάλυση των βασικών μελετών, φάσης 3, σε σχέση με τις αρχικές αναλύσεις, η μεταβολή βάρους σε σχέση με την αρχική τιμή καθώς και οι αναλύσεις ανταπόκρισης στη θεραπεία για απώλεια βάρους $\geq 5\%$ και $\geq 10\%$, ήταν όλες υπέρ του Mysimba. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από περίπου 1 έτος θεραπείας. Συγκριτικά, η επίδραση της θεραπείας την εβδομάδα 52 στην ανάλυση ITT της μελέτης NB-CVOT-1 ήταν κάπως χαμηλότερη σε σχέση με τα αποτελέσματα των βασικών δοκιμών φάσης 3. Ωστόσο, στην εν λόγω μελέτη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το ποσοστό των συμμετεχόντων με απώλεια βάρους $\geq 5\%$ σε σχέση με την αρχική τιμή και το ποσοστό των συμμετεχόντων με απώλεια βάρους $\geq 10\%$ σε σχέση με την αρχική τιμή μειώθηκαν πέραν του 1 έτους. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα δεν αμφισβητούν την επίδραση που παρατηρήθηκε στις μελέτες φάσης 3 που οδήγησαν στη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Mysimba και το συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότητα του Mysimba στη διαχείριση του βάρους είναι περιορισμένη, αλλά θεωρείται κλινικά σημαντική. Πέραν του 1 έτους θεραπείας με Mysimba, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Στη μελέτη NB-CVOT-1, οι μέσες διαφορές στην απώλεια βάρους στον κατά το πρωτόκολλο πληθυσμό σε διάστημα 52, 104 και 208 εβδομάδων ήταν -3,66 kg [ΔΕ 95% (-4,15, -3,17)], -3,16 kg [ΔΕ 95% (-3,82, -2,49)] και -3,03 kg [ΔΕ 95% (-3,87, -2,19)], αντίστοιχα. Ωστόσο, για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), με χρήση κατάλληλης μεθόδου καταλογισμού [πολλαπλός καταλογισμός βάσει αναφοράς ή αρχική παρατήρηση προς μεταφορά (BOCF)], οι τιμές αυτές αναμένεται να είναι χαμηλότερες. Η CHMP επισήμανε περαιτέρω ότι τα αποτελέσματα της μελέτης NB-CVOT-1 θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της πρόωρης λήξης της. Το γεγονός αυτό ενδέχεται να επηρέασε την αρτιότητα και την αξιοπιστία των πορισμάτων. Επιπλέον, η εν λόγω μελέτη δεν σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας όσον αφορά τη μείωση του σωματικού βάρους ως πρωτεύον ή δευτερεύον τελικό σημείο.

Όσον αφορά την ασφάλεια, τα επανεξετασθέντα συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών της φάσης 3 επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα ασφάλειας που αναφέρθηκαν στην αρχική αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Mysimba. Στις εν λόγω αναλύσεις, το Mysimba συνδέθηκε με λιγότερο έντονες μειώσεις όσον αφορά την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Σε διάστημα 1 έτους, οι σημειακές εκτιμήσεις HR για MACE στη μελέτη NB-CVOT-1 υποδείκνυαν τάση για μειωμένο κίνδυνο MACE, αλλά η μείωση ήταν μικρότερη με την πάροδο του χρόνου [HR 0,61, διάστημα εμπιστοσύνης 95%, (0,2-1,29), 0,62, ΔΕ 95%, (0,39-0,98) και 0,73, ΔΕ 95% (0,47-1,14)] στα χρονικά διαστήματα ≤ 16 εβδομάδες, 16-52 εβδομάδες και 52-104 εβδομάδες, αντίστοιχα. Επιπλέον, οι διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και της ομάδας της θεραπείας με δραστική ουσία στην εν λόγω μελέτη ήταν ελάχιστες όσον αφορά την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό. Ωστόσο, οι πληροφορίες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία πέρα από 1 έτος στη μελέτη αυτή ήταν πολύ περιορισμένες, λόγω του μεγάλου αριθμού περιπτώσεων διακοπής της θεραπείας.

