

Приложение

Научни заключения и основания за отказ, представени от Европейската агенция по лекарствата

Научни заключения и основания за отказ, представени от Европейската агенция по лекарствата

Цялостно обобщение на научната оценка за Купамго

- Въпроси, свързани с качеството

Качеството на този продукт се счита за приемливо. Разследвани са и се контролират по задоволителен начин физико-химичните и биологичните аспекти, свързани с еднаквото клинично представяне на продукта. По време на изготвяне на становището няма нерешени въпроси, свързани с качеството на активното вещество или на лекарствения продукт.

- Въпроси, свързани с ефикасността

Лечението с мипомерсен води до статистически значимо намаляване от 24,7 % и 35,9 % в нивата на LDL-C при първичната времева точка за ефикасност (PET) в сравнение с изходното ниво при пациенти респективно с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (HoFH) и тежка хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (HeFH), лекувани с най-високата доза статини. Това съответства на намаление с 21 % и 48 % с мипомерсен, когато се коригира с плацебо (респективно за HoFH и HeFH). В абсолютна величина, той отговаря на плацебо-коригирано намаляване с мипомерсен -100 и -114 mg/dl при LDL-C при PET спрямо изходните стойности, за които може да се счита, че са от клинично значение. Приблизително 70 % от пациентите в групите, приемали мипомерсен по време на основните изпитвания, са имали най-малко 15 % намаление на LDL-C нивата от изходното ниво до PET в сравнение с приблизително 20 % от пациентите в групата, приемаща плацебо. Статистически значими намаления на процента с мипомерсен в сравнение с плацебо са били наблюдавани и за апо Б, ТС и не-HDL-C от изходното ниво до PET. Въпреки това въз основа на данни от основните проучвания и проучване OLE CS6 процентите на оттегляне може да бъдат по-високи от 50 % – 70 % след две години и най-вече поради непоносимост към лечението с мипомерсен, като по този начин значително намалява процентът на пациентите, които могат да се възползват от липидопонижаващия ефект на лекарството в дългосрочен план, което се счита за основно опасение. При пациентите с HoFH, процентът на задържане е бил само 8 % след 3 години, с 63 % оттегляне поради нежелани събития.

Остават неясноти относно ефектите от приложението на мипомерсен по отношение на дългосрочния резултат от страна на сърдечносъдовата система. Потенциалните отрицателни ефекти върху сърдечносъдовите рискови фактори може да неутрализират потенциалния благоприятен ефект върху сърдечносъдовия резултат поради намаляване на LDL-C.

- Въпроси, свързани с безопасността

Базата данни за безопасността на мипомерсен от проведената клинична програма е ограничена предвид първоначалната целева популация, която възнамерява да включва пациенти с HeFH, дори ако е ограничена до тежки случаи, и повдига сериозни опасения относно безопасността и за двете групи пациенти. За лекарствения продукт, който е предназначен за защита на пациенти с висок сърдечносъдов риск, данните за значимо нежелано сърдечносъдово събитие (MACE) по време на фаза 3 проучвания поражда опасения относно безопасността. Мипомерсен намалява нивото на LDL по подходящ начин, но при продължителна употреба може да предизвика други промени в сърдечносъдовите рискови фактори, които биха могли да неутрализират такъв ефект.

Мипомерсен проявява неблагоприятен ефект върху черния дроб, като не могат да се изключат и други механизми на чернодробно увреждане, освен натрупване на мазнини. Важно е да се отбележи, че стеатозата корелира правдоподобно с ефекта върху нивата на холестерола, което довежда до допълнително съмнение относно дългосрочната устойчивост на тази терапия, особено

при онези пациенти, при които благоприятният ефект в липидния профил е по-значим. Не е известен праг, при който чернодробна стеатоза или чернодробна фракция мазнини водят до възпаление и прогресиращо заболяване на черния дроб, което затруднява мониторинга на появата на чернодробни нежелани събития.

