

## **Bilag**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslag fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur**

## Videnskabelige konklusioner og begrundelser for afslag fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Kynamro

- Spørgsmål vedrørende kvalitet

Produktets kvalitet anses for at være acceptabel. De fysisk-kemiske og biologiske forhold, som er af betydning for ensartede kliniske egenskaber af produktet, er undersøgt og reguleret på tilfredsstillende måde. På tidspunktet for denne udtalelse er der intet udestående spørgsmål vedrørende kvaliteten af det aktive stof eller lægemidlet.

- Spørgsmål vedrørende virkning

Mipomersen som tillægsbehandling til statiner resulterer i et statistisk signifikant fald på 24,7 % og 35,9 % i LDL-C fra baseline til tidspunktet for vurdering af primær virkning (PET) hos patienter med henholdsvis homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH) og svær heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (HeFH). Efter korrektion for placebo svarer dette til en reduktion på 21 % og 48 % med mipomersen for henholdsvis HoFH og HeFH. I absolutte enheder svarer det til en placebokorrigeret reduktion med mipomersen på -100 og -114 mg/dl i LDL-C ved PET i forhold til baseline, hvilket kan anses for klinisk relevant. Ca. 70 % af patienterne i grupperne på mipomersen i hovedundersøgelserne opnåede en reduktion af LDL-C på mindst 15 % i forhold til baseline ved PET, mens dette var tilfældet hos ca. 20 % af patienterne i placebogrupe. Også for apo-B, total kolesterol (TC) og non-HDL-C medførte mipomersen statistisk signifikant reduktion fra baseline til PET sammenlignet med placebo. Data fra hovedundersøgelserne og OLE CS6-undersøgelsen viser imidlertid, at udtrædelsesraterne efter to år kan være så høje som 50 % - 70 %, hovedsagelig på grund af intolerans over for mipomersen. Dette mindsker væsentligt den andel af patienterne, der kan få gavn af lægemidlets lipidsænkende virkning på lang sigt, hvilket anses for stærkt betænkeligt. Ved HoFH var retentionsraten kun 8 % efter tre år, og 63 % udgik på grund af bivirkninger.

Der tilbagestår usikkerhed omkring mipomersens virkninger på det langsigtede kardiovaskulære udfald. Potentielle negative effekter på kardiovaskulære risikofaktorer kan modvirke den gavnlige virkning på det kardiovaskulære udfald, der måtte opnås ved reduktion af LDL-C.

- Spørgsmål vedrørende sikkerhed

Sikkerhedsdatabasen fra det kliniske program for mipomersen er begrænset i betragtning af, at den oprindelige målpopulation skulle omfatte patienter med HeFH, selv om den er begrænset til svære tilfælde, og dette giver anledning til alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder for begge patientgrupper. For et lægemiddel, der er bestemt til at beskytte patienter med høj kardiovaskulær risiko, må dataene vedrørende større utilsigtede kardiale hændelser (MACE) i fase 3-undersøgelserne medføre sikkerhedsmæssig betænkelighed. Mipomersen nedsætter LDL-niveauet på en relevant måde, men langsigtet anvendelse kan måske medføre andre ændringer i kardiovaskulære risikofaktorer, der modvirker dette.

Mipomersen har negativ virkning på leveren, og det kan ikke udelukkes, at der er andre mekanismer for leverbeskadigelse end fedtakkumulering. Det må tillægges stor

betydning, at steatosen sandsynligvis er korreleret med virkningen på kolesterolniveauet, hvilket sætter ekstra tvivl omkring behandlingens langsigtede bæredygtighed, navnlig hos patienter med mere markant gavnlige virkning på lipidprofilen. Der er ingen kendt tærskel, ved hvilken leversteatose eller leverens fedtfraktion medfører inflammation og progressiv leversygdom. Dette vanskeliggør overvågning af leverrelaterede bivirkninger.

