# ANHANG II

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSSETZUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

## KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG SIBUTRAMINHALTIGER ARZNEIMITTEL (SIEHE ANHANG I)

Sibutramin ist ein oral verabreichter Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, der als adjuvante Therapie für erwachsene Patienten im Rahmen eines Gewichtsmanagementprogramms, einschließlich Gewichtsreduktion und Aufrechterhaltung der Gewichtsreduktion, indiziert ist. Sibutramin sollte in Verbindung mit kalorienreduzierter Diät und vermehrter körperlicher Bewegung angewendet werden bei
- Patienten mit ernährungsbedingter Adipositas und einem Körpermasseindex (BMI) von 30 kg/m$^2$ oder mehr;
- Patienten mit ernährungsbedingtem Übergewicht und einem BMI von 27 kg/m$^2$ oder mehr, wenn andere adipositasbedingte Risikofaktoren wie Typ-2-Diabetes oder Dyslipidämie vorliegen.

Sibutramin wurde in der EU erstmalig im Januar 1999 zugelassen. Aufgrund von Sicherheitsbedenken wegen tödlicher Nebenwirkungen wurde im März 2002 ein Schiedsverfahren gemäß Artikel 31 eingeleitet. Bezüglich dieser Nebenwirkungen wurde keine sichere Schlussfolgerung erreicht, und der CHMP vertrat daher auf der Grundlage der für Sibutramin verfügbaren Daten die Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist und nahm ein Gutachten an, das die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen empfahl. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden jedoch aufgefordert, eine großangelegte Studie über kardiovaskuläre Auswirkungen anhand eines Vergleichs zwischen Sibutramin und Placebo im Rahmen einer Standardbehandlung zum Gewichtsmanagement bei übergewichtigen oder adipösen Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter durchzuführen, bei denen aufgrund einer dokumentierten Erkrankung in der Vorgeschichte oder aufgrund des Vorhandenseins zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Diabetes ein Risiko für kardiovaskuläre (CV) Ereignisse besteht. Die SCOUT-Studie (Sibutramine Cardiovascular OUTcomes) wurde im Januar 2003 begonnen.

Aufgrund erster Ergebnisse aus der SCOUT-Studie, die auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter der Behandlung mit Sibutramin im Vergleich zu Placebo hindeuteten, wurde im November 2009 ein Verfahren nach Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Der CHMP nahm eine Liste von Fragen an, wobei die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert wurden, zu den Ergebnissen der SCOUT-Studie Stellung zu nehmen und dabei insbesondere auf Studienabbrecher, Nebenwirkungen, statistische Daten sowie auf die Bedeutung der Daten für das Nutzen-Risiko-Verhältnis und auf Maßnahmen zur Risikominimierung einzugehen. SCOUT war als Überlegenheitsstudie angelegt, und hatte das Ziel, eine Abnahme der Rate kardiovaskulärer primärer Endpunktereignisse (POE, einschließlich nicht tödlicher Herzinfarkt (MI), nicht tödlicher Schlaganfall, Wiederbelebung nach Herzstillstand und Tod durch kardiovaskuläre Ursachen infolge von Herzinfarkt oder Schlaganfall) bei den mit Sibutramin behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten zu zeigen. Demzufolge äußerte der CHMP seine Besorgnis, dass die Zunahme der Raten primärer Endpunktereignisse in dem Sibutramin-Arm im Vergleich zu Placebo in der Tat ausreichte, um statistisch signifikant zu sein.

Nach einer Bewertung der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erhaltenen Antworten vertrat der CHMP die Ansicht, dass die Ergebnisse der SCOUT-Studie die erhöhten kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken belegen, die mit der Verwendung von Sibutramin bei Hochrisikopatienten verbunden sind. Verglichen mit Placebo, führte die Sibutramin-Behandlung bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte (diese waren anerkannt als nicht SPC-konforme Patienten, d.h. als Patienten, die nicht der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entsprechen) zu einer höheren Inzidenz primärer Endpunktereignisse (dies war speziell durch das Auftreten von nicht tödlichem Herzinfarkt und Schlaganfall bedingt). Bei den gemäß der zugelassenen SPC behandelten Patienten (dies sind SPC-konforme Patienten, d.h. Patienten, die der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entsprechen), die weniger als 10 % der aufgenommenen Studienteilnehmer ausmachten, wurde im Vergleich zu Placebo ein zahlenmäßig leicht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse festgestellt, obwohl die Zahlen dieser Subgruppe

klein und die Vertrauensintervalle groß sind. Sibutramin erhöhte den Blutdruck (BP) und die Herzfrequenz (HR) im Vergleich zu Placebo signifikant (obwohl beide den diastolischen Blutdruck und die Herzfrequenz bei Patienten mit Gewichtsreduktion senkten), was möglicherweise zu der beobachteten Differenz in den kardiovaskulären Ereignisraten beigetragen hat.