Числено по-високият брой неоплазми и рак повдига допълнителни опасения относно безопасността. Не е доказана връзка между лечението с мипомерсен и появата на тумор, главно поради ниската честота, липсата на системна оценка по време на проучванията и краткото време след началото на прием на мипомерсен, но остават неясноти по отношение на клиничното значение на тези находки. Мипомерсен е свързан също така с висока честота на грипозни симптоми, ефект върху възпалителни маркери и намаляване на С3 компонента на комплемента. Мипомерсен може да бъде имуногенен и антитела са открити при 65 % от пациентите, приемащи продукта. В допълнение, активация на комплемента е по-изразена при пациенти с образуване на антитела. Последиците от тези констатации обаче са неясни.

Поради това на 13 декември 2012 г. CHMP заключава, че съотношението полза/риск при мипомерсен е отрицателно.

След научните заключения на CHMP, приети на 13 декември 2012 г., че Купатго не е одобрен за лечение на

Купатго е инхибитор на синтеза на аполипопротеин Б (апо Б), показан като допълнение към максимално поносимите липидопонижаващи лекарства и диета за намаляване на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) при възрастни пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH).

Въз основа на следните основания за отказ за издаване на разрешението за употреба:

Дългосрочното съотношение полза/риск на мипомерсен остава неопределено дори ако показанието е ограничено до пациенти с HoFH.

- Основание №1 на CHMP: Дългосрочните последици от мипомерсен-индуцирана чернодробна стеатоза са от голямо значение и трудно се контролират в клиничната практика чрез неинвазивни изследвания;
- Основание №2 на CHMP: Остават неясноти по отношение на ефектите от приложението на мипомерсен по отношение на дългосрочния резултат от страна на сърдечносъдовата система. По-специално численият дисбаланс в общите сърдечносъдови събития, MACE и хоспитализации по повод сърдечносъдов инцидент предизвикват загриженост. Потенциалните отрицателни ефекти, по-специално възпалителни реакции, имунологична реактивност, повишаване на кръвното налягане и бъбречна токсичност (както се вижда от протеинурията) на други сърдечносъдови рискови фактори може да неутрализира потенциалния благоприятен ефект върху сърдечносъдовите резултати поради намаляване на LDL-C;
- Основание №3 на CHMP: Високият общ процент на оттегляне с мипомерсен след 2 – 3 години, дори и в ограничената популация с HoFH, остава основен проблем, силно ограничавайки по този начин броя на пациентите, които могат да получат потенциална полза от неговия липидопонижаващ ефект. Като се има предвид, че оттеглянията са главно поради непоносимост, малко вероятно е процентите на задържане да могат да нараснат в по-малко подбрана популация в стандартната практика;

на 31 януари 2013 г. заявителят представя своите подробни основания за искането за преразглеждане на становището на CHMP, препоръчващо отказ за издаване на разрешение за употреба.

Обобщение на основанията на заявителя за преразглеждане:

Заявителят иска преразглеждане на становището на CHMP за мипомерсен за повторна оценка на съотношението полза/риск в много рядката популация с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH) (прогнозиран размер в Европейския съюз, 500 пациенти) на високо неудовлетворена медицинска необходимост. Заявителят разглежда опасенията на CHMP по отношение на чернодробната и сърдечносъдова безопасност, поносимостта и задържането на пациента, както и плановете за управление след одобрение в контекста на съотношението полза/риск в HoFH популацията, което заявителят счита, че е положително.

Първоначално предложеното показание в ЗПУ на мипомерсен включва както HoFH, така и тежка HeFH. След дискусии на заседание на научната консултативна група (SAG) през септември 2012 г. заявителят ограничава показанието само до пациенти с HoFH, при които дългогодишната експозиция на изключително високи нива на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) е отговорна за заболяемост на сърдечносъдовата система и смъртност в ранна възраст. Ползите от мипомерсен-индуцирани намаления на LDL-C в тази популация, при която рискът от преждевременна смърт е най-голям, се очаква да бъдат големи (потенциално по-големи от 50 % намаление на риска от КБС (коронарна болест на сърцето) въз основа на метаанализ на множество клинични изпитвания) за разлика от известните и хипотетични рискове от лечение с мипомерсен.