Det numerisk højere antal neoplasmer og kræfttilfælde udgør endnu en sikkerhedsmæssig betænkelighed. Der er ikke bevist en sammenhæng mellem behandling med mipomersen og neoplasmer, hovedsagelig på grund af den lave hyppighed, den manglende systematiske evaluering under undersøgelserne og den korte tid, der er forløbet efter start på mipomersen, men der tilbagestår usikkerhed omkring den kliniske relevans af disse resultater. Mipomersen er desuden forbundet med høj forekomst af influenzalignende symptomer, påvirkning af inflammatoriske markører og fald i komplement C3. Mipomersen kan være immunogent, og der blev fundet antistoffer hos 65 % af de personer, der fik produktet. Komplementaktivering var desuden mere udtalt hos patienter med antistofdannelse. Konsekvenserne af disse fund er imidlertid uklare.

Derfor konkluderede CHMP den 13. december 2012, at benefit/risk-forholdet for mipomersen er negativt.

Efter CHMP's videnskabelige konklusioner af 13. december 2012, der fastslog, at Kynamro ikke kunne godkendes til behandling af

*Kynamro er en hæmmer af syntesen af apolipoprotein B (apoB) og er, som tillægsbehandling til maksimalt tolereret lipidsænkende medicinering og diæt, indiceret til mindselse af low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) hos voksne patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi (HoFH).*

På grundlag af følgende begrundelse for afvisningen af ansøgningen om markedsføringstilladelse:

Det langsigtede benefit/risk-forhold for mipomersen er fortsat ikke fastlagt, selv om indikationen begrænses til patienter med HoFH.

- CHMP's begrundelse 1: Der er stærk betænkelighed ved de langsigtede konsekvenser af den af mipomersen forårsagede leversteatose, som er vanskelige at overvåge ved ikke-invasive test i klinisk praksis.
- CHMP's begrundelse 2: Der tilbagestår usikkerhed omkring virkningerne af mipomersen på det langsigtede kardiovaskulære udfald. Navnlig er der betænkelighed ved den numeriske ubalance i det samlede antal kardiovaskulære hændelser, større utilsigtede kardiale hændelser (MACE) og indlæggelser af kardiovaskulære årsager. Den potentielt gavnlige virkning på det kardiovaskulære udfald gennem reduktion i LDL-C vil muligvis modvirkes af potentielle negative virkninger, navnlig inflammatoriske effekter, immunologisk reaktivitet, blodtryksstigninger og renal toksicitet (der viser sig som proteinuri).
- CHMP's begrundelse 3: Der er alvorlig betænkelighed ved den høje samlede udtrædelsesrate med mipomersen efter 2-3 år, selv i den begrænsede HoFH-population, idet dette stærkt begrænser det antal patienter, der potentielt kan få gavn af dets lipidsænkende virkning. Da udtrædelserne hovedsagelig skyldes

intolerans, er det usandsynligt, at retentionsraterne vil være bedre i en mindre begrænset population i sædvanlig praksis.

Den 31. januar 2013 indsendte ansøgeren sin detaljerede begrundelse for anmodningen om fornyet overvejelse af CHMP's udtalelse, der anbefaler afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse.

*Sammenfatning af ansøgerens begrundelse for fornyet overvejelse:*

Ansøgeren anmodede om fornyet overvejelse af CHMP's udtalelse om mipomersen med henblik på en ny vurdering af benefit/risk-forholdet hos den meget sjældne population med homozygot familiær hyperkolesterolemie (HoFH) (det anslåede antal patienter i EU er 500) med et stort uopfyldt behandlingsbehov. Ansøgeren gennemgik CHMP's betænkeligheder vedrørende hepatisk og kardiovaskulær sikkerhed, tolerabilitet og patientretention samt planer for forvaltning efter godkendelse i lys af benefit/risk-forholdet hos HoFH-populationen, som ansøgeren anser for at være positivt.

