

Příloha

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí registrace předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Vědecké závěry a zdůvodnění zamítnutí registrace předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Kynamro

- **Problematika kvality**

Kvalita tohoto přípravku je považována za přijatelnou. Fyzikálně-chemické a biologické aspekty významné pro jednotnou klinickou účinnost přípravku byly zkoumány a kontrolovány uspokojivým způsobem. V době vydání stanoviska neexistují žádné nedořešené otázky ohledně kvality léčivé látky nebo léčivého přípravku.

- **Problematika účinnosti**

Léčba mipomersenem přidaným ke statinům vede u pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie (HoFH) k statisticky významnému poklesu hladin LDL-C v primárním koncovém bodě účinnosti oproti výchozímu bodu studie o 24,7 % a u pacientů se závažnou heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie (HeFH) o 35,9 %. Po korekci na placebo to odpovídá snížení mipomersenem o 21 % (u HoFH) a 48 % (u HeFH). V absolutních číslech to odpovídá placebem korigovanému snížení LDL-C pomocí mipomersenu v době primárního koncového bodu účinnosti oproti výchozímu bodu studie o -100 a -114 mg/dl, což lze považovat za klinicky významné. Ve skupině s mipomersenem vykazovalo ve stěžejních studiích alespoň 15% pokles hladin LDL-C v primárním koncovém bodě účinnosti vůči výchozímu bodu studie přibližně 70 % pacientů oproti přibližně 20 % pacientů ve skupině s placebem. Statisticky významné procentuální snížení u mipomersenu oproti placebo bylo mezi výchozím bodem studie a primárním koncovým bodem účinnosti pozorováno také u apo B, TC a non-HDL-C. Na základě údajů ze stěžejních studií a ze studie OLE CS6 však míra odstoupení ze studie v prvních dvou letech činila až 50–70 % a k odstoupení od léčby docházelo zejména z důvodu nesnášenlivosti léčby mipomersenem, významně se tedy snižovalo množství pacientů, kteří by mohli mít přínos z účinku léčiva ve smyslu snížení hladiny lipidů v dlouhodobém měřítku, což je považováno za závažné riziko. U pacientů s HoFH činila míra udržení subjektů v léčbě po dobu tří let pouze 8 %, přičemž 63 % případů odstoupení od léčby nastalo z důvodu nežádoucích příhod.

Přetrvává nejistota ohledně dopadů mipomersenu na dlouhodobé kardiovaskulární výsledky. Proti možným příznivým účinkům na kardiovaskulární výsledky daným snížením hladiny LDL-C mohou působit potenciální negativní účinky na kardiovaskulární rizikové faktory.

- **Problematika bezpečnosti**

Databáze týkající se bezpečnosti mipomersenu z provedeného klinického programu je omezená vzhledem k původní cílové populaci, do které mají být zařazováni pacienti s HeFH, i když je tato databáze omezena na závažné případy, a u obou skupin pacientů vyvstávají závažné pochybnosti ohledně bezpečnosti. U léčivého přípravku, který je určen k ochraně pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, vzbudily údaje o závažných nežádoucích srdečních příhodách během studií fáze 3 pochybnosti ohledně bezpečnosti. Mipomersen významně snižuje hladinu LDL, ale při

dlouhodobém použití může navozovat další změny kardiovaskulárních rizikových faktorů, které mohou takový účinek potlačovat.

Mipomersen vykazuje nežádoucí účinky na játra a kromě hromadění tuku v játrech nelze vyloučit další mechanismy jaterního poškození. Je významné, že steatóza pravděpodobně koreluje s účinkem na hladinu cholesterolu, což vede k dalším pochybnostem ohledně dlouhodobé udržitelnosti této terapie, zvláště u těch pacientů, u kterých je příznivý účinek na lipidový profil výraznější. Neexistuje známý práh, po jehož překročení jaterní steatóza nebo jaterní tuková frakce způsobuje zánět a progresivní onemocnění jater, což ztěžuje monitorování nástupu nežádoucích příhod souvisejících s játry.