Заявителят е разгледал следните въпроси:

- Статистически значимо средно намаляване на LDL-C, приблизително 25 % (абсолютна промяна – 2,92 mmol/L) при пациенти с HoFH, вече получаващи максимално толерираната липидопонижаваща терапия, е от изключително значение за тази малка група от пациенти с високо неудовлетворена медицинска необходимост.
- При повечето пациенти ефектите на мипомерсен върху черния дроб (включително повишаване на чернодробните трансминази и мазнини в клетките на черния дроб) намаляват или се стабилизират с продължаване на лечението и се връщат към изходното ниво, когато пациентите прекратяват лечението с мипомерсен. Заявителят представя цялостен подход по отношение на управлението на риска за чернодробните ефекти, включително мониторинг на чернодробните трансминази, образна диагностика на черния дроб, за да се оцени количеството на мазнините, и наблюдения на клинични признаци/симптоми за възможно увреждане на черния дроб.
- В контекста на малкия брой изследвани пациенти, 6-месечния период на лечение на плацебо-контролираните проучвания и 6-месечния период на проследяване, както се демонстрира в клиничните проучвания, в този момент не могат да бъдат постигнати окончателни заключения по отношение на нежеланите ефекти, свързани със сърдечносъдовата система, а резултатите от извършените до момента анализи не осигуряват подкрепа относно разликата в процента на MACE между групите на лечение. Допълнителни данни ще бъдат събирани в текущите и предложените проучвания.
- Процентите на прекратяване на лечението с мипомерсен (като се вземе предвид съгласието на пациента за продължителността на лечението) са сходни с тези, наблюдавани със статини и други липидопонижаващи терапии, както и с други одобрени терапии с подкожно приложение на лекарството, изследвани в подобни дългосрочни проучвания, въпреки че поради липсата на плацебо контрол в дългосрочното проучване с продължение не е възможно да се оцени истинският процент на придържане към лечението в това проучване. За да помогне за справяне с този проблем, заявителят предлага програма за подкрепа на пациенти (обширна програма за подкрепа на придържането към лечението). Като се има предвид, че някои пациенти може да прекратят лечението, очаква се оставащите в дългосрочен план пациенти да получават полза от значително намаляване на LDL-C.

Заявителят представя актуализирани предложените КХП и ПУР, както и проучване за безопасността след издаване на разрешение за употреба (PASS) и счита, че мипомерсен ще служи като важна терапевтична възможност в помощ на решаването на значително неудовлетворената медицинска необходимост на пациентите с HoFH.

CHMP счита следното:

CHMP оценява всички подробни основания за преразглеждане и аргументи, представени от заявителя, и разглежда становищата на PRAC (заседание на PRAC на 4 – 7 февруари 2013 г.) и на консултативната експертна група (проведено на 12 март 2013 г.).

Позиция на CHMP относно основание 1

В програмата за клинично развитие повишения на чернодробните трансаминази (АЛАТ, АСАТ) и мазнините в клетките на черния дроб често са наблюдавани при пациенти, лекувани с мипомерсен.

