

Anexo IV
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Mysimba es un producto autorizado por el procedimiento centralizado que contiene una combinación en dosis fijas de naltrexona y bupropión. No se conocen bien los efectos neuroquímicos exactos como supresores del apetito de la naltrexona y el bupropión. La naltrexona es un antagonista de receptores mu para los opiáceos y el bupropión es un inhibidor débil de la dopamina neuronal y de la reabsorción de la norepinefrina. Estos componentes afectan a dos zonas principales del cerebro, concretamente al núcleo arqueado del hipotálamo y al sistema de recompensas dopaminérgicas mesolímbicas.

Mysimba está indicado como complemento a una dieta baja en calorías y a un aumento de la actividad física, para el tratamiento del sobrepeso en pacientes adultos (≥ 18 años) con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de una o más enfermedades concomitantes relacionadas con el peso (por ejemplo, diabetes de tipo 2, dislipidemia o hipertensión controlada)

El tratamiento con Mysimba debe interrumpirse al cabo de 16 semanas si los pacientes no han perdido al menos el 5 % de su peso corporal inicial. La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse anualmente.

El producto recibió una autorización de comercialización en marzo de 2015 basada en los resultados de cuatro estudios multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo de fase 3 sobre la obesidad (NB-301, NB-302, NB-303 y NB-304), que demostraron la superioridad de la naltrexona/bupropión respecto al placebo para los dos criterios de valoración principales (es decir, variación porcentual con respecto al peso corporal basal y proporción de pacientes que lograron una disminución total del peso corporal ≥ 5 %) medidos en la semana 56 (NB-301, NB-302 y NB-304) o en la semana 28 (NB-303). En el momento de la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización (MAA), existían incertidumbres sobre la verdadera magnitud del efecto, dada la elevada tasa de abandono (alrededor del 50 %) y el uso de un método de imputación para los datos que faltaban y que podrían haber sobrestimado el efecto del tratamiento. Sin embargo, al examinar los resultados de los criterios de valoración principales, así como los criterios de valoración secundarios relacionados con la glucemia y los lípidos en su totalidad, se consideró que la eficacia era clínicamente relevante.

En el programa de la fase 3, la combinación naltrexona/bupropión se asoció con aumentos medios relativos transitorios de la presión arterial (BP) (~ 1 -2 mmHg) y de la frecuencia cardíaca (~ 1.5 bpm) en comparación con el placebo. Se notificó con más frecuencia taquicardia con naltrexona/bupropión que con placebo. Además, el infarto de miocardio se produjo con mayor frecuencia en el grupo de naltrexona/bupropión que en el grupo placebo, aunque las cifras eran muy pequeñas. En la práctica clínica, se han notificado casos de hipertensión con otros productos que contienen bupropión, incluidos algunos casos graves que requieren tratamiento agudo. También se señaló que se habían notificado casos de crisis hipertensiva posteriores a la comercialización durante la fase inicial de ajuste de la dosis con naltrexona/bupropión, y que la crisis hipertensiva se identificó como reacción adversa en 2020.

Durante la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización, estaba en curso un ensayo de resultados cardiovasculares (NB-CVOT; también denominado ensayo LIGHT) y se presentó el primer informe intermedio del estudio. El objetivo del estudio NB-CVOT era evaluar la aparición de acontecimientos cardiovasculares adversos graves en pacientes con sobrepeso y obesidad con factores de riesgo cardiovascular que recibieron Mysimba. El análisis principal de la población con intención de tratarse (IT) mostró que estadísticamente un número significativamente mayor de sujetos tratados con placebo (59 sujetos, el 1,3 %) en comparación con naltrexona/bupropión (35 sujetos, 0,8 %) experimentaron MACE (cociente de riesgos [HR] [IC del 95 %] 0,59 [0,39-0,90]).

Aunque estos resultados provisionales fueron tranquilizadores a corto y medio plazo, persiste la incertidumbre con respecto a la seguridad cardiovascular a largo plazo, dado el limitado tiempo de exposición en el estudio (~ 30 semanas) y los efectos de la naltrexona/bupropión sobre la PA. Por consiguiente, con el fin de investigar más a fondo la seguridad cardiovascular a largo plazo de la naltrexona/bupropión, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) solicitó la realización de un estudio de fase 4, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el efecto de la naltrexona/bupropión en la aparición de MACE en sujetos con sobrepeso y obesos, e impuso como condición para la autorización de comercialización. Los resultados debían presentarse a finales de marzo de 2022. Sin embargo, este primer NB-CVOT finalizó prematuramente debido al desenmascaramiento prematuro.