Den oprindeligt ansøgte indikation for mipomersen omfattede både HoFH og HeFH. Efter drøftelserne i den videnskabelige og rådgivende gruppe (SAG) på dennes møde i september 2012 begrænsede ansøgeren indikationen til patienter med HoFH, hos hvem livslang eksponering for ekstremt høje niveauer af low density lipoprotein kolesterol (LDL-C) medfører kardiovaskulær morbiditet og tidlig død. Der forventes at være stor fordel forbundet med reduktion af LDL-C hos denne population, som har høj risiko for tidlig død (potentielt med større risikoreduktion end 50 % for koronar hjertesygdom, baseret på metaanalyse af en række kliniske undersøgelser), i modsætning til de kendte og hypotetiske risici ved behandling med mipomersen.

Følgende punkter blevet gennemgået af ansøgeren:

- En statistisk signifikant gennemsnitlig reduktion i LDL-C på ca. 25 % (absolut ændring -2,92 mmol/l) hos patienter med HoFH, som i forvejen får maksimalt tolereret dosis af lipidsænkende terapi, er yderst relevant for denne lille gruppe af patienter med et stort uopfyldt behandlingsbehov.
- Mipomersens effekter på leveren (herunder stigninger i levertransaminaser og hepatisk fedt) aftager eller stabiliseres ved fortsat behandling hos de fleste patienter og vender tilbage til baseline, når mipomersen seponeres. Ansøgeren fremlægger en omfattende risikostyringsstrategi for leverpåvirkning, herunder overvågning af levertransaminaser, billeddiagnostik af leveren til vurdering af hepatisk fedt og observationer af kliniske tegn/symptomer på mulig leverskade.
- Med det lille antal testede patienter giver de placebokontrollerede undersøgelser af seks måneders varighed og med seks måneders opfølgingsperiode ikke på nuværende tidspunkt grundlag for konklusioner om kardiovaskulære bivirkninger; de hidtil foretagne analyser giver imidlertid ikke grund til at antage, at der er forskel mellem behandlingsgrupperne i andelen af større utilsigtede kardielle hændelser. I de igangværende og påtænkte undersøgelser vil der blive indsamlet yderligere data.
- Andelen af seponeringer af mipomersen (i henhold til den behandlingsvarighed, patienten har samtykket i) svarer til, hvad der er set med statiner og andre lipidsænkende midler og med andre subkutane injektionspræparater i tilsvarende langsigtede undersøgelser, skønt den faktiske

retentionsandel ikke kan fastlægges på grund af manglende placebokontrolgruppe i den langsigtede forlængede undersøgelse. Til imødekomme af denne betænkelighed har ansøgeren foreslået et patientstøtteprogram (et bredt program til støtte for retention). Skønt nogle patienter måske vil falde fra, forventes de resterende langtidsbehandlede patienter at få gavn af en væsentlig reduktion af LDL-C.

Ansøgeren fremlagde forslag til et opdateret produktresumé og til en opdateret risikostyringsplan samt en sikkerhedsundersøgelse efter godkendelse (PASS), og vedkommende mener, at mipomersen vil være et middel til at imødekomme et uopfyldt behandlingsbehov hos patienter med HoFH.

#### *CHMP tog følgende punkter i betragtning:*

CHMP vurderede hele ansøgerens argumentation og detaljerede begrundelse for fornyet overvejelse og tog hensyn til udtalelserne fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) (fra dets møde den 4.-7. februar 2013) og fra ekspertgruppens møde den 12. marts 2013.

#### *CHMP's stillingtagen til begrundelse 1*

I det kliniske udviklingsprogram sås ofte stigninger i levertransaminaser (ALT, AST) og leverens fedtindhold hos patienter i behandling med mipomersen.