Další pochybnosti ohledně bezpečnosti vzbuzuje číselně vysoký počet novotvarů a nádorových onemocnění. Mezi léčbou mipomersenem a výskytem novotvarů neexistuje prokázaný vztah, a to zejména z důvodu nízké incidence, chybějícího systematického hodnocení v průběhu studií a krátkodobého časování po zahájení léčby mipomersenem, ohledně klinického významu těchto nálezů však přetrvává nejistota. Mipomersen je také spojen s vysokou incidencí symptomů podobných chřipce, účinkem na zánětlivé markery a poklesem komplementové složky C3. Mipomersen může být imunogenní a u 65 % subjektů užívajících přípravek byly detekovány protilátky. U pacientů s tvorbou protilátek byla kromě toho výraznější aktivace komplementu. Důsledky těchto nálezů nicméně nejsou jasné.

Výbor CHMP proto dospěl dne 13. prosince 2012 k závěru, že poměr přínosů a rizik mipomersenu je negativní.

Poté, co výbor CHMP vydal dne 13. prosince 2012 vědecké závěry týkající se skutečnosti, že přípravek Kynamro nelze schválit k léčbě:

Kynamro je inhibitor syntézy apolipoproteinu B (apo B) indikovaný jako pomocný přípravek užívaný s maximálně snášenými léčivými přípravky snižujícími lipidy a dietou ke snížení hladiny cholesterolu o nízké hustotě (LDL-C) u dospělých pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie (HoFH).

Na základě následujícího zdůvodnění zamítnutí registrace:

Dlouhodobý poměr přínosů a rizik mipomersenu zůstává neurčený, dokonce i když je indikace omezena pouze na pacienty s HoFH.

- Zdůvodnění výboru CHMP č. 1: Dlouhodobé následky jaterní steatózy navozené mipomersenem vyvolávají významné pochybnosti a jejich monitorování v klinické praxi prostřednictvím neinvazivních testů je obtížné;
- Zdůvodnění výboru CHMP č. 2: Přetrvává nejistota ohledně účinků mipomersenu na dlouhodobé kardiovaskulární výsledky. Pochybnosti budí zejména nerovnováha mezi celkovým počtem kardiovaskulárních příhod, počtem závažných nežádoucích srdečních příhod a počtem hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. Možné negativní vlivy, zejména zánětlivé účinky, imunologická reaktivita, zvýšení krevního tlaku a renální toxicita (na kterou ukazuje proteinurie), na ostatní kardiovaskulární rizikové faktory mohou potlačovat možné příznivé účinky na kardiovaskulární výsledky dané snížením hladiny LDL-C;
- Zdůvodnění výboru CHMP č. 3: Vysoký celkový poměr odstoupení od léčby po 2–3 letech, dokonce i u omezené populace s HoFH, vyvolává u mipomersenu nadále závažné pochybnosti, jelikož se významně snižuje počet pacientů, kteří mohou

případně mít přínos z účinku přípravku na snížení lipidů. Vzhledem k tomu, že odstoupení od léčby nastávalo zejména z důvodu nesnášenlivosti přípravku, není pravděpodobné, že by se u méně selektované populace ve standardní praxi míra udržení subjektů ve studii zlepšila;

dne 31. ledna 2013 žadatel předložil podrobné zdůvodnění svého požadavku na opakované přezkoumání stanoviska výboru CHMP doporučujícího zamítnout registraci.

Souhrn zdůvodnění žadatele pro opakované přezkoumání:

Žadatel požádal o opakované přezkoumání stanoviska výboru CHMP pro mipomersen za účelem opětovného hodnocení poměru přínosů a rizik u populace s velmi vzácnou homozygotní formou familiární hypercholesterolemie (HoFH) (odhadovaný počet pacientů v Evropské unii je 500) s vysokou nenaplněnou léčebnou potřebou. Žadatel se zabýval pochybnostmi výboru CHMP týkajícími se bezpečnosti přípravku pro játra a jeho kardiovaskulární bezpečnosti, snášenlivosti přípravku a udržení pacientů v léčbě i plány řízení pro období po schválení přípravku s ohledem na poměr přínosů a rizik v populaci s HoFH, u které je podle názoru žadatele poměr přínosů a rizik pozitivní.