Se inició un segundo estudio de CVOT (NB-CVOT-2, también denominado NB-4001, o CONVENE), pero también se terminó prematuramente en 2016. En ese momento, debía iniciarse una tercera CVOT (NB-CVOT-3) para cumplir la condición de la autorización de comercialización. Se solicitaron informes de situación anuales, pero en noviembre de 2019 aún no se había iniciado el estudio NB-CVOT-3.

En diciembre de 2020, basándose en datos procedentes de los Estados Unidos (EE. UU.) que demostraban que la mayoría (aproximadamente el 80 %) de los pacientes interrumpieron el tratamiento con Mysimba antes de la regla de suspensión a los 4 meses, el titular de la autorización de comercialización (TAC) alegó que el estudio CVOT, que estaba previsto realizar en EE. UU., ya no era viable en su diseño original. Por consiguiente, en 2021, el TAC propuso un protocolo alternativo: un estudio de resultados en materia de salud, diseñado como un estudio retrospectivo de cohortes de bases de datos en el que se utilizan registros sanitarios electrónicos como fuente principal de datos (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). Este diseño del estudio no fue aprobado por el CHMP ni por su Grupo de Trabajo de Asesoramiento Científico, ya que se consideró que este estudio no proporcionaría datos pertinentes sobre la seguridad cardiovascular a largo plazo, tal como se requería cuando se concedió la autorización de comercialización de Mysimba.

En enero de 2022, en el contexto de la solicitud de modificación EMA/H/C/003687/II/0056, el TAC propuso otro protocolo alternativo para sustituir el estudio de CVOT impuesto: un ensayo pragmático aleatorio, controlado con placebo y doble ciego de fase 4, destinado a captar los resultados cardiovasculares durante el uso en condiciones reales de naltrexona/bupropión tras la aleatorización inicial, con el fin de evaluar el efecto de la naltrexona/bupropión en la presencia de MACE en pacientes con sobrepeso y obesidad con enfermedad cardiovascular documentada. Los resultados de este estudio no se esperaban antes de 2027. Durante el procedimiento de modificación, el CHMP planteó una serie de preocupaciones en relación con el diseño del estudio de esta propuesta de estudio alternativo, en particular por el tamaño de la muestra, los métodos estadísticos y los plazos intermedios. El protocolo revisado por el CHMP no se consideró aceptable, ya que no se abordaron estas preocupaciones. En general, el CHMP, teniendo en cuenta la opinión del Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC), no consideró que el estudio alternativo propuesto fuera suficiente para generar pruebas sólidas sobre la seguridad cardiovascular a largo plazo de Mysimba. Las medidas adicionales de minimización del riesgo propuestas por el TAC también se consideraron insuficientes para mitigar el posible riesgo cardiovascular para los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo y para superar la necesidad de un estudio que investigue la seguridad cardiovascular a largo plazo.

En julio de 2023, teniendo en cuenta la preocupación que persiste en relación con el posible riesgo de seguridad cardiovascular a largo plazo de Mysimba y la falta de un plan de estudio adecuado para abordar la incertidumbre sobre este riesgo, el CHMP consideró que debía llevarse a cabo una revisión de todos los datos disponibles sobre este riesgo y su impacto en la relación beneficio-riesgo de Mysimba en su indicación aprobada. El 1 de septiembre de 2023, la CE activó un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y solicitó al CHMP que evaluara el impacto

de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de Mysimba y emitiera una recomendación sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la autorización de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica

El CHMP tuvo en cuenta los datos presentados por el TAC en relación con la seguridad y la eficacia cardiovascular a largo plazo de Mysimba en su indicación autorizada. Esto incluía datos de los ensayos clínicos fundamentales, análisis posteriores adicionales, datos del ensayo NB-CVOT-1 terminado prematuramente, así como datos de estudios no intervencionales, bibliografía e informes de seguridad posteriores a la comercialización.