#### *Stigning i leverenzzymer*

For stigninger i ALT og AST er resultaterne sammenfattet fra de poolede fase 3-undersøgelser (mipomersen n=261, placebo n=129, herunder patienter med HoFH og HeFH). I de poolede fase 3-undersøgelser fik 36 (13,8 %) af patienterne behandlet med mipomersen stigninger i ALT og AST, som modsvarede de protokoldefinerede overvågnings- og sikkerhedsregler for leverkemi. Hos 14 (5,4 %) af disse patienter blev mipomersen seponeret (seponeringskriterierne var  $\geq 8$  x ULN for AST/ALT som enkeltmåling,  $\geq 5$  x ULN for AST/ALT over 7 dage, eller  $\geq 3$  x ULN for AST/ALT og forhøjet bilirubin). Af de 20 patienter i gruppen på mipomersen, der havde ALT  $\geq 3$  x ULN, fik de 19 et fald i ALT til under 3 x ULN ved fortsat behandling. I den ublindede forlængede undersøgelse forekom der stigninger i ALT (18 %), AST (16 %) og leverenzzymer (3 %), abnorm leverfunktionstest (2 %) og stigning i transaminaser (0,7 %). Hos 22 (15,6 %) af patienterne modsvarede stigningerne i ALT og AST de protokoldefinerede overvågnings- og sikkerhedsregler for leverkemi. Mipomersen blev seponeret hos 8 (5,7 %) af disse patienter.

Ansøgeren hævder, at ALT og AST hos de fleste patienter stabiliseres eller falder ved fortsat behandling eller vender (næsten) tilbage til baseline ved seponering af mipomersen. Dette gælder ikke nødvendigvis alle patienter, og ved vedholdende stigning i ALT eller AST er risikoen for leverskade fortsat uafklaret. De foreliggende data gør det heller ikke klart, om patienternes ALT eller AST nåede et maksimum (plateau). I alle fase 3-undersøgelser blev der ekskluderet patienter på grund af "leversygdom af betydeligt omfang". Hovedundersøgelsen med HoFH-patienter (ISIS 301012-CS5) ekskluderede ligeledes patienter med dokumenteret leversygdom, levercirrose eller leversteatose i anamnesen. Der var desuden eksklusionskriterier til sikring af adækvat leverfunktion baseret på laboratorieværdier (AST, ALT > 1,5 x ULN).

#### *Steatose*

CHMP bemærkede, at der i to fase 3-undersøgelser (ISIS 301012-CS7 og ISIS 301012-CS12) blev bestemt hepatisk fedtfraktion ved magnetisk resonansskanning (MRI) ved baseline og i uge 28 (eller ved udtrædelse før tid):

- Den mediane stigning i hepatisk fedtfraktion var 9,6 % med mipomersen, mod 0,02 % med placebo.
- Hos 61,8 % (63/102) af de patienter, der blev behandlet med mipomersen og fik udført MRI-scanning to gange, steg leverens fedtfraktion  $\geq 5$  % fra baseline.

I OLE-undersøgelsen var der for få patienter med tilgængelige data ved baseline og i uge 26, 52 og 72 til, at der kan drages faste konklusioner om de langsigtede virkninger af mipomersen på fedtakkumulering i leveren. I hovedundersøgelsen hos HoFH-patienter (ISIS 301012-CS5) blev leverens fedtfraktion ikke rutinemæssigt målt efter baseline, men ansøgeren oplyste, at 11 patienter fra CS5 fik foretaget bestemmelse af leverens fedtfraktion ved baseline og efter behandling med mipomersen i 12 måneder eller længere.

Der var sammenhæng mellem større stigning i leverens fedtindhold og procentuelt større reduktion i apoB. Dette er i overensstemmelse med mipomersens virkningsmekanisme og tyder på en direkte sammenhæng mellem graden af mipomersens lipidsænkende virkning og graden af steatose, hvilket CHMP anser for at være et problem, som fortsat ikke er løst på tilfredsstillende måde.