Der CHMP gelangte ebenfalls zu folgendem Schluss: Die SCOUT-Studie bestätigt, dass Sibutramin im Durchschnitt nur geringe Auswirkung auf die Gewichtsreduktion adipöser Patienten hat. Im Vergleich zu früheren klinischen Studien und zu der Metaanalyse von *Rucker et al.* (2007) ergeben die Daten der SCOUT-Studie einen geringeren Nutzen. Unter der Behandlung mit Sibutramin sprachen nur 30,4 % der Patienten auf die Behandlung an (dazu zählen Patienten, die mindestens 5 % des Körpergewichts innerhalb von 3 Monaten abnahmen) im Vergleich zu 19,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. In der Einleitungsphase (in der alle Studienteilnehmer mit Sibutramin behandelt wurden) erreichte die ITT-Population (ITT = intent to treat) unter der Behandlung mit Sibutramin eine anfängliche mittlere Gewichtsabnahme von 2,6 kg. Bis zum Ende der Randomisierungsphase erreichten die mit Sibutramin behandelten Patienten eine weitere mittlere Gewichtsreduktion von 0,91 kg, während es in der Placebo-Gruppe zu einer mittleren Zunahme von 1,02 kg im Vergleich zu den Baseline-Messungen der Randomisierungsphase kam. Damit zeigt die von den Ausgangswerten (Baseline) der Einleitungsphase bis zu dem Abschlussbesuch der Behandlungsphase erfolgte mittlere Gewichtsveränderung, dass mit Sibutramin behandelte Patienten 1,9 kg mehr Gewicht abnahmen als mit Placebo behandelte Patienten (3,5 kg vs. 1,6 kg). Die Behandlung aller Patienten mit Sibutramin während der Einleitungsphase hat möglicherweise dazu beigetragen, dass in der SCOUT-Studie im Vergleich zu früheren Studien ein geringerer Unterschied in der Gewichtsreduktion zwischen den mit Sibutramin und den mit Placebo behandelten Patienten festgestellt wurde. In allen klinischen Studien (einschließlich SCOUT-Studie) betrug die Gewichtsreduktion mit Sibutramin 2-4 kg mehr als mit Placebo. Nach 12 Monaten Behandlung wurde mit Sibutramin keine zusätzliche mittlere Gewichtsreduktion erreicht. Darüber hinaus ist die Aufrechterhaltung der Gewichtsreduktion nach Beendigung der Behandlung fraglich. Bei den mit Sibutramin behandelten und den mit Placebo behandelten Patienten kam es zwar bei Gewichtsreduktion im Vergleich zu den Patienten ohne Gewichtsreduktion zu verminderten kardiovaskulären Ereignisraten, aber die kardiovaskulären Ereignisse waren unter Sibutramin im Vergleich zu Placebo erhöht, was darauf schließen lässt, dass die mit Sibutramin erreichte Gewichtsreduktion nicht ausreichte, um die kardiovaskulären Nebenwirkungen des Medikamentes zu unterbinden.

Der CHMP gelangte zu folgender Feststellung: Die Daten der SCOUT-Studie belegen eindeutig, dass Patienten mit Adipositas und bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, denen Sibutramin verabreicht wird, im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind. Die mit Sibutramin behandelten Patienten der SCOUT-Studie hatten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten eine statistisch signifikant höhere Inzidenz primärer Endpunktereignisse (Hazard Ratio HR 1,161, p = 0,016), was durch nicht tödlichen Herzinfarkt (HR 1,275, p = 0,022) und nicht tödlichen Schlaganfall (HR 1,354, 0,026) bedingt ist. Diese nicht tödlichen Ereignisse gelten als schwerwiegend und lebensbedrohend und können mit beträchtlicher Morbidität verbunden sein. Der CHMP vertrat die Ansicht, dass auch für Patienten, denen Sibutramin verschrieben werden kann, u.U. ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht, da für übergewichtige oder adipöse Patienten wahrscheinlich die Gefahr einer kardiovaskulären Erkrankung besteht.