Indikace původně navržená v MAA mipomersenu zahrnovala jak HoFH, tak závažnou formu HeFH. Po diskuzích na setkání vědecké poradní skupiny v září 2012 žadatel omezil indikaci pouze na pacienty s HoFH, u kterých celoživotní expozice extrémně vysokým hladinám cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C) zodpovídá za kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v časném věku. Očekává se, že přínosy mipomersenem navozeného snížení hladiny LDL-C v této populaci, u které je vysoké riziko předčasného úmrtí, jsou velké (potenciálně vyšší než 50% snížení rizika CHD na základě metaanalýzy více klinických studií), což je v kontrastu se známými i hypotetickými riziky léčby mipomersenem.

Žadatel se zaměřil na následující body:

- Statisticky významné průměrné snížení hladiny LDL-C přibližně o 25 % (absolutní změna -2,92 mmol/l) u pacientů s HoFH, kteří již dostávají maximálně tolerovanou terapii snižující lipidy, je u této malé skupiny pacientů s vysokou nenaplněnou léčebnou potřebou vysoce významné.
- Účinek mipomersenu na játra (včetně zvýšení hladiny jaterních transamináz a množství tuku v játrech) se u většiny pacientů s pokračující léčbou snižuje či stabilizuje a u pacientů, kteří léčbu mipomersenem ukončí, se vrací k výchozím hodnotám. Žadatel předkládá ucelený přístup k řízení rizik pro účinky přípravku na játra včetně monitorování jaterních transamináz, zobrazení jater pro zhodnocení množství jaterního tuku a pozorování klinických příznaků/symptomů možného poškození jater.
- Vzhledem k malému počtu testovaných pacientů, šestiměsíčnímu období léčby ve studiích kontrolovaných placebem a šestiměsíčnímu trvání následného sledování nelze momentálně odvodit konečné závěry týkající se kardiovaskulárních nežádoucích účinků; výsledky dosud provedených analýz nicméně nehovoří ve prospěch rozdílu v poměru závažných nežádoucích srdečních příhod mezi léčebnými skupinami. Další údaje budou shromážděny ze studií, které v současnosti probíhají a které jsou navrženy.

- Míra ukončení léčby mipomersenem (vzhledem k délce léčby odsouhlasené pacientem) je podobná jako u statinů a dalších terapií snižujících lipidy a dalších schválených terapií podávaných ve formě podkožních injekcí, které byly sledovány v podobných dlouhodobých studiích, ačkoli vzhledem k chybějící kontrole placebem v dlouhodobé rozšířené studii není u této studie možné hodnotit skutečnou úroveň adherence. Pro snazší odstranění těchto pochybností žadatel předložil program na podporu pacientů (program rozsáhlé podpory adherence). I když možná někteří pacienti léčbu ukončili, u pacientů, kteří pokračovali v dlouhodobé léčbě, se na základě významného snížení hladiny LDL-C dá očekávat přínos.

Žadatel předložil aktualizovaný navrhovaný souhrn údajů o přípravku, plán řízení rizik i peregistrační studii bezpečnosti a domnívá se, že mipomersen by mohl sloužit jako významná terapeutická možnost pro lepší vyřešení významné nenaplněné léčebné potřeby u pacientů s HoFH.

Výbor CHMP vzal v úvahu následující:

Výbor CHMP zhodnotil všechna podrobná zdůvodnění pro opětovné přezkoumání a argumentaci předloženou žadatelem a zvážil názory Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (zasedání ve dnech 4.–7. února 2013) a poradní skupiny odborníků ze dne 12. března 2013.

Stanovisko výboru CHMP ohledně zdůvodnění č. 1:

V programech klinického vývoje byl u pacientů léčených mipomersenem často pozorován vzestup jaterních transamináz (ALT, AST) a množství tuku v játrech.