Ifølge litteraturen (f.eks. som sammenfattet i AWMF's retningslinjer for histopatologien af ikke-alkoholisk og alkoholisk fedtleversygdom (Deutsche Gesellschaft für Pathologie, 2009)) er det naturlige forløb af hepatisk steatose/ikke-alkoholisk fedtleversygdom (NAFLD) hos den enkelte patient ikke forudsigeligt; det anføres, at i ca. 10-20 % af tilfældene kan steatose progrediere til ikke-alkoholisk steatohepatitis (NASH), af hvilke færre end 5 % i sidste instans udvikler cirrose. Da der ikke rutinemæssigt blev taget biopsi i undersøgellesprogrammet for mipomersen, er det ikke klart, om en lille eller en væsentlig del af patienter med mipomersen-induceret steatose også havde inflammatoriske forandringer og fibrose og dermed mulighed for at udvikle steatohepatitis, som ikke nødvendigvis er reversibel efter seponering.

Vedrørende hepatotoksiciteten af mipomersen konkluderede CHMP derfor, at ansøgeren, ud over, hvad der blev vurderet ved den indledende procedure, ikke har redegjort for andre aspekter, der kan lede til andre konklusioner. Behandling med mipomersen kan medføre forhøjede leverenzymmer og leversteatose, hvilket kan fremkalde steatohepatitis. Der er fortsat bekymring for, at dette kan progrediere til leverfibrose og efter en årrække i sidste instans cirrose. Da fedtakkumuleringen i leveren korrelerer med stoffets virkninger på LDL, må denne effekt på leveren forventes at optræde hos stort set alle patienter, som lægemidlet har nævneværdig virkning hos.

Det afgørende spørgsmål er, hvordan man udpeger patienter med særlig risiko for langsigtet leverskade, og om persisterende hepatotoksicitet kan udvikle sig hos visse patienter, hos hvem transaminaser og forhøjet leverfedtfraktion ikke vender tilbage til baseline efter seponering af mipomersen, og som derfor har risiko for at udvikle progressiv leversygdom. Skønt en sådan leversygdom måske først opstår efter langvarig behandling, og patienten således har haft kardiovaskulære sikkerhedsfordele, kan hepatotoksicitet også tænkes at udvikles som sequela til

leverenzymforhøjelsen efter kort tids behandling, uanset tidlig seponering. Sådanne patienter vil ikke have haft fordele hvad angår kardiovaskulær sikkerhed. Mipomersen er bestemt til livslang behandling; yderligere langsigtede data om den hepatiske sikkerhed hos HoFH-patienter er derfor afgørende for, om der kan udstedes markedsføringstilladelse. CHMP konkluderede, at ansøgeren ikke på nuværende tidspunkt har fremskaffet sådanne data.

### *CHMP's stillingtagen til begrundelse 2*

#### *Retrospektiv analyse af kardiovaskulær risiko*

Hovedundersøgelserne med mipomersen er hverken prospektivt planlagt eller vurderet med henblik på kardiovaskulært sikkerhedsudfald. Der kan derfor kun drages begrænsede konklusioner af de forelagte data. Dette anses af CHMP for en væsentlig mangel og blev også kritiseret af den rådgivende ekspertgruppe.

I den vedtagne vejledning om klinisk undersøgelse af lægemidler til behandling af forstyrrelser i fedtstofskiftet ("Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders", CPMP/EWP/3020/03/2004) anføres, at sikkerhedsdatabasen skal være tilstrækkeligt stor til, at man med rimelighed kan udelukke enhver mistanke om negativ effekt af det nye lægemiddel på dødeligheden, og at dette krav er særlig relevant for lægemidler tilhørende en ny terapeutisk klasse. Derudover anføres det i vejledningen: "Et nyt lipidmodificerende middel kan kun godkendes, hvis der ikke er tegn på negativ indvirkning på morbiditet og mortalitet. I modsat fald kræves supplerende undersøgelser, der belyser lægemidlets effekt på disse parametre". Spørgsmålet om prospektiv planlægning med henblik på kardiovaskulært sikkerhedsudfald er endnu mere direkte omhandlet i det nye udkast til vejledning om klinisk undersøgelse af lægemidler til behandling af forstyrrelser i lipidstofskiftet ("Draft Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders", EMA/CHMP/718840/2012).

