

Anhang

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen
Arzneimittel-Agentur für die Versagung**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Versagung

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Kynamro

- Qualitätsaspekte

Die Qualität des Arzneimittels wird als annehmbar erachtet. Die für die einheitliche klinische Leistungsfähigkeit des Arzneimittels relevanten physikalisch-chemischen und biologischen Aspekte wurden untersucht und werden in zufriedenstellender Weise überwacht. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Gutachtens gab es keine offenen Fragen zur Qualität des Wirkstoffs oder des Arzneimittels.

- Wirksamkeitsaspekte

Die Behandlung mit Mipomersen führt als Zusatztherapie zu Statinen beim primären Wirksamkeitszeitpunkt (*Primary Efficacy Time point*, PET) zu einer statistisch signifikanten Senkung der LDL-C-Spiegel um 24,7 % bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) und um 35,9 % bei Patienten mit schwerer heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten. Dies entspricht einer Senkung um 21 % (HoFH) und 48 % (HeFH) mit Mipomersen nach Korrektur um Placebo. Rechnerisch entspricht dies einer placebokorrigierten Senkung mit Mipomersen um -100 bzw. -114 mg/dl der LDL-C-Werte beim PET im Vergleich zu den Ausgangswerten, was als klinisch relevant erachtet werden kann. In den Mipomersen-Gruppen der zulassungsrelevanten Studien wiesen ca. 70 % der Patienten vom Baseline-Zeitpunkt bis zum PET eine Senkung der LDL-C-Spiegel um mindestens 15 % auf, verglichen mit ca. 20 % der Patienten in den Placebo-Gruppen. Statistisch signifikante prozentuale Senkungen unter Mipomersen wurden im Vergleich zu Placebo auch im Hinblick auf Apo B, TC und Nicht-HDL-Cholesterin vom Baseline-Zeitpunkt bis zum PET beobachtet. Ausgehend von den Daten aus zulassungsrelevanten Studien und der Studie OLE CS6 können die Abbruchquoten allerdings nach 2 Jahren, hauptsächlich infolge einer Unverträglichkeit der Mipomersen-Behandlung, 50-70 % betragen. Dadurch würde sich die Zahl der Patienten, die von der lipidsenkenden Wirkung des Arzneimittels langfristig einen Nutzen ziehen könnte, signifikant verringern, was als wesentlicher Nachteil erachtet wird. Bei den HoFH-Patienten betrug die Haltequote nach 3 Jahren nur 8 %, wobei 63 % die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen.

Unsicherheiten bestehen weiterhin im Hinblick auf die Auswirkungen von Mipomersen auf das langfristige kardiovaskuläre Ergebnis. Die potenzielle vorteilhafte Auswirkung auf das kardiovaskuläre Ergebnis infolge der Senkung der LDL-C-Werte könnte durch potenzielle negative Auswirkungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren beeinträchtigt werden.

- Sicherheitsaspekte

Die Sicherheitsdatenbank zu Mipomersen aus dem durchgeführten klinischen Programm ist in Anbetracht der ursprünglichen Zielpopulation, welche, wenn auch auf schwere Fälle begrenzt, Patienten mit HeFH umfassen sollte, begrenzt, und wirft im Hinblick auf beide Patientengruppen ernsthafte Sicherheitsbedenken auf. Bei einem Arzneimittel, das dazu bestimmt ist, Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu schützen, werfen die Daten zu den schweren unerwünschten kardialen Ereignissen

(*Major Adverse Cardiac Event, MACE*) während der Phase-III-Studien Sicherheitsbedenken auf. Mipomersen senkt den LDL-Wert bedeutend, könnte jedoch bei langfristiger Anwendung andere Veränderungen der kardiovaskulären Risikofaktoren herbeiführen, die diesem Effekt entgegenwirken könnten.

Mipomersen hat eine unerwünschte Wirkung auf die Leber, und neben Fetteinlagerungen sind andere leberschädigende Mechanismen nicht auszuschließen. Hervorzuheben ist, dass die Steatose plausibel mit der Wirkung auf die Cholesterinspiegel korreliert, was im Hinblick auf die langfristige Aufrechterhaltbarkeit dieser Behandlung zusätzliche Zweifel aufwirft, insbesondere bei Patienten, bei denen die vorteilhafte Wirkung auf das Lipidprofil ausgeprägter ist. Es ist kein Schwellenwert bekannt, ab dem die Steatose oder der Fettanteil in der Leber zu einer Entzündung und progressiven Lebererkrankung führt, was die Überwachung auf das Einsetzen von auf die Leber bezogenen unerwünschten Ereignissen erschwert.