Zvýšení jaterních enzymů

Byly shrnuty výsledky ze sdružených studií fáze 3 (mipomersen n=261, placebo n=129, včetně pacientů s HoFH a HeFH) s ohledem na zvýšení ALT a AST. Ve sdružených studiích fáze 3 došlo u 36 (13,8 %) pacientů léčených mipomersenem ke zvýšení ALT a AST na úroveň, která splňovala protokolem definovaná pravidla monitorování/bezpečnosti pro jaterní testy. U 14 (5,4 %) z těchto pacientů bylo podávání dávek mipomersenu zastaveno (pravidlo pro zastavení bylo $\geq 8 \times$ ULN pro AST/ALT při jedné příležitosti, $\geq 5 \times$ ULN pro AST/ALT po dobu 7 dnů nebo $\geq +3 \times$ ULN pro AST/ALT a zvýšený bilirubin). Z 22 pacientů ve skupině s mipomersenem s hladinou ALT $\geq 3 \times$ ULN došlo během pokračující léčby u 19 pacientů k poklesu ALT pod úroveň $3 \times$ ULN. V otevřené rozšířené studii došlo u pacientů ke vzestupu ALT (18 %), vzestupu AST (16 %), zvýšení jaterních enzymů (3 %), objevily se abnormální testy jaterních funkcí (2 %) a zvýšení transamináz (0,7 %). U 22 (15,6 %) pacientů došlo ke zvýšení ALT a AST, které splňovalo protokolem definovaná pravidla monitorování/bezpečnosti s ohledem na jaterní testy; u 8 (5,7 %) z těchto pacientů bylo podávání dávek mipomersenu zastaveno.

Žadatel uvádí, že u většiny pacientů se hodnoty ALT a AST při pokračující léčbě stabilizovaly nebo snížily nebo se po ukončení léčby mipomersenem vrátily (téměř) k výchozí hodnotě. To nemusí platit u všech pacientů a riziko jaterního poškození u pacientů s přetrvávajícím vzestupem ALT nebo AST zůstává nadále nejasné. Z dostupných údajů také není patrné, zda hladiny ALT nebo AST dosáhly maximální výše (plateau). Ze všech studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti se „závažným onemocněním jater“. V případě stěžejní studie u pacientů s HoFH (ISIS 301012-CS5) byli ze studie vyloučeni také pacienti s dokumentovanou anamnézou jaterního onemocnění, cirhózy jater nebo steatózy jater. V platnosti byla i vylučovací kritéria

na základě laboratorních hodnot (ALT, ALT > 1,5 x ULN) určená k zajištění adekvátních jaterních funkcí.

Steatóza

Výbor CHMP konstatoval, že ve dvou studiích fáze 3 (ISIS 301012-CS7 a ISIS 301012-CS12) byla hodnocena jaterní frakce tuku pomocí zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) na začátku studie a v 28. týdnu (nebo při předčasném ukončení studie):

- u pacientů léčených mipomersenem byl pozorován vzestup mediánu jaterní tukové frakce o 9,6 % oproti 0,02 % u pacientů léčených placebem,
- u 61,8 % (63/102) pacientů léčených mipomersenem ukázaly párové studie MRI zvýšení množství jaterního tuku oproti počátku studie o ≥ 5 %.

Ve studii OLE byl počet pacientů s dostupnými údaji na začátku studie a v 26. týdnu, 52. týdnu a 72. týdnu příliš nízký pro odvození závěrů týkajících se dlouhodobých účinků na hromadění tuku v játrech při léčbě mipomersenem. Ve stěžejní studii u pacientů s HoFH (ISIS 301012-CS5) nebyl po začátku studie rutinně měřen obsah tuku v játrech, podle žadatele nicméně ve studii CS5 bylo 11 pacientů s hodnocením obsahu tuku v játrech na začátku studie a po 12 nebo více měsících léčby mipomersenem.

Byla pozorována souvislost mezi větším zvýšením obsahu tuku v játrech a větším procentuálním snížením hladiny apo B, konzistentní s mechanismem působení mipomersenu a ukazující na přímý vztah mezi stupněm účinku mipomersenu na snížení lipidů a stupněm steatózy, což považuje výbor CHMP za riziko, které stále nebylo dostatečně vyřešeno.