Das günstigste Nutzen-Risiko-Verhältnis für Sibutramin ergibt sich bei einem Vergleich zwischen den mit Sibutramin behandelten Respondern (Patienten, die auf die Behandlung ansprechen) und den mit Placebo behandelten Nicht-Respondern (Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen) – dieser Vergleich wird jedoch u.U. durch Verhaltensunterschiede beeinflusst, einschließlich Compliance in Bezug auf Diät und körperliche Bewegung, und ist nicht als logischer oder wissenschaftlicher Vergleich gedacht. Selbst unter diesem „Bestfall-Szenario“ müssten ca. 1400 Patienten mit Sibutramin behandelt werden, um *ein* kardiovaskuläres Ereignis zu verhüten. Andererseits ergibt ein Vergleich zwischen Sibutramin-Respondern und Placebo-Respondern (bei diesem Vergleich wird die Erkenntnis außer Acht gelassen, dass unter Sibutramin mehr Patienten eine Gewichtsreduktion von

5 % erreichten als unter Placebo) eine Anzahl von 347, die Sibutramin ausgesetzt werden müsste, damit *ein* zusätzliches kardiovaskuläres Ereignis auftritt.

Der CHMP vertrat die Ansicht, dass die derzeit zugelassenen Anwendungsgebiete und Gegenanzeigen bereits wesentliche Einschränkungen enthalten und weitere zusätzliche Einschränkungen nicht sinnvoll wären. Darüber hinaus gibt es zwar hochentwickelte kardiovaskuläre Screening-Tests, aber solche Tests sind weder zuverlässig für die Voraussage künftiger kardiovaskulärer Ereignisse, noch sinnvoll für den Nachweis einer kardiovaskulären Erkrankung vor der Behandlung mit Sibutramin. Deshalb nahm der CHMP auf seiner Sitzung im Dezember 2009 nach der mündlichen Erklärung der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Liste offener Fragen an und ersuchte die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, anhand der Daten aus der SCOUT-Studie weitere Stellungnahmen zu potenziellen Patientenpopulationen, bei denen ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt werden konnte, zu dem Nachweis positiver Auswirkungen einer Sibutramin-Behandlung im Vergleich zu Placebo und zu weiteren Maßnahmen der Risikominimierung abzugeben. Der CHMP forderte ebenfalls die Einberufung einer Sitzung der Wissenschaftlichen Beratungsgruppe (SAG) für Diabetes und Endokrinologie im Januar, um weitere Expertenmeinungen zu hören.

Die nach kardiovaskulären Risikogruppen stratifizierten Daten zeigen, dass das höchste Risiko für primäre Endpunktereignisse in der Gruppe „CV + DM“ (kardiovaskuläre Erkrankung + Typ-2-Diabetes) besteht, gefolgt von der Gruppe „Nur CV“ (kardiovaskuläre Erkrankung) und der Gruppe „Nur DM“ (Typ-2-Diabetes). Innerhalb der Gruppe „Nur DM“ bestanden zwar keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für primäre Endpunktereignisse oder Mortalität, aber der Nachweis des Nutzens wurde für schwach erachtet. Darüber hinaus hatte eine Steigerung der Anwendungsdauer die Tendenz, das Risiko für nicht tödliche primäre Endpunktereignisse in dieser Subgruppe zu erhöhen, und die Punktschätzung für nicht tödliche primäre Endpunktereignisse tendierte drei Jahre nach Beginn zu Schaden. Der CHMP wies ebenfalls daraufhin, dass der Einfluss des Geschlechts innerhalb dieser Subgruppe (61 % Frauen im Vergleich zu 32 bis 37 % in der Gruppe „Nur CV“ und 36 % in der Gruppe „CV + DM“) Berücksichtigung verdient, da die Analyse der Cox-Regression darauf schließen lässt, dass bei Frauen ein 40 % niedrigeres Risiko für primären Endpunkt als bei Männern besteht. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt ein frühzeitig erhöhtes Risiko für primäre Endpunktereignisse und einen sogar noch früheren Anstieg für nicht tödliche primäre Endpunktereignisse. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hoben ebenfalls den Nutzen der durch Sibutramin während der Einleitungsphase ausgelösten Gewichtsreduktion hervor und äußerten die Vermutung, dass dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse der Placebo-Gruppe führen würde. Dies wurde zwar anerkannt, aber nach Ansicht des CHMP zeigen die Daten, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten, die weiter Sibutramin einnahmen, höher war als bei Patienten, die weiter Placebo einnahmen. Darüber hinaus verwies der CHMP auf den Ausschluss von 231 Hochrisikopatienten mit erhöhter Herzfrequenz und/oder erhöhtem Blutdruck während der Einleitungsphase, was wahrscheinlich das tatsächliche Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in dem Sibutramin-Arm abschwächt oder unterschätzt, da eine derartige regelmäßige und sorgfältige Überwachung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in der klinischen Praxis unwahrscheinlich ist. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legten Daten über Verbesserungen der Surrogatmarker in Verbindung mit der Sibutramin-Therapie vor, aber der CHMP stellte fest, dass trotz dieser Wirkungen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko festgestellt wurde und dass es außer den indirekt mit der Gewichtsreduktion verbundenen Nutzeffekten keinen weiteren Nutzen gab.