CHMP vedgik, at der i en lille population som HoFH-patienter ikke kan forventes indsamlet en stor database. Det er imidlertid alligevel vigtigt, at kardiovaskulære sikkerhedsdata overvåges, således som det understreges i vejledningen. Den manglende prædefinerede bedømmelse af kardiovaskulære sikkerhedshændelser er derfor en klar mangel, og en markant forskel i kardiovaskulære hændelser kan derfor give grund til betænkelighed, selv om databasen er lille.

#### *Numerisk ubalance i forekomst af kardiovaskulære hændelser*

Uanset at kardiovaskulære hændelser blev analyseret *post hoc*, er den iagttagne ubalance i hovedundersøgelserne foruroligende. Dette resultat kan dog også skyldes en tilfældighed på baggrund af de manglende hændelser i placeboarmen i de kombinerede fase 3-hovedundersøgelser hos patienter med meget høj kardiovaskulær risiko, den relativt lille stikprøvestørrelse og undersøgelsesernes korte varighed. Dette bygger på, at der hos en højrisikopopulation også må forventes en højere andel af hændelser i placebogruppen. I en sammenlignelig population er således beskrevet en årlig hændelsesrate på 6 % for det sammensatte endepunkt ikke-fatalt myokardieinfarkt og kardial dødelighed (Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet). Hos en population som i fase 3-hovedundersøgelserne (patienter med HoFH og svær HeFHD) kan der muligvis forventes samme eller en endnu højere hændelsesrate af større utilsigtede kardiale hændelser (MACE) (herunder akut myokardieinfarkt, apopleksi eller cerebrovaskulært

attak, ustabil angina, perkutan koronar intervention og koronar bypassoperation). Der var desuden et højere antal større utilsigtede kardiovaskulære hændelser i placeboarmen af den poolede fase 2- og 3-undersøgelsespopulation bestående af patienter med noget lavere kardiovaskulær risiko (end den meget høje kardiovaskulære risiko hos patienter med HoFH). Dette kan igen tyde på, at det skyldes en tilfældighed, at der ikke forekommer større utilsigtede kardiovaskulære hændelser i placeboarmene af de samlet set små hovedundersøgelser. Alligevel må der ikke ses bort fra relevansen af den direkte sammenligning med mipomersen i de to undersøgelser.

#### *Potentiel virkning af reduktion af LDL*

Ansøgeren hævder, at den iagttagne grad af reduktion af LDL ved behandling med mipomersen kan forventes at resultere i en potentiel reduktion af risikoen for koronar hjertesygdom på mere end 50 %, hvilket bygger på metaanalyser af data fra en række undersøgelser (Baigent, 2010, the Lancet). CHMP mente, at denne antagelse forudsætter, at fordelene ved behandling med mipomersen for HoFH-patienter opvejer ukendte skadelige virkninger af dette nye stof. Skønt det medgives, at reduktion af LDL er prædiktiv for langsigtet mindskelse af kardiovaskulær risiko, er den angivne 50 % risikonedsettelse for koronar hjertesygdom spekulativ. Det kan ikke tages for givet, at de foretagne ekstrapolationer er gyldige, dvs. om den iagttagne reduktion i LDL hos HoFH-patienter fra et niveau i den øvre ende af skalaen vil resultere i en lige så stor reduktion af kardiovaskulær sikkerhedsrisiko som ved statinbehandling af en generelt hyperlipidæmisk population med anderledes helbredstilstand. Dette synspunkt blev også støttet af eksperterne, som anså ekstrapolationen for at være rent hypotetisk.

Derudover må det tages i betragtning, at estimerne bygger på et lille sæt HoFH-patienter. Der er påvist virkning af behandlingen i form af reduktion af LDL, men dennes anslåede størrelse er underkastet nogen variabilitet. Endelig er reduktion af LDL kun en af de mekanismer, der har indflydelse på den kardiovaskulære risiko, og som nævnt ovenfor bør der ikke være skadelige faktorer, der kan modvirke sådanne forbedringer.