Πρόσθετα δεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες, τη βιβλιογραφία και αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά δεν εγείρουν καμία ανησυχία σε σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ολοκληρωμένη ανάλυση των αποτελεσμάτων για την υγεία δεν εντόπισε ενδείξεις επιπλέον καρδιαγγειακού κινδύνου και καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στα μείζονα καρδιακά συμβάματα μεταξύ του Mysimba και της ομάδας σύγκρισης (λορκασερίνη). Σε μια άλλη μελέτη σε πραγματικές συνθήκες, την DUS NB-451, τα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν ήταν συνήθη σε ασθενείς που έλαβαν Mysimba. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και τη δημοσιευμένη μετα-ανάλυση προέκυψε ότι το Mysimba δεν φαίνεται να

αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με άλλες θεραπείες. Επιπλέον, το ποσοστό των συμβαμάτων που συγκεντρώθηκαν από τις μετεγκριτικές εκθέσεις ασφάλειας δεν προκάλεσε σημαντική ανησυχία όσον αφορά την καρδιαγγειακή ασφάλεια του Mysimba. Ωστόσο, η CHMP επισήμανε ότι τα δεδομένα αυτά, αν και είναι καθησυχαστικά, έχουν περιορισμένη αξία λόγω των εγγενών περιορισμών τους. Κατά συνέπεια, δεν μπορεί να μειώσουν την αβεβαιότητα σχετικά με τη μακροχρόνια καρδιαγγειακή ασφάλεια του Mysimba.

Ως εκ τούτου, η CHMP θεωρεί ότι οι ανησυχίες που είχαν εκφραστεί κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας για το Mysimba σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια, λόγω των ανεπιθύμητων αλλαγών στην αρτηριακή πίεση και της αύξησης του καρδιακού ρυθμού, εξακολουθούν να υφίστανται. Επιπλέον, τα δεδομένα που εξετάστηκαν δεν επιτρέπουν στη CHMP να καταλήξει σε συμπέρασμα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή ασφάλεια του Mysimba και η αβεβαιότητα που διαπιστώθηκε κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας εξακολουθεί να υφίσταται. Ως εκ τούτου, πρέπει να αντιμετωπιστεί η αβεβαιότητα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή ασφάλεια μετά το 1 έτος θεραπείας με δεδομένα που προέρχονται από μελέτη CVOT, σύμφωνα με τον όρο για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Προκειμένου να συμμορφωθεί με τον όρο της άδειας κυκλοφορίας και να αντιμετωπίσει την εν λόγω αβεβαιότητα σε σχέση με τον μακροπρόθεσμο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης NB-CVOT-3 (INFORMUS). Η μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη και, στις 31 Ιανουαρίου 2025, είχαν τυχαιοποιηθεί 2 825 ασθενείς. Η CHMP έκρινε αποδεκτή τη μελέτη, με ορισμένες τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου, η οποία υποκαθιστά τη μελέτη CVOT που ήταν προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας (μελέτη κατηγορίας 1). Στο πρωτόκολλο εισήχθησαν οι ακόλουθες τροποποιήσεις: συμπερίληψη ενός διευρυμένου τελικού σημείου MACE ως νέου δευτερεύοντος τελικού σημείου (δηλαδή MACE ή συμβάματα στεφανιαίας, εγκεφαλοαγγειακής και περιφερικής επαναγγείωσης, ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια), άλλων πρόσθετων τελικών σημείων (θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας και χρόνος έως τον θάνατο κάθε αιτιολογίας), αναλύσεων ευαισθησίας για τον μετριασμό της πιθανής εσφαλμένης ταξινόμησης των συμβαμάτων, πρόσθετων αναλύσεων για την αντιμετώπιση συντρεχόντων κινδύνων, καθώς και νέων αναλύσεων για την ενίσχυση της κατανόησης της επίδρασης της θεραπείας στο πλαίσιο διαφόρων σεναρίων (π.χ. διάφορες στρατηγικές για παρεμπόδιοντα συμβάντα διακοπής της θεραπείας και θανάτου, λογοκριμένα δεδομένα λόγω απώλειας από την παρακολούθηση και διαφορετικών prior στην ανάλυση). Τα αποτελέσματα της μελέτης θα πρέπει να υποβληθούν έως τις 31 Δεκεμβρίου 2028. Επιπλέον, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλλει ετήσιες εκθέσεις σχετικά με την πρόοδο της μελέτης. Αυτό πρέπει να αντικατοπτρίζεται αναλόγως στο ΣΔΚ.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ η μπεϋζιανή προσέγγιση που ακολουθείται στη μελέτη έγινε αποδεκτή, η CHMP θεωρεί ότι η προσέγγιση frequentist είναι εξίσου σημαντική και θα πρέπει να οδηγεί σε παρόμοια συμπεράσματα. Επιπλέον, οι αναλύσεις ευαισθησίας με τη χρήση ασθενών και μη πληροφοριακών a priori κατανομών (prior) είναι ουσιαστικής σημασίας για την πλαισίωση των αποτελεσμάτων της μελέτης και πρέπει να παρέχονται από τον ΚΑΚ μαζί με τα αποτελέσματα της μελέτης. Ως εκ τούτου, εάν δεν παρασχεθούν από τον ΚΑΚ, θα ζητηθούν οι εν λόγω αναλύσεις και προσομοιώσεις σχετικά με τα λειτουργικά χαρακτηριστικά της προσέγγισης frequentist για τις αναλύσεις της μπεϋζιανής προσέγγισης, όταν είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα της μελέτης.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο που τόνισε η CHMP είναι ότι τα αποτελέσματα της μελέτης δεν θα αξιολογηθούν απλώς με βάση την κύρια δοκιμή μη κατωτερότητας. Το μέγεθος και η ακρίβεια των εκτιμήσεων κινδύνου της μελέτης θα αξιολογηθούν σε σχέση με το σύνολο των δεδομένων που προέκυψαν από τη μελέτη και στο πλαίσιο όλων των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια του Mysimba. Η εναπομένουσα αβεβαιότητα στα αποτελέσματα της μελέτης, η οποία σχετίζεται με τον ανεπαρκή βαθμό ακρίβειας των εκτιμώμενων κινδύνων, την ανεπαρκή παρακολούθηση ή τις ανησυχίες σχετικά με την εναπομένουσα μεροληψία, θα ληφθεί υπόψη στη συνολική εκτίμηση και ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Mysimba.