Podle literatury (např. dle shrnutí v pokynu AWMF týkajícím se histopatologického hodnocení nealkoholické a alkoholické jaterní steatózy, Německá společnost pro patologii, 2009) není přirozený průběh jaterní steatózy / nealkoholické steatózy (NAFLD) u jednotlivých pacientů předvídatelný; ukazuje se, že steatóza může přibližně u 10–20 % případů progredovat do obrazu steatohepatitidy/NASH a z nich dojde u méně než 5 % nakonec k rozvoji cirhózy. Protože v programu studie mipomersenu nebyla pravidelně prováděna biopsie jater, není jasné, jestli podíl pacientů se steatózou navozenou mipomersenem, u kterých se objevily také zánětlivé změny a fibróza, tj. u nichž mohlo dojít k rozvoji steatohepatitidy po ukončení léčby potenciálně nevratné, byl malý nebo významný.

Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že s ohledem na hepatotoxicitu mipomersenu nepředložil žadatel kromě informací, které již byly hodnoceny v rámci výchozího postupu, žádné jiné informace, jež by mohly vést k odlišným závěrům. Léčba mipomersenem může způsobit zvýšení jaterních enzymů a jaterní steatózu a ta může vést ke vzniku steatohepatitidy. To vzbuzuje obavy, že by v průběhu několika následujících let mohlo dojít k progresi do jaterní fibrózy a nakonec cirhózy. Vzhledem k tomu, že hromadění tuku v játrech koreluje s účinky přípravku na hladinu LDL, je pravděpodobné, že tento účinek na játra se objeví v podstatě u všech pacientů, u kterých se nastoupí významný účinek léčivého přípravku.

Zásadní otázkou je, jak identifikovat pacienty s konkrétním rizikem dlouhodobého poškození jater a zda se u některých pacientů, u kterých nedojde po ukončení léčby mipomersenem k návratu transamináz a zvýšeného množství jaterní tukové frakce

k výchozím hodnotám a kteří jsou tudíž ohroženi rozvojem progresivního jaterního onemocnění, může vyvinout trvalá hepatotoxicita. Ačkoli takové onemocnění jater se může vyvinout po dlouhodobé léčbě a tito pacienti tak z léčby mohou mít přínos ve smyslu kardiovaskulárního přínosu, hepatotoxicita se může objevit také jako následek zvýšení jaterních enzymů po pouze krátké léčbě, i když je užívání léčiva pacientem časně ukončeno. U těchto pacientů by se nemusel projevit žádný kardiovaskulární přínos. Mipomersen je léčivo, které je určeno k celoživotnímu podávání, proto jsou před možným udělením registrace zásadní další dlouhodobé údaje o jaterní bezpečnosti u pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. Výbor CHMP dospěl k závěru, že v tomto časovém okamžiku žadatel takové údaje nepředložil.

Stanovisko výboru CHMP ohledně zdůvodnění č. 2:

Retrospektivně analyzované kardiovaskulární riziko

Stěžejní studie u mipomersenu nebyly plánovány prospektivně ani nebyly určeny ke sledování kardiovaskulární bezpečnosti a z toho důvodu lze z předložených údajů odvodit pouze omezené závěry. To je považováno výborem CHMP za významný nedostatek a tento nedostatek byl kritizován i poradní skupinou odborníků.

Vydaný pokyn týkající se klinického zkoumání léčivých přípravků v rámci léčby poruch lipidů (CPMP/EWP/3020/03/2004) v tomto ohledu uvádí, že bezpečnostní databáze by měla být dostatečně velká, aby bylo možné racionálně vyvrátit jakékoli podezření na negativní účinek nového léčiva na mortalitu, a že tento požadavek nabývá zvláštního významu v případě léčiv náležejících do nové terapeutické třídy. Pokyn dále uvádí, že „registrace nového přípravku pro modifikaci hladiny lipidů je přijatelná pouze tehdy, jestliže se nevyskytují náznaky škodlivých účinků na morbiditu a mortalitu. V opačném případě jsou povinné další studie pro objasnění účinku léčiva na tyto parametry“. Problém prospektivního plánování při sledování kardiovaskulární bezpečnosti je ještě specifičtěji zmíněn v nedávném Návrhu pokynu týkajícího se klinického zkoumání léčivých přípravků při léčbě poruch lipidů (EMA/CHMP/718840/2012).