Angående begrundelse 2 konkluderes det, at ansøgerens oplæg vedrørende fornyet overvejelse for Kynamro ikke bidrager med nye aspekter til CHMP's tidligere vurdering af den kardiovaskulære sikkerhedsrisiko ved behandling med mipomersen. De kliniske undersøgelser med mipomersen er ikke prospektivt planlagt eller vurderet med henblik på kardiovaskulære sikkerhedsudfald, hvorfor der kun kan drages begrænsede konklusioner af de forelagte data. Skønt der tilbagestår betydelig usikkerhed, peger analysen overordnet på, at mipomersen har ugunstig virkning på flere kardiovaskulære risikofaktorer. CHMP bemærkede desuden, at eksperterne ikke var overbevist om, at mipomersen ikke er konklusivt forbundet med renale og kardiovaskulære skader, og konkluderede, at den af ansøgeren forventede >50 % reduktion i femårig risiko for koronar hjertesygdom ved behandling med mipomersen er rent hypotetisk. Skønt risikostyringsplanen udpeger de relevante risici (bortset fra ikke-godkendt brug), finder Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning, at risikostyringsplanen ikke adækvat dækker kardiovaskulære risici. Der er ikke påvist ugunstig virkning af mipomersen på kardiovaskulær risiko, men en sådan virkning kan ikke udelukkes, da dataene er for begrænsede.



### *CHMP's stillingtagen til begrundelse 3*

Vedrørende HoFH-målpopulationen konstaterede CHMP, at der i løbet af de første to år var en udtrædelsesrate på ca. 60 % (23/38) af de HoFH-patienter, der deltog i den dobbeltblindede seks måneders undersøgelse CS5 og samtykkede i også at deltage i den åbne forlængelse CS6 (i et eller to år inkl. tiden i CS5). Udtrædelsesraten var den samme hos HoFH-patienterne som i den samlede population i OLE CS6 (56 %). Inden for (højst) to års behandling ophørte næsten 50 % (18/38) af disse HoFH-patienter med behandlingen på grund af bivirkninger, hovedsagelig reaktioner på injektionsstedet, influenzalignende symptomer og forhøjede leverenzzymer.

Udtrædelsesraten – uanset om den "svarer til, hvad der er set med statiner og andre lipidsænkende midler og med andre subkutane injektionspræparater i tilsvarende langsigtede undersøgelser" som hævdedet af ansøgeren – må ses i sammenhæng med de påpegede sikkerhedsbetænkeligheder og den begrænsede undersøgte population.

Hvad angår patientstøtteprogrammet for Kynamro fandt CHMP, at dets nytteværdi, egnethed og anvendelighed i forskellige EU-lande er vanskelig at forudsige.

Vedrørende begrundelse 3 konkluderede CHMP, at den høje udtrædelsesrate ikke i sig selv anses for tilstrækkelig begrundelse for ikke at godkende en effektiv behandlingsmulighed hos en population med meget høj kardiovaskulær risiko, men at den lave tolerabilitet på populationsniveau vil medføre lav komplians og dermed begrænse værdien af en behandling, der er bestemt til langsigtet/livslang brug. For den enkelte patient kan det værste scenarie tænkes at bestå i, at patienten på grund af manglende tolerans over for langvarig behandling ikke opnår de potentielle fordele ved mipomersen i form af mindsket kardiovaskulær morbiditet/mortalitet, men pådrager sig progressiv leversygdom som følge af mipomersen-induceret steatohepatitis. CHMP tog desuden hensyn til resultatet af ekspertgruppens møde og noterede sig, at eksperterne fandt tolerabiliteten af mipomersen dårlig. Eksperterne mente imidlertid, at et indskrænket ordinationsprogram på dedikerede centre, der kan støtte den enkelte patient, kunne være nyttigt.