Επιπλέον, ενώ τα αποτελέσματα της μελέτης CVOT-3 δεν είναι διαθέσιμα και εξακολουθεί να υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τον μακροπρόθεσμο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η CHMP έκρινε ότι μόνο οι ασθενείς που επωφελούνται από μακροχρόνια θεραπεία θα πρέπει να συνεχίσουν τη θεραπεία με Mysimba για διάστημα

μεγαλύτερο του 1 έτους, λαμβανομένου υπόψη του δυνητικού μακροπρόθεσμου καρδιαγγειακού κινδύνου του Mysimba. Κατά συνέπεια, η CHMP συνιστά τη διακοπή της θεραπείας με Mysimba πέραν του 1 έτους, εάν δεν διατηρούνται τουλάχιστον τα κριτήρια επίτευξης αποτελεσματικότητας που έχουν ήδη καθοριστεί για το προϊόν μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας. Συγκεκριμένα, η θεραπεία με Mysimba πρέπει να διακόπτεται εάν οι ασθενείς, μετά από ένα έτος θεραπείας, δεν έχουν διατηρήσει απώλεια τουλάχιστον 5% του σωματικού τους βάρους. Επιπλέον, θα πρέπει να διευκρινίζεται στις πληροφορίες προϊόντος ότι οι καρδιαγγειακοί κίνδυνοι του Mysimba δεν έχουν προσδιοριστεί πλήρως όταν το φάρμακο χορηγείται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους. Επιπλέον, κατά την ετήσια αξιολόγηση της συνέχισης της θεραπείας, οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας θα πρέπει να ελέγχουν για απουσία ανεπιθύμητων αλλαγών στον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών και τη διατήρηση της απώλειας βάρους κατά τουλάχιστον 5% του αρχικού τους βάρους. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να διενεργείται σε συνεννόηση με τον ασθενή (παράγραφος 4.2 της ΠΧΠ). Με αυτά τα μέτρα, μόνο οι ασθενείς που επωφελούνται μακροπρόθεσμα από τη θεραπεία θα λαμβάνουν Mysimba για περισσότερο από 1 έτος, ελαχιστοποιώντας έτσι τους πιθανούς μακροπρόθεσμους κινδύνους CV για τους ασθενείς που δεν επωφελούνται από τη θεραπεία. Για την επαρκή ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τα εν λόγω μέτρα και τη διασφάλιση της κατάλληλης χρήσης του Mysimba, ο υφιστάμενος οδηγός συνταγογράφησης (γνωστός ως «κατάλογος ελέγχου συνταγογράφησης ιατρού») θα πρέπει να επικαιροποιηθεί ώστε να αντικατοπτρίζει την παρούσα σύσταση. Πρέπει επίσης να διανεμηθεί άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες υγείας (DHPC). Επιπλέον, στις πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να αποτυπώνεται το διαθέσιμο εκπαιδευτικό υλικό που πρέπει να χρησιμοποιείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας όταν συζητούν τη θεραπεία με ασθενείς (παράγραφος 4.4 της ΠΧΠ).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Mysimba παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη του συμφωνηθέντος όρου για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και λαμβανομένων υπόψη των τροποποιήσεων που συμφωνήθηκαν στις πληροφορίες του προϊόντος και των άλλων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Mysimba.