Výbor CHMP vzal v úvahu, že u malé populace, jako jsou pacienti s HoFH, není pravděpodobné vytvoření velké databáze, údaje o kardiovaskulární bezpečnosti zdůrazněné v tomto pokynu je přesto i nadále důležité monitorovat. Absence předem definovaného zohlednění kardiovaskulárních příhod je proto jasným nedostatkem, a je-li pozorován významný rozdíl v kardiovaskulárních příhodách, může i přes malou databázi vzbuzovat pochybnosti.

Číselná nerovnováha u kardiovaskulárních příhod

Přestože analýzy kardiovaskulárních příhod byly provedeny *post hoc*, zůstává nerovnováha pozorovaná ve stěžejních studiích znepokojující. Na druhou stranu ovšem lze tento nálezní přičíst také náhodě, vzhledem k absenci událostí v ramenech s placebem v kombinovaných stěžejních studiích fáze 3 u pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, relativně malé velikosti vzorku a krátké době trvání studie. Vychází se přitom z úvahy, že v populaci s vysokým rizikem lze očekávat větší podíl událostí i ve skupině s placebem. Pro složený koncový bod nefatálního infarktu myokardu a srdečního úmrtí byla ve srovnatelné populaci skutečně popsán roční výskyt příhod 6 % (Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet). V takové populaci pacientů, jako byla populace zařazená do stěžejních studií fáze 3

(pacienti s HoFH a závažnou formou HeFH), by u závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (včetně akutního infarktu myokardu, mozkové mrtvice nebo CVA, nestabilní angíny, PCI a CABG) mohla být očekávána podobná nebo dokonce vyšší míra výskytu. V rameni s placebem u sdružených populací studií fáze 2 a 3 zahrnujících pacienty s poněkud nižším kardiovaskulárním rizikem (ve srovnání s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem u pacientů s HoFH) byl dále zaznamenán vyšší počet závažných nežádoucích srdečních příhod, což opět potenciálně naznačuje, že absence závažných nežádoucích srdečních příhod v placebo ramenech stěžejních studií o celkově malé velikosti může být náhodným nálezem. Význam přímého srovnání vůči mipomersenu v těchto dvou studiích přesto nesmí být podceňován.

Možný účinek na snížení hladiny LDL

Žadatel namítá, že stupeň snížení hladiny LDL pozorovaný při léčbě mipomersenem má mít za následek případné snížení rizika onemocnění věnčitých tepen o více než 50 %, což je založeno na metaanalýze údajů z více studií (Baigent, 2010, Lancet). Výbor CHMP je toho názoru, že tento předpoklad by mohl naznačovat, že přínosy léčby mipomersenem u pacientů s HoFH by vyvážily neznámý škodlivý účinek této nové látky. I když výbor souhlasí, že snížení hladiny LDL umožňuje předpověď dlouhodobého snížení kardiovaskulárního rizika, naznačená velikost snížení rizika CHD o 50 % je spekulativní. Nelze považovat za jisté, že navrhované extrapolace platí, tj. že pozorované snížení hladiny LDL u pacientů s HoFH, jejichž výchozí hladiny LDL byly na horním konci stupnice, povede ke stejně velkému snížení kardiovaskulárního rizika, jako je uváděno pro širokou hyperlipidemickou populaci s různými zdravotními potížemi, která je léčena statiny. Tento názor také podpořili odborníci, kteří považují extrapolaci za pouze hypotetickou.

Navíc je nutné vzít v úvahu, že odhady vznikly na základě malého souboru pacientů s HoFH, a že ačkoli byl prokázán léčebný účinek na snížení hladiny LDL, je pravděpodobné, že velikost tohoto odhadu podléhá určité variabilitě. Snížení hladiny LDL je nakonec jediným mechanismem ovlivňujícím kardiovaskulární riziko, a jak je rozebráno výše, neměl by být přítomen žádný negativní účinek, který by mohl proti tomuto zlepšení působit.