Der CHMP bewertete die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, stellte aber keine Änderungen bezüglich der aktuellen indizierten Population und keine zusätzliche Testung auf versteckte kardiovaskuläre Krankheiten außer den bereits in der SPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) enthaltenen Auflistungen fest. Der CHMP erkannte durchaus an, dass die Identifikation und der Ausschluss von Patienten mit einem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung schwer ist, da Adipositas selbst einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankung darstellt. Es wurde nicht für wahrscheinlich gehalten, dass die vorgeschlagenen erzieherischen Maßnahmen (einschließlich direkte Risikoinformationen an Angehörige der Gesundheitsberufe (DHPC-Letter), Fragen&Antworten-Dokumente, ein Callcenter und eine sichere Website und Logbücher für ein

Patiententracking) das Risiko für Patienten senken oder die Identifikation von Patienten mit versteckten kardiovaskulären Krankheiten ermöglichen könnten, da atherosklerotische Komplikationen nicht durch Blutdruck-, Herzfrequenz- oder Gewichtsmessungen diagnostiziert werden können. Eine Überarbeitung der Verpackung zur Begrenzung der Verfügbarkeit und Einnahme des Arzneimittels auf 1 Monat wurde für die Senkung des mit Sibutramin verbundenen erhöhten kardiovaskulären Risikos nicht für wirksam gehalten, und die Einschränkung auf eine einmonatige Verschreibung ist für ein zur Primärversorgung verschriebenes Medikament bei einer zunehmend verbreiteten Krankheit u.U. nicht angebracht. Angesichts des bereits zu Beginn der Therapie bestehenden eindeutigen Unterschieds bei den Risiken zwischen den mit Sibutramin und den mit Placebo behandelten Patienten war der CHMP darüber hinaus nicht der Meinung, dass die Daten die Behandlungsdauer von einem Jahr untermauern. Ebenso wurde es für unwahrscheinlich erachtet, dass der vorgeschlagene jährliche Zyklus für den PSUR-Bericht die SPC-Compliance in Bezug auf die Verschreibung fördert. Abschließend vertrat der CHMP die Ansicht, dass die für die Risikominimierung vorgeschlagenen Maßnahmen nicht geeignet sind, um die SPC-Compliance zu gewährleisten und die potenziellen kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risiken hinreichend zu minimieren.

**Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Abschließend vertrat der CHMP die Ansicht, dass die Ergebnisse der SCOUT-Studie Anlass zu Besorgnis geben. Obwohl den meisten der in die SCOUT-Studie einbezogenen Patienten Sibutramin normalerweise nicht verschrieben werden würde, da dieses Medikament bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung kontraindiziert ist, gilt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auch für die klinische Anwendung von Sibutramin, da bei übergewichtigen oder adipösen Patienten mit Wahrscheinlichkeit ein Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung besteht. Darüber hinaus ist es unmöglich, Patienten mit versteckter kardiovaskulärer Krankheit selbst bei Anwendung von Maßnahmen zur Risikominimierung von der Behandlung mit Sibutramin auszuschließen. Die SCOUT-Studie war als Überlegenheitsstudie angelegt und sollte eine Abnahme der Rate primärer Endpunktereignisse bei den mit Sibutramin behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten aufzeigen. Angesichts der geringen Wirksamkeit und der bekannten Risiken von Sibutramin ist der statistisch robuste Nachweis eines erhöhten Risikos für nicht tödlichen Herzinfarkt und Schlaganfall bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung oder Typ-2-Diabetes unter der Sibutramin-Therapie im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo äußerst bedenklich. Die derzeitige Anwendung von Sibutramin ist durch die SPC bereits wesentlich eingeschränkt, und es wurden keine weiteren sinnvollen oder praktisch realisierbaren Einschränkungen identifiziert. Darüber hinaus war es nicht möglich, anhand der Daten aus der SCOUT-Studie oder aus anderen veröffentlichten bzw. unveröffentlichten Studien Patientengruppen zu identifizieren, die von der Sibutramin-Therapie Nutzen haben, ohne dass ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht. Weiterer Nutzen für Patienten im Hinblick auf andere Systemorganklassen wurde nicht überzeugend aufgezeigt.