Повишаване на чернодробните ензими

По отношение на повишаването на АЛАТ и АСАТ са обобщени резултатите от сборни фаза 3 проучвания (мипомерсен n = 261, плацебо n = 129, включващи пациенти с HoFH и HeFH). В сборните фаза 3 проучвания при тридесет и шест (13,8 %) пациенти, лекувани с мипомерсен, е установено повишение на АЛАТ и АСАТ, което отговаря на определените в протокола правила за мониторинг/безопасност за биохимия на черния дроб. За 14 (5,4 %) от тези пациенти дозирането с мипомерсен е спряно (правилата за спиране са ≥ 8 x ГН за АСАТ/АЛАТ в един случай, ≥ 5 x ГН за АСАТ/АЛАТ в продължение на 7 дни или ≥ 3 x ГН за АСАТ/АЛАТ и повишен билирубин). От 22-та пациенти в групата, лекувана с мипомерсен с нива на АЛАТ ≥ 3 x ГН, при 19 е наблюдавано намаляване на нивата на АЛАТ под 3 x ГН по време на продължително лечение. В отвореното продължение на проучването пациентите показват повишения в стойностите на АЛАТ (18 %), АСАТ (16 %), на чернодробните ензими (3 %), абнормни функционални чернодробни тестове (2 %) и увеличение на трансаминазите (0,7 %). При двадесет и двама (15,6 %) пациенти стойностите на АЛАТ и АСАТ са повишени, което отговаря на определените в протокола правила за мониторинг/безопасност за чернодробна биохимия; за 8 (5,7 %) от тези пациенти дозирането с мипомерсен е спряно.

Заявителят твърди, че при по-голямата част от пациентите нивата на АЛАТ и АСАТ се стабилизират или дори намаляват с продължаване на лечението, или се връщат (почти) до стойностите на изходното ниво след прекратяване на лечението с мипомерсен. Това може да не се наблюдава при всички пациенти, а при пациенти с персистиращо повишение на нивото на АЛАТ или АСАТ рискът по отношение на чернодробно увреждане все още остава неясен. От наличните данни също не става ясно дали нивата на АЛАТ или АСАТ на пациентите достигат максимален ефект (плато). Във всички фаза 3 проучвания пациентите са били изключени за „значимо чернодробно заболяване“. В случая на основното проучване при пациенти с HoFH (ISIS 301012-CS5), пациентите с документирана история на чернодробно заболяване, цироза или стеатоза на черния дроб също са изключени. За да се гарантира нормална чернодробна функция въз основа на лабораторните показатели (АЛАТ, АЛАТ > 1,5 x ГН), са създадени и критерии за изключване.

Стеатоза

CHMP отбелязва, че в две фаза 3 проучвания (ISIS 301012-CS7 и ISIS 301012-CS12) чернодробната мастна фракция е оценена с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) в началото и на седмица 28 (или при предсрочно прекратяване):

- наблюдава се средно увеличение на чернодробната мастна фракция от 9,6 % при пациенти, лекувани с мипомерсен, в сравнение с 0,02 % при пациенти, лекувани с плацебо,

- 61,8 % (63/102) от пациентите, лекувани с мипомерсен, с двойка ЯМР изследвания са имали ≥ 5 % увеличение спрямо изходното ниво по отношение на мазнините в чернодробните клетки.

В проучването OLE броят на пациентите с налични данни в началото и на седмица 26, седмица 52 и седмица 72 е твърде малък, за да се направят категорични заключения относно дългосрочните ефекти върху натрупването на мазнини в клетките на черния дроб по време на лечението с мипомерсен. В основното проучване при пациенти с HoFH (ISIS 301012-CS5) не е извършвано рутинно измерване на мазнините в чернодробните клетки след изходното ниво, въпреки това според заявителя е имало 11 пациенти от CS5 с оценка на съдържанието на мазнини в клетките на черния дроб в началото и след 12 месеца или повече по време на лечението с мипомерсен.

Съществува връзка между по-големите повишения в съдържанието на мазнини в чернодробните клетки и по-големия процент на намаления в апо В, в съответствие с механизма на действие на мипомерсен, което предполага пряка връзка между степента на липидопонижаващия ефект на мипомерсен и степента на стеатоза, което CHMP счита, че представлява безпокойство, все още неразрешено в достатъчна степен.