Co se týče závěrů ohledně zdůvodnění č. 2, diskuze předložená žadatelem pro opakované přezkoumání přípravku Kynamro neposkytuje nový pohled na dřívější hodnocení léčby mipomersenem a kardiovaskulárního rizika výborem CHMP. Klinické studie nebyly plánovány prospektivně ani nebyly určeny ke sledování výsledků kardiovaskulární bezpečnosti, takže z předložených údajů lze odvodit pouze omezené závěry. Ačkoli přetrvává značná nejistota, celkové analýzy naznačují nepříznivý účinek léčby mipomersenem na několik kardiovaskulárních rizikových faktorů. Výbor CHMP také konstatoval, že odborníci nebyli zcela přesvědčeni o tom, že mipomersen není nakonec spojen s poškozením ledvin a kardiovaskulárním poškozením, a dospěli k závěru, že > 50% snížení 5letého rizika CHD u léčby mipomersenem, jak je uváděno žadatelem, je čistě hypotetické. Ačkoli v rámci plánu řízení rizik jsou uvedena významná rizika (kromě použití off-label), výbor PRAC je dále toho názoru, že plán řízení rizik není pro adekvátní zjištění kardiovaskulárních rizik dostatečný. Nebyl prokázán negativní účinek mipomersenu na kardiovaskulární riziko, tento účinek ale nelze vyloučit, protože množství údajů je příliš omezené.

Stanovisko výboru CHMP ohledně zdůvodnění č. 3:

Výbor CHMP se zaměřil na cílovou populaci s HoFH a konstatoval, že u pacientů s HoFH, kteří byli zařazeni do stěžejní 6měsíční studie DB CS5 a kteří souhlasili, že se budou dále účastnit rozšířené studie OL CS6 (po dobu jednoho nebo dvou let včetně doby ve studii CS5), činila míra odstoupení od léčby během prvních dvou let přibližně 60 % (23/38). Míra odstoupení ze studie byla u pacientů s HoFH a v celé populaci ve studii OLE CS6 podobná (56 %). Během (maximálně) 2 let léčby odstoupilo od léčby téměř 50 % (18/38) těchto pacientů s HoFH z důvodu nežádoucích příhod, zejména kvůli reakcím v místě injekce (ISR), symptomům podobným chřipce (FLS) a zvýšení jaterních enzymů.

Ačkoliv byla míra odstoupení ze studie „podobná jako úroveň pozorovaná u statinů a dalších terapií ke snižování lipidů a dalších schválených terapií podávaných podkožními injekcemi“, jak prohlašuje žadatel, musí být nahlížena v kontextu zjištěných bezpečnostních rizik a omezené studované populace.

Ohledně programu na podporu pacientů pro přípravek Kynamro je výbor CHMP toho názoru, že jeho užitečnost, vhodnost a použitelnost v různých zemích EU lze jen obtížně předpovědět.

Ohledně zdůvodnění č. 3 dospěl výbor CHMP k názoru, že vysokou míru odstoupení od léčby nelze samu o sobě považovat za dostatečný důvod k pozdržení schválení účinné léčebné možnosti v populaci s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, ale že na populační úrovni bude mít nízká snášenlivost za následek nízkou adherenci k léčbě a bude mít negativní vliv na užitečnost léčby určené k dlouhodobému/celoživotnímu použití. Pro konkrétního pacienta by mohlo být nejhorším scénářem to, že nebude mít přínos z potenciálních příznivých účinků mipomersenu ve smyslu snížené kardiovaskulární morbidita/mortality, protože nebude snášet dlouhodobou léčbu, ale že může být poškozen progresivním jaterním onemocněním, které vznikne na základě mipomersenem navozené steatohepatitidy. Výbor CHMP navíc vzal v úvahu výsledek setkání skupiny odborníků a konstatoval, že mezi odborníky došlo ke shodě, že snášenlivost léčby mipomersenem je špatná. Odborníci se nicméně domnívali, že potenciálně by mohl být užitečný omezený preskripční program ve speciálních centrech schopných zajistit podporu pro jednotlivé pacienty.