En cuanto a la eficacia, a pesar de las diferencias de tratamiento más modestas entre Mysimba y placebo observadas en el análisis posterior de los estudios de la fase fundamental 3 en comparación con los análisis originales, el cambio de peso con respecto a la base de referencia, así como los análisis de respuesta a pérdidas de peso $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$, fueron todos a favor de Mysimba. Los resultados indicaron una reducción estadísticamente significativa del peso corporal en comparación con el placebo después de aproximadamente 1 año de tratamiento. En comparación, el efecto del tratamiento en la semana 52 en el análisis IT del estudio NB-CVOT-1 fue algo menor en comparación con los resultados de los ensayos fundamentales de fase 3. Sin embargo, en este estudio, en comparación con el placebo, la proporción de sujetos con una pérdida de peso $\geq 5\%$ con respecto a la base de referencia y la proporción de sujetos con una pérdida de peso $\geq 10\%$ con respecto a la base de referencia disminuyó más allá de 1 año. Aun así, los resultados no cuestionan el efecto observado en los estudios de fase 3 que dieron lugar a la autorización de Mysimba y las conclusiones de que la eficacia de Mysimba en el control del peso es limitada, pero se considera clínicamente relevante. Después de 1 año de tratamiento con Mysimba, se dispone de datos clínicos limitados. En el estudio NB-CVOT-1, las diferencias medias en la pérdida de peso en la población PP a las 52, 104 y 208 semanas fueron de -3,66 kg (IC del 95 % [-4,15, -3,17]), -3,16 kg (IC del 95 % [-3,82, -2,49]) y -3,03 kg (IC del 95 % [-3,87, -2,19]), respectivamente. Sin embargo, para la población IT, utilizando un método de imputación adecuado [imputación múltiple basada en la referencia u observación basal prorrogada (BOCF)], se espera que estos valores sean inferiores. El CHMP señaló además que los resultados del estudio NB-CVOT-1 deben interpretarse con precaución debido a su finalización anticipada. Esto puede haber afectado a la solidez y fiabilidad de las conclusiones. Además, este estudio no se diseñó para evaluar la eficacia a largo plazo en la reducción del peso corporal como criterio de valoración primario o secundario.

En cuanto a la seguridad, los datos agrupados revisados de los estudios de fase 3 confirmaron los resultados de seguridad notificados en la solicitud de autorización de comercialización inicial de Mysimba. En estos análisis, Mysimba se asoció a reducciones menos pronunciadas de la PA y de la frecuencia cardíaca en comparación con el placebo. A lo largo de 1 año, las estimaciones puntuales de HR para la MACE en el estudio NB-CVOT-1 indicaron una tendencia hacia una reducción del riesgo de MACE, pero el alcance de esta reducción disminuyó con el tiempo (HR 0,61, intervalo de confianza [IC] del 95 %, [0,2-1,29], 0,62, IC del 95 %, [0,39-0,98] y 0,73, IC del 95 % [0,47-1,14]) a ≤ 16 semanas, 16-52 semanas y 52-104 semanas, respectivamente). Además, las diferencias observadas en este estudio entre el grupo placebo y el grupo de tratamiento activo para la PA y la frecuencia cardíaca fueron mínimas. Sin embargo, la información relativa a los pacientes que recibieron tratamiento en este estudio transcurrido 1 año de tratamiento fue muy escasa debido al elevado número de interrupciones del tratamiento.

Los datos adicionales procedentes de estudios no intervencionales, bibliografía e informes posteriores a la comercialización no suscitan preocupación en relación con el riesgo cardiovascular. En el análisis de los resultados en materia de salud realizado no se identificaron indicios de un exceso de riesgo cardiovascular ni diferencias estadísticamente significativas en la MACE entre Mysimba y el grupo de comparación (lorcaserina). En otro estudio en el mundo real, el DUS NB-451, el acontecimiento cardiovascular no fue frecuente en los pacientes que recibieron Mysimba. De la revisión bibliográfica

y del metaanálisis publicado se desprende que Mysimba no parece aumentar significativamente el riesgo de episodios cardiovasculares importantes en comparación con otros tratamientos. Además, el índice de eventos recopilados a partir de informes de seguridad posteriores a la comercialización no suscitó una preocupación significativa sobre la seguridad cardiovascular de Mysimba. Sin embargo, el CHMP señaló que, aunque tranquilizadores, este tipo de datos aporta un valor limitado debido a sus limitaciones inherentes. Por consiguiente, no puede aliviar la incertidumbre relacionada con la seguridad de los cardiovascular a largo plazo de Mysimba.