Съгласно литературата (напр. както е обобщено в ръководството по хистопатология на неалкохолната и алкохолна стеатозна болест на черния дроб на AWMF; Германското дружество по патология, 2009 г.), естественият ход на чернодробната стеатоза/неалкохолната стеатозна болест на черния дроб (NAFLD) при отделните пациенти е непредвидима. Посочено е, че в около 10 – 20 % от случаите стеатозата може да прогресира до стеатохепатит/NASH, а в крайна сметка по-малко от 5 % от тях развиват цироза. Тъй като чернодробна биопсия не се извършва редовно в програмата на проучването на мипомерсен, не е ясно дали малка или значителна част от пациентите с мипомерсен-индуцирана стеатоза също имат възпалителни промени и фиброза, т.е. възможно е да се развие стеатохепатит, който може да е необратим след спиране на лечението.

Затова CHMP заключава, че по отношение на хепатотоксичността на мипомерсен заявителят не е представил аспекти, различни от тези, които вече са оценени в първоначалната процедура, които може да доведат до различни заключения. Възможно е лечението с мипомерсен да причини повишаване на чернодробните ензими и чернодробна стеатоза, а това може да предизвика стеатохепатит. Все още остават опасенията, че в течение на няколко години това може да прогресира до чернодробна фиброза и в крайна сметка – до цироза. Като се има предвид, че натрупването на мазнини в клетките на черния дроб корелира с неговите ефекти върху LDL, съществува вероятност този чернодробен ефект да се появи при почти всички пациенти, на които лекарството оказва значителен ефект.

Основният въпрос е как да се идентифицират пациенти, изложени на особен риск от дългосрочно увреждане на черния дроб, и дали персистираща хепатотоксичност може да се развие за някои пациенти, чиито трансаминази и увеличена чернодробна фракция мазнини не се връщат в изходните нива след прекратяване на лечението с мипомерсен и които по този начин са изложени на риск от развитие на прогресиращо чернодробно заболяване. Въпреки че такова заболяване на черния дроб може да се развие след продължително лечение и по този начин пациентите биха могли да получат полза по отношение на сърдечносъдовата система, като резултат от повишаване на чернодробните ензими би могло да се развие и хепатотоксичност след само краткосрочно лечение, дори ако пациентите прекъснат рано лечението. Тези пациенти не биха имали никаква полза по отношение на сърдечносъдовата система. Мипомерсен е лекарство, което е предназначено за приложение през целия живот, следователно допълнителни дългосрочни данни за чернодробната безопасност при пациенти с HoFH са от съществено значение, преди да може да бъде издадено разрешение за употреба. CHMP заключава, че към този момент такива данни не са представени от заявителя.

Позиция на CHMP относно основание 2:

Ретроспективно анализиран риск по отношение на сърдечносъдовата система

Основните проучвания с мипомерсен нито са проспективно планирани, нито е обявено решението за резултата, свързан с безопасността на сърдечносъдовата система, и следователно от представените данни могат да се направят само ограничени изводи. Това се разглежда от CHMP като основен недостатък и също така е критикувано от експертната консултативна група.

По този въпрос в приетото ръководство по клинични изследвания на лекарствени продукти при лечение на липидни нарушения (CPMP/EWP/3020/03/2004) се посочва, че базата данни относно безопасността трябва да бъде достатъчно голяма, за да се изключи всяко съмнение за вредно въздействие на новото лекарство върху смъртността, и че това изискване придобива особено значение в случай на лекарства, принадлежащи към нов терапевтичен клас. Освен това в ръководството се посочва, че „нов липидомодифициращ агент“ е приемлив за издаване на разрешение за употреба, ако няма предположение за вреден ефект върху заболяемостта и смъртността. В противен случай за изясняване на ефекта на лекарството върху тези параметри е задължително провеждането на допълнителни проучвания. Въпросът на перспективно планиране относно резултата за безопасност по отношение на сърдечносъдовата система е още по-подробно разгледан в последния проект на ръководството за клиничните изследвания на лекарствени продукти при лечение на липидни нарушения (EMA/CHMP/718840/2012).