V rámci těchto diskuzí výbor CHMP probral i to, zda by mohla být zvažena registrace přípravku Kynamro za výjimečných podmínek v omezené uváděné indikaci, která byla žadatelem navržena během ústního vysvětlení. Výbor CHMP dospěl k názoru, že v daném případě nelze tento typ registrace doporučit, protože nesplňuje požadavky článku 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004, zejména v tom smyslu, že žadatel má být schopen předložit ucelené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti za normálních podmínek použití přípravku Kynamro.

Výbor CHMP také prodiskutoval, zda by mohla být zvažena podmíněná registrace pro uvedenou omezenou indikaci. Tu také nelze použít, dokonce ani když tento požadavek spadá pod článek 2 nařízení komise (ES) č. 507/2006, protože nebyly splněny požadavky definované ve článku 4 zmíněného nařízení, zejména průkaz pozitivního poměru přínosů a rizik léčivého přípravku předložený žadatelem a pravděpodobnost poskytnutí ucelených klinických údajů cestou specifických závazků. Takovou podmíněnou registraci proto také nelze doporučit.

Celkově na základě zhodnocení podrobného zdůvodnění opakovaného přezkoumání předloženého žadatelem včetně revidovaných návrhů na řízení rizik pro monitorování jaterních lipidů a jaterní toxicity a revidované omezené indikace, jak je uvedeno v žádosti žadatelem, dospěl výbor CHMP k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Kynamro zůstává nepříznivý.

Zdůvodnění zamítnutí

Vzhledem k tomu, že:

Dlouhodobý poměr přínosů a rizik mipomersenu zůstává neurčený, dokonce i když je indikace omezena pouze na pacienty s HoFH. Ačkoli většina významných rizik je v plánu řízení rizik uvedena, systém řízení rizik je považován za nedostatečný a navrhovaná opatření pro minimalizaci rizik jsou v řadě důležitých oblastí považována za nedostatečná. Navrhované studie jsou špatně definované a je otázkou, zda mohou vést k odstranění zvláště významných rizik, jakými jsou kardiovaskulární příhody / jaterní toxicita.

1. Přetrvává nejistota ohledně účinků mipomersenu na dlouhodobé kardiovaskulární výsledky. Pochybnosti vzbuzuje zejména nerovnováha mezi celkovým počtem kardiovaskulárních příhod, počtem závažných nežádoucích srdečních příhod a počtem hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. Možné negativní vlivy, zejména zánětlivé účinky, imunologická a renální toxicita (na kterou ukazuje proteinurie), na ostatní kardiovaskulární rizikové faktory mohou potlačovat možné příznivé účinky na kardiovaskulární výsledky z důvodu snížení hladiny LDL-C.
2. Nebyly předloženy žádné přesvědčivé důkazy na podporu předpokladu, že jaterní steatóza navozená mipomersenem, která souvisí s jeho mechanismem působení, má benigní průběh. Přetrvávají obavy týkající se možné progresy jaterní steatózy do steatohepatitidy a fibrózy, kde monitorování pacientů s rizikem rozvoje zánětlivých a fibrotických změn zahrnuje opakované jaterní biopsie. Navíc existuje možné riziko nezvratného jaterního poškození, dokonce i když dojde k ukončení léčby mipomersenem.
3. Vysoký celkový poměr odstoupení od léčby po 2–3 letech, dokonce i u omezené populace s HoFH, vyvolává u mipomersenu nadále pochybnosti, jelikož se významně snižuje počet pacientů, kteří mohou případně mít přínos z účinku přípravku na snížení lipidů. Vzhledem k tomu, že odstoupení ze studie nastávalo zejména z důvodu nesnášenlivosti přípravku, není pravděpodobné, že by se míra udržení subjektů v léčbě v klinické praxi zlepšila.

Výbor CHMP je toho názoru, že nebyla řádně či dostatečně prokázána účinnost a bezpečnost výše uvedeného léčivého přípravku.

Výbor CHMP proto podle článku 12 nařízení (ES) č. 726/2004 doporučil zamítnout udělení rozhodnutí o registraci přípravku Kynamro.