Por tanto, el CHMP considera que persiste el problema de seguridad cardiovascular, que se planteó debido a los hallazgos de cambios desfavorables de la PA y al aumento de la frecuencia cardíaca en el momento de la autorización de comercialización de Mysimba. Además, los datos revisados no permiten al CHMP llegar a una conclusión sobre la seguridad cardiovascular a largo plazo de Mysimba y persiste la incertidumbre identificada en el momento de la autorización de comercialización. Por lo tanto, las incertidumbres relativas a la seguridad cardiovascular a largo plazo después de 1 año de tratamiento aún deben abordarse con datos procedentes de un CVOT, de conformidad con la condición de la autorización de comercialización.

Para cumplir con la condición de la autorización de comercialización y abordar las incertidumbres en relación con el riesgo cardiovascular a largo plazo, el TAC deberá presentar los resultados del estudio NB-CVOT-3 (INFORMUS). El estudio está en curso y, a 31 de enero de 2025, se había aleatorizado a 2 825 pacientes. El CHMP consideró aceptable el estudio, con algunas modificaciones del protocolo, como sustituto del estudio CVOT actualmente impuesto como condición para la autorización de comercialización (estudio de categoría 1). Se introdujeron las siguientes modificaciones en el protocolo: inclusión de un criterio de valoración de MACE ampliado como nuevo criterio de valoración secundario (es decir, MACE o cualquier episodio de revascularización coronaria, cerebrovascular y periférica, u hospitalización por insuficiencia cardíaca), otros criterios de valoración adicionales (muerte por cualquier causa y tiempo hasta la muerte por cualquier causa), análisis de sensibilidad para mitigar la posible clasificación errónea de los acontecimientos, análisis adicionales para abordar los riesgos concurrentes, así como nuevos análisis para reforzar la comprensión del efecto del tratamiento en diversos escenarios (por ejemplo, diferentes estrategias de eventos intercurrentes para la interrupción y la muerte del tratamiento, censura informativa debido a la pérdida de seguimiento y diferentes priorizadores de análisis). Los resultados del estudio deberán presentarse a más tardar el 31 de diciembre de 2028. Además, el TAC debe presentar informes anuales sobre el progreso del estudio. Esto debe reflejarse en el PPR en consecuencia.

Cabe señalar que, si bien se aceptó el enfoque bayesiano que debe seguirse en el estudio, el CHMP considera que el enfoque de la inferencia frecuentista es igualmente importante y debería conducir a conclusiones similares. Además, los análisis de sensibilidad con datos previos débiles y no informativos son esenciales para contextualizar los resultados del estudio y el TAC debe facilitarlos junto con los resultados del estudio. Por lo tanto, si el titular de la autorización de comercialización no facilita estos análisis y simulaciones sobre las características de funcionamiento frecuente de los análisis bayesianos, se solicitarán cuando se disponga de los resultados del estudio.

Es importante señalar que el CHMP hizo hincapié en que los resultados del estudio no se evaluarán simplemente sobre la base de su prueba primaria de no inferioridad. La magnitud y precisión de las estimaciones de riesgo del estudio se evaluarán en relación con la totalidad de los datos generados en el estudio y en el contexto de todas las pruebas disponibles sobre la seguridad cardiovascular de Mysimba. La incertidumbre restante en los resultados del estudio, relacionada con la escasa precisión de los riesgos estimados, el seguimiento insuficiente o las preocupaciones en relación con el sesgo restante, se tendrá en cuenta en la evaluación global y puede afectar negativamente a la relación beneficio-riesgo de Mysimba.