CHMP признава, че в малка популация, като тази на пациенти с HoFH, събирането на голяма база данни не е вероятно, но въпреки това, както беше подчертано в настоящото ръководство, все още се прилага значението на мониторинга на данните относно безопасността по отношение на сърдечносъдовата система. Следователно липсата на предварително определен начин на решаване на събитията от страна на сърдечносъдовата система представлява ясен недостатък и ако се наблюдава значителна разлика в тези събития въпреки малката база данни, това може да повдигне опасения.

Числен дисбаланс при събитията от страна на сърдечносъдовата система

Въпреки факта, че са извършени *post hoc* анализи, свързани със събитията от страна на сърдечносъдовата система, наблюдаваният по време на основните изпитвания дисбаланс е тревожен. От друга страна, като се има предвид липсата на събития в плацебо рамената на комбинираните основни фаза 3 проучвания при пациенти с много висок сърдечносъдов риск, относително малкия размер на извадката и кратката продължителност на проучването, тази находка също може да се дължи на шанс. Това се основава на съображението, че в популация с висок риск по-голям дял на събитията би могъл да се очаква също в плацебо групата. Действително е описан годишен процент на събитията от 6 % за съставна крайна точка на нефатален инфаркт на миокарда и сърдечна смърт в сравнима популация (скандинавска група, участваща в проучване на преживяемостта при употреба на Simvastatin, 1995 г., Lancet). Подобна или дори по-висока честота на събитията може да се очаква за MACE (включително остър миокарден инфаркт, инсулт или мозъчно-съдов инцидент, нестабилна стенокардия, PCI и CABG) при популация пациенти като включената в основните фаза 3 проучвания (пациенти с HoFH и тежка HeFH). Освен това в плацебо рамото на сборната популация на фаза 2 и 3 изпитването, включваща пациенти с малко по-нисък риск от страна на сърдечносъдовата система (в сравнение с много високия сърдечносъдов риск при пациенти с HoFH), е отбелязан по-голям брой на MACE, което отново потенциално показва, че липсата на MACE в плацебо рамената на основните проучвания поради цялостно малкия размер може да бъде свързана с шанс за откриване. Въпреки това не трябва да се пренебрегва значението на прякото сравнение с мипомерсен в рамките на двете изпитвания.

Потенциален ефект на намаляване на LDL

Заявителят твърди, че се очаква степента на намаляване на LDL, наблюдавана по време на лечението с мипомерсен, да доведе до потенциално намаляване на риска от коронарна болест на сърцето, по-голямо от 50 %, което се базира на метаанализ на данни от множество проучвания (Baigent, 2010, Lancet). CHMP счита, че това предположение би означавало, че ползите от лечението с мипомерсен при пациенти с HoFH биха превишили дадено неизвестно вредно въздействие на това ново вещество. Независимо, че Комитетът е съгласен, че намаляването на LDL дава прогноза за намаляване на дългосрочния риск от страна на сърдечносъдовата система, предполагаемото намаляване на степента на риска от коронарна болест на сърцето от 50 % е спекулативно. Не може да се допуска прилагане на предложените екстраполации, т.е. дали наблюдаваното намаление на LDL при пациенти с HoFH, с изходни нива на LDL в горния край на скалата, ще се изрази в еднакво големи намаления на риска от страна на сърдечносъдовата система, както се твърди за лекуваните със статини обширни хиперлипидемични популации с различно здравословно състояние. Това мнение е подкрепено и от експертите, които считат екстраполацията само като хипотетична.

Освен това трябва да се вземе предвид, че оценката е резултат от малък набор пациенти с HoFH и въпреки че е доказан ефектът от лечението върху намаляване на LDL, величината на тази оценка продължава да проявява склонност към известна вариабилност. На последно място, намаляването на LDL е само един механизъм, засягащ сърдечносъдовия риск, и както беше обсъдено по-горе, не трябва да присъства вреден ефект, който може да неутрализира тези подобрения.