Angesichts der vorstehenden Ergebnisse gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Sibutramin-haltige Arzneimittel nicht für positiv erachtet wird, und er empfahl die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Sibutramin-haltigen Arzneimittel.

**BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSSETZUNG DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Der Ausschuss berücksichtigte die Daten der SCOUT-Studie, die Antworten der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die Fragen des CHMP, den Bericht der Wissenschaftlichen Beratungsgruppe für Diabetes und Endokrinologie und die Diskussionen innerhalb des Ausschusses.

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 107 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung für Sibutramin-haltige Arzneimittel.
- Der Ausschuss gelangte zu folgendem Schluss: Die SCOUT-Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, die Sibutramin erhalten, und da für adipöse Patienten wahrscheinlich die Gefahr einer kardiovaskulären Erkrankung besteht, werden die in der SCOUT-Studie identifizierten Risiken für die klinische Anwendung von Sibutramin für relevant erachtet.
- Der Ausschuss vertrat die Ansicht, dass die kardiovaskulären Sicherheitsbedenken durch den Nutzen von Sibutramin nicht hinreichend ausgeglichen werden, da die mit dem Medikament erreichte Gewichtsreduktion im Durchschnitt gering ist und nach Absetzung der Behandlung möglicherweise nicht aufrechterhalten werden kann.
- Der Ausschuss vertrat weiterhin die Ansicht, dass anhand der aktuellen Daten keine Patientenpopulation identifiziert werden kann, bei der Sibutramin-haltige Arzneimittel ein eindeutiges positives Nutzen-Risiko-Verhältnis haben.
- Der Ausschuss vertrat die Ansicht, dass die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung die Compliance mit der SPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) nicht gewährleisten bzw. die öffentliche Gesundheit nicht hinreichend schützen –

gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis Sibutramin-haltiger Arzneimittel aufgrund der Ergebnisse aus der SCOUT-Studie ein nachteiliges Bild ergibt und als negativ betrachtet wird.

Entsprechend den Bestimmungen gemäß Artikel 107 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung nahm der Ausschuss für Humanarzneimittel der Agentur (CHMP) ein Gutachten an, das die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller Sibutramin-haltigen Arzneimittel (siehe Anhang I) empfiehlt. Der CHMP gab ebenfalls die Empfehlung, dass vorübergehende Maßnahmen erforderlich sind, und deshalb empfiehlt er der Europäischen Kommission, das Inverkehrbringen und die Anwendung Sibutramin-haltiger Arzneimittel in allen betroffenen EU-Mitgliedstaaten bis zur Annahme endgültiger Maßnahmen unverzüglich auszusetzen.

Zur Aufhebung der Aussetzung müssten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überzeugende Daten vorlegen, um eine Patientenpopulation zu identifizieren, bei der eine nachhaltige und klinisch bedeutende Wirksamkeit Sibutramin-haltiger Arzneimittel nachgewiesen werden kann und der Nutzen die Risiken eindeutig überwiegt (siehe Anhang III).

# ANHANG III

# BEDINGUNGEN ZUR AUFHEBUNG DER AUSSETZUNG

Zur Aufhebung der Aussetzung müssten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den zuständigen nationalen Behörden folgende Unterlagen vorlegen:

Überzeugende Daten, um eine Patientenpopulation zu identifizieren, bei der eine nachhaltige und klinisch bedeutende Wirksamkeit Sibutramin-haltiger Arzneimittel nachgewiesen werden kann und der Nutzen die Risiken eindeutig überwiegt.