Η CHMP επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ σε σχέση με τη μακροχρόνια καρδιαγγειακή ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Mysimba για την εγκεκριμένη ένδειξη. Σε αυτά περιλαμβάνονται δεδομένα από τις βασικές κλινικές δοκιμές, πρόσθετη εκ των υστέρων ανάλυση, δεδομένα από τη δοκιμή CVOT-1 που έληξε πρόωρα, καθώς και δεδομένα από μη παρεμβατικές μελέτες, τη βιβλιογραφία και τις αναφορές ασφάλειας μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Επιπλέον, η CHMP εξέτασε το νέο πρωτόκολλο μελέτης CVOT, το οποίο προτάθηκε από τον ΚΑΚ για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της μακροπρόθεσμης καρδιαγγειακής ασφάλειας και την εκπλήρωση της προϋπόθεσης του παραρτήματος II.Δ της άδειας κυκλοφορίας.

- Η CHMP θεωρεί ότι τα διαθέσιμα δεδομένα παραμένουν ανεπαρκή για την αντιμετώπιση της ανησυχίας που είχε ήδη προσδιοριστεί κατά τον χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με τη μακροχρόνια καρδιαγγειακή ασφάλεια.
- Παρόλο που η αβεβαιότητα αυτή εξακολουθεί να υφίσταται, η CHMP θεωρεί ότι η θεραπεία με Mysimba θα πρέπει να διακόπτεται μετά από ένα έτος εάν ο ασθενής δεν έχει διατηρήσει απώλεια βάρους τουλάχιστον 5% του αρχικού σωματικού βάρους του. Επιπλέον, κατά την ετήσια αξιολόγηση της συνέχισης της θεραπείας, οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να παρακολουθούν τους στόχους για απουσία ανεπιθύμητων αλλαγών στον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών και τη διατήρηση απώλειας βάρους που ισοδυναμεί με τουλάχιστον το 5 % του αρχικού τους βάρους. Η αξιολόγηση αυτή θα πρέπει να διενεργείται σε συνεννόηση με τον ασθενή.
- Τέλος, η CHMP θεωρεί ότι η τρέχουσα μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας (INFORMUS), σύμφωνα με το πρωτόκολλό της που τροποποιήθηκε περαιτέρω, είναι κατάλληλη για την προσκόμιση δεδομένων σχετικά με τη μακροχρόνια καρδιαγγειακή ασφάλεια του Mysimba. Θα ζητηθούν πρόσθετες σχετικές αναλύσεις που δεν αντικατοπτρίζονται στο πρωτόκολλο όταν τα αποτελέσματα της μελέτης είναι διαθέσιμα, εάν απαιτείται. Συνολικά, η μελέτη θεωρείται αποδεκτή για την αντικατάσταση της μελέτης CVOT, η οποία επί του παρόντος προβλέπεται ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Mysimba είναι ευνοϊκή, με την επιφύλαξη της συμφωνηθείσας προϋπόθεσης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, και λαμβανομένων υπόψη των τροποποιήσεων που συμφωνήθηκαν για τις πληροφορίες προϊόντος και άλλων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.