Además, aunque los resultados del estudio CVOT-3 no están disponibles y persiste la incertidumbre sobre el riesgo cardiovascular a largo plazo, el CHMP consideró que solo los pacientes que se

benefician del tratamiento a largo plazo deben continuar el tratamiento con Mysimba durante más de 1 año, teniendo en cuenta el posible riesgo cardiovascular a largo plazo de Mysimba. En consecuencia, el CHMP recomienda que se interrumpa el tratamiento con Mysimba más allá de 1 año si no se mantienen al menos los criterios de eficacia ya establecidos para el producto después de 16 semanas de tratamiento. En concreto, el tratamiento con Mysimba debe interrumpirse si los pacientes, después de un año de tratamiento, no han mantenido una pérdida de al menos el 5 % de su peso corporal. Además, debe especificarse en la información sobre el producto que los riesgos cardiovasculares de Mysimba cuando se administran durante más de un año no se han determinado plenamente. Además, al evaluar anualmente la continuación del tratamiento, los profesionales sanitarios deben vigilar la ausencia de cambios adversos en el riesgo cardiovascular de los pacientes y el mantenimiento de una pérdida de peso de al menos el 5 % de su peso inicial. Esta evaluación debe realizarse en concertación con el paciente (sección 4.2 del RCP). Con estas medidas, solo los pacientes que se beneficien de forma sostenible del tratamiento estarán expuestos a Mysimba durante más de un año, minimizando así los posibles riesgos cardiovasculares a largo plazo para aquellos que no se beneficien del mismo. Con el fin de informar adecuadamente a los profesionales sanitarios de estas medidas y garantizar un uso adecuado de Mysimba, debe actualizarse la guía de prescripción existente (denominada «lista de control de prescripción médica») para reflejar esta recomendación. También se distribuirá una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC). Además, los materiales educativos disponibles que deben utilizar los profesionales sanitarios para debatir el tratamiento con los pacientes deben reflejarse en la información sobre el producto (sección 4.4 del resumen de las características del producto).

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Mysimba sigue siendo favorable, siempre que se cumplan las condiciones acordadas en la autorización de comercialización, y teniendo en cuenta las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y otras medidas de minimización de riesgos.

Dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El CHMP evaluó el procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 para Mysimba.

El CHMP revisó todos los datos disponibles presentados por el TAC en relación con la seguridad cardiovascular a largo plazo y la eficacia de Mysimba en su indicación autorizada. Esto incluía datos de los ensayos clínicos fundamentales, análisis posteriores adicionales, datos del ensayo CVOT-1 terminado prematuramente, así como datos de estudios no intervencionales, bibliografía e informes de seguridad posteriores a la comercialización. Además, el CHMP consideró un nuevo protocolo del estudio CVOT, propuesto por el TAC para caracterizar mejor la seguridad cardiovascular a largo plazo y cumplir la condición del anexo II.D de la autorización de comercialización.

- El CHMP considera que los datos disponibles siguen siendo insuficientes para abordar las reservas ya identificadas en el momento de la autorización de comercialización en relación con la seguridad cardiovascular a largo plazo.
- Aunque esta incertidumbre persiste, el CHMP considera que el tratamiento con Mysimba debe interrumpirse al cabo de un año si el paciente no ha mantenido una pérdida de al menos el 5 % de su peso corporal inicial. Además, al evaluar anualmente la continuación del tratamiento, los profesionales sanitarios deben supervisar la ausencia de cambios adversos en el riesgo cardiovascular de los pacientes y el mantenimiento de una pérdida de peso de al menos el 5 % de su peso inicial. Esta evaluación debe llevarse a cabo de forma concertada con el paciente.
- Por último, el CHMP considera que el estudio de seguridad cardiovascular en curso (INFORMUS), de conformidad con su protocolo modificado, es adecuado para generar pruebas sobre la seguridad cardiovascular a largo plazo de Mysimba. Se solicitarán otros análisis pertinentes no reflejados en el protocolo cuando se disponga de los resultados del estudio, en caso necesario. En general, el estudio se considera aceptable en sustitución del estudio de CVOT que se impone actualmente como condición para la autorización de comercialización.

En consecuencia, el Comité llegó a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de Mysimba es favorable, sujeta a la condición aprobada para la autorización de comercialización y teniendo en cuenta las modificaciones aprobadas de la información sobre el producto y otras medidas de minimización del riesgo.