В заключение относно основание 2, дискусиата, предоставена от заявителя за преразглеждане на Купатго, не предоставя ново знание по отношение на предишната оценка на CHMP относно лечението с мипомерсен и риска за сърдечносъдовата система. Клиничните проучвания не са проспективно планирани, нито е обявено решение относно резултата, свързан с безопасността на сърдечносъдовата система, и следователно от представените данни могат да се направят само ограничени изводи. Въпреки че остава значителна несигурност, като цяло анализите показват неблагоприятен ефект на лечението с мипомерсен върху няколко рисков фактора по отношение на сърдечносъдовата система. CHMP отбелязва също така, че експертите не са уверени, че мипомерсен не е свързан по убедителен начин с увреждане на бъбреците и сърдечносъдовата система и заключава, че намаление > 50 % на 5-годишния риск от КБС, както е предвидено от заявителя за лечението с мипомерсен, е чисто хипотетично. Освен това, въпреки че съответните рискове (освен употребата не по предназначение) са идентифицирани в рамките на ПУР, PRAC счита ПУР за недостатъчен за адекватно идентифициране на риска от страна на сърдечносъдовата система. Не е доказан неблагоприятен ефект на мипомерсен върху риска за сърдечносъдовата система, но не може да се изключи, тъй като данните са твърде ограничени.

Позиция на CHMP по основание 3

Фокусирайки се върху целевата популация с HoFH, CHMP отбелязва, че процентът на оттегляне за пациентите с HoFH, които са били включени в основното 6-месечно двойно-сляпо проучване CS5 и са дали съгласието си за по-нататъшно участие в отворено разширено проучване CS6 (за една или две години, включително времето в CS5), е приблизително 60 % (23/38) в рамките на първите две години. Процентът на оттегляне е сходен при пациентите с HoFH и при пълната популация на отвореното разширено проучване CS6 (56 %). В рамките (максимално) на 2 години почти 50 % (18/38) от тези пациенти с HoFH се оттеглят от лечението поради нежелани реакции, главно поради реакции на мястото на инжектиране (ISRs), грипopodobни симптоми (FLS) и повишаване на чернодробните ензими.

Процентът на оттегляне – дори ако е „сходен с този, наблюдаван със статини и други липидопонижаващи терапии, както и с други одобрени терапии с подкожно приложение на лекарството, изследвани в подобни дългосрочни проучвания“, както се твърди от заявителя – трябва

да се разглежда в контекста на установените опасения относно безопасността и проучената ограничена популация.

По отношение на програмата за подкрепа на пациенти, лекувани с Купатго, CHMP счита, че ползата, пригодността и приложимостта от нея в различни страни от ЕС, е трудно да бъдат предвидени.

По отношение на основание 3, CHMP заключава, че високият процент на оттегляне не се разглежда сам по себе си като достатъчна причина за отказване на одобрение на ефективен вариант за лечение в популация с много висок риск за сърдечносъдовата система, но, на ниво популация, ниската поносимост, водеща до слабо придържане към лечението, ще има отрицателно въздействие върху ползата от лечение, предназначено за дългосрочна/през целия живот употреба. За отделния пациент, възможният най-лош сценарий е да не може да получи потенциалната полза от мипомерсен по отношение на намалена заболеваемост/смъртност, свързана със сърдечносъдовата система, защото пациентите не могат да понесат продължително лечение, но могат да бъдат засегнати от прогресивно чернодробно заболяване в резултат от мипомерсен-индуциран стеатохепатит. Освен това CHMP разглежда приноса от заседанието на експертната група и отбелязва наличието на съгласие сред експертите, че поносимостта на лечението с мипомерсен е лоша. Експертите считат обаче, че е възможно програма за ограничено предписване в специални центрове, способни да окажат подкрепа на отделния пациент, да бъде полезна.