CHMP's drøftede, om der kunne overvejes en markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder for Kynamro til den begrænsede indikation, der blev påberåbt af ansøgeren ved den mundtlige fremlæggelse. CHMP konkluderede, at en markedsføringstilladelse af denne type ikke kunne anbefales i dette tilfælde, da den ikke opfylder kravene i artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004, herunder, at ansøgeren skal kunne forelægge fyldestgørende data om virkningen og sikkerheden af Kynamro under normale anvendelsesbetingelser.

CHMP drøftede desuden, om en markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder for den påberåbte begrænsede indikation kunne overvejes. Artikel 2 i Kommissionens forordning (EF) nr. 507/2006 åbner mulighed herfor, men dette fandtes ikke at kunne komme i betragtning på grund af manglende opfyldelse af kravet i forordningens artikel 4, dvs. ansøgeren skal påvise, at forholdet mellem fordele og risici er positivt, og at det er sandsynligt, at ansøgeren er i stand til at fremskaffe fuldstændige kliniske data gennem nærmere bestemte forpligtelser. En sådan markedsføringstilladelse under særlige omstændigheder kunne derfor ikke anbefales.

På grundlag af vurderingen af den af ansøgeren fremlagte detaljerede begrundelse

for fornyet overvejelse, herunder de reviderede forslag til risikostyring gennem overvågning af leverlipider og levertoksicitet og den ansøgte reviderede indskrænkede indikation, var CHMP's overordnede konklusion, at benefit/risk-forholdet for Kynamro fortsat er ugunstigt.

### **Begrundelser for afslaget**

Ud fra følgende betragtninger:

Det langsigtede benefit/risk-forhold for mipomersen er fortsat ikke fastlagt, selv om indikationen indskrænkes til patienter med HoFH. Skønt de fleste af de relevante risici er omfattet af risikostyringsplanen, anses risikostyringssystemet for utilstrækkeligt, og de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger er mangelfulde på en række vigtige områder. De foreslåede undersøgelser er ikke veldefinerede, og det er tvivlsomt, om de kan løse de problemer, der påkalder sig særlig interesse, såsom kardiovaskulære hændelser og levertoksicitet.

1. Der tilbagestår usikkerhed omkring virkningerne af mipomersen på det langsigtede kardiovaskulære udfald. Navnlig er der betænkelighed ved den numeriske ubalance i det samlede antal kardiovaskulære hændelser, større utilsigtede kardiovaskulære hændelser og indlæggelser af kardiovaskulære årsager. Den potentielt gavnlige virkning på kardiovaskulært udfald gennem reduktion i LDL-C kan tænkes at modvirkes af potentielle negative virkninger på andre kardiovaskulære risikofaktorer, navnlig inflammatoriske virkninger, immunologisk toksicitet og renal toksicitet (som viser sig ved proteinuri).
2. Der er ikke konklusiv evidens for at antage et benigt forløb af den leversteatose, der induceres af mipomersen og er knyttet til dets virkningsmekanisme. Der er fortsat betænkelighed ved den potentielle progression af fedtleversygdom til steatohepatitis og fibrose, der indebærer gentagne leverbiopsier som led i overvågningen af patienter, som har risiko for udvikling af inflammatoriske og fibrotiske ændringer. Der er desuden potentiel risiko for irreversibel leversygdom, selv om mipomersen seponeres.
3. Selv i den begrænsede HoFH-population er der en høj samlet udtrædelsesrate med mipomersen efter 2-3 år, hvilket er betænkeligt og stærkt begrænser antallet af patienter, der potentielt kan have gavn af dets lipidsænkende virkning. Da udtrædelserne hovedsagelig skyldes intolerans, vil retentionsraterne næppe være bedre i klinisk praksis.

Det er CHMP's opfattelse, at virkningen af ovennævnte lægemiddel ikke er dokumenteret på passende og tilstrækkelig vis.

CHMP anbefalede derfor afslag på ansøgning om udstedelse af markedsføringstilladelse for Kynamro i medfør af artikel 12 i forordning (EF) nr. 726/2004.