Като част от техните дискусии CHMP обсъжда дали може да се разгледа разрешение за употреба при извънредни обстоятелства за Купатго при ограниченото утвърдено показание, както е представено от заявителя по време на устното обяснение. CHMP заключава, че в конкретния случай такъв тип разрешение за употреба не може да се препоръча, тъй като не отговаря на изискванията на член 14, параграф 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004, по-специално тъй като заявителят би могъл да предостави изчерпателни данни относно ефикасността и безопасността при нормални условия на приложение на Купатго.

CHMP също така обсъжда въпроса относно това дали може да се обмисли разрешаване за употреба под условие за претендираното ограничено показание. Това също не се счита за приложимо дори и ако е възможно в рамките на обхвата на член 2 от Регламент (ЕО) № 507/2006 на Комисията, тъй като изискванията, както са определени в член 4 от посочения регламент, не са изпълнени, по-специално доказването от страна на заявителя на положително съотношение риск/полза на лекарствения продукт и вероятността да предостави подробни клинични данни чрез специфични задължения. Поради това такова разрешаване за употреба под условие не може да бъде препоръчано.

Като цяло, въз основа на оценката на подробните основания за преразглеждане, представени от заявителя, включително преразгледаните предложения за управление на риска за наблюдение на чернодробните липиди и чернодробната токсичност и преразгледаното ограничено показание, което се прилага от заявителя, CHMP заключава, че съотношението полза/риск на Купатго остава неблагоприятно.

Основания за отказ

Като се има предвид, че

Дългосрочното съотношение полза/риск на мипомерсен остава неопределено дори ако показанието е ограничено до пациенти с HoFH. Въпреки че повечето от съответните рискове са идентифицирани в рамките на плана за управление на риска, системата за управление на риска се счита за недостатъчна и предложените мерки за минимизиране на риска са недостатъчни в редица важни области. Предложените проучвания не са добре дефинирани и се поставя под съмнение, че това

може да реши проблемите, които представляват особен интерес като събития, свързани със сърдечносъдовата система/чернодробна токсичност.

1. Остават неясноти по отношение на ефектите от приложението на мипомерсен по отношение на дългосрочния резултат от страна на сърдечносъдовата система. По-специално безпокойство представляват численият дисбаланс в общите събития по отношение на сърдечносъдовата система, MACE и хоспитализации по причини, свързани със сърдечносъдовата система. Потенциалните отрицателни ефекти, по-специално възпалителни реакции, имунологична и ренална токсичност, повишаване на кръвното налягане и бъбречна токсичност (както се вижда от протеинурията) на други сърдечносъдови рискови фактори може да противодейства на потенциалния благоприятен ефект върху резултатите по отношение на сърдечносъдовата система поради намаляване на LDL-C.
2. Няма убедителни доказателства в подкрепа на предположението, че мипомерсен-индуцирана чернодробна стеатоза, което е свързано с механизма на действие на мипомерсен, е с доброкачествено развитие. Остава опасение относно потенциалната прогресия на мастна чернодробна болест до стеатохепатит и фиброза, за които наблюдението на пациентите, изложени на риск от развитие на възпалителни и фиброзни изменения, включва многократно чернодробна биопсия. Освен това дори при преустановяване на лечението с мипомерсен съществува потенциален риск от необратимост на чернодробното заболяване.
3. Високият общ процент на оттегляне с мипомерсен след 2 –3 години, дори и в ограничената HoFH популация, остава проблем, по този начин силно ограничавайки броя на пациентите, които могат да получат потенциална полза от неговия липидопонижаващ ефект. Като се има предвид, че оттеглението са главно поради непоносимост, малко вероятно е процентите на задържане да могат да се подобрят в клиничната практика.

CHMP е на мнение, че безопасността и ефикасността на горепосочения лекарствен продукт не са демонстрирани по подходящ и задоволителен начин.

Следователно съгласно член 12 от Регламент (ЕО) № 726/2004 CHMP препоръчва отказ за издаване на разрешение за употреба за Купатрго.