Die höhere Zahl der Neoplasmen und Karzinome wirft zusätzliche Sicherheitsbedenken auf. Obwohl hauptsächlich aufgrund der niedrigen Inzidenzrate, des Fehlens einer systematischen Auswertung während der Studien und des Ablaufs einer kurzen Zeit nach Beginn der Mipomersen-Behandlung kein Zusammenhang zwischen der Mipomersen-Behandlung und dem Auftreten von Neoplasmen nachgewiesen wurde, blieben im Hinblick auf die klinische Relevanz dieser Ergebnisse weiterhin Unsicherheiten bestehen. Mipomersen wird zudem mit einer hohen Inzidenz von grippeähnlichen Symptomen, einer Wirkung auf Entzündungsmarker sowie einer Verringerung der Komplementkomponente C3 verbunden. Mipomersen kann immunogen wirken, und bei 65 % der Probanden, die dieses Arzneimittel einnahmen, wurden Antikörper nachgewiesen. Darüber hinaus war eine Komplementaktivierung ausgeprägter bei Patienten, die Antikörper gebildet hatten. Allerdings sind die Konsequenzen dieser Ergebnisse unklar.

Deshalb gelangte der CHMP am 13. Dezember 2012 zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mipomersen ungünstig ist.

Nach den am 13. Dezember 2012 verabschiedeten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des CHMP ist Kynamro für die folgende Behandlung:

Kynamro ist ein Apolipoprotein-B(Apo B)-Synthesehemmer, der als Ergänzung zu maximal tolerierbaren Lipidsenkern und Diät zur Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) angezeigt ist.

nicht genehmigungsfähig, und zwar auf der Basis der folgenden Gründe für die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen:

Das langfristige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mipomersen bleibt selbst bei Einschränkung der Anwendung auf Patienten mit HoFH unklar.

- Grund 1 des CHMP: Die langfristigen Auswirkungen einer Mipomersen-induzierten Steatose der Leber stellen ein wesentliches Problem dar und sind in der klinischen Praxis mithilfe von nicht invasiven Untersuchungen schwer zu überwachen.
- Grund 2 des CHMP: Unsicherheiten bestehen weiterhin im Hinblick auf die Auswirkungen von Mipomersen auf das langfristige kardiovaskuläre Ergebnis. Insbesondere ist das numerische Ungleichgewicht bei den kardiovaskulären

Ereignissen insgesamt sowie den stationären Behandlungen aufgrund von schweren unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE) und kardiovaskulären Ereignissen besorgniserregend. Potenzielle negative Wirkungen, insbesondere Entzündungseffekte, Immunreaktivität, erhöhter Blutdruck und Nierentoxizität (Nachweis durch Proteinurie), auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren können die potenziell vorteilhafte Auswirkung auf das kardiovaskuläre Ergebnis infolge einer Senkung des LDL-C-Spiegels beeinträchtigen.

- Grund 3 des CHMP: Die nach 2-3 Jahren insgesamt hohe Abbruchrate unter Mipomersen, die selbst in der eingeschränkten HoFH-Population verzeichnet wurde, stellt nach wie vor ein wesentliches Problem dar und führt folglich zu einer gravierenden Begrenzung der Zahl der Patienten, die einen potenziellen Nutzen aus der lipidsenkenden Wirkung dieses Arzneimittels ziehen würden. Angesichts dessen, dass die Behandlungsabbrüche überwiegend auf Unverträglichkeit beruhten, ist eine Verbesserung der Haltequoten bei einer im geringeren Maße selektierten Population in der normalen Praxis unwahrscheinlich.

Am 31. Januar 2013 legte der Antragsteller eine ausführliche Begründung für seinen Antrag auf eine Überprüfung des CHMP-Gutachtens, in dem die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen empfohlen wird, vor.

Zusammenfassung der Gründe des Antragstellers für eine Überprüfung:

Der Antragsteller beantragte eine Überprüfung des CHMP-Gutachtens zu Mipomersen, in deren Rahmen das Nutzen-Risiko-Verhältnis in der (mit schätzungsweise 500 Patienten in der Europäischen Union) äußerst seltenen Population mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH), für die eine große medizinische Versorgungslücke besteht, erneut bewertet werden sollte. Der Antragsteller sprach die Bedenken des CHMP bezüglich der hepatischen und kardiovaskulären Sicherheit, der Verträglichkeit und der Patientenhaltequote sowie die Managementpläne für den Zeitraum nach der Zulassung im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der HoFH-Population an, das der Antragsteller als positiv erachtet.

Das im Zulassungsantrag für Mipomersen ursprünglich vorgeschlagene Anwendungsgebiet umfasste sowohl HoFH als auch schwere HeFH. Im Nachgang zu den Diskussionen auf der Sitzung der wissenschaftlichen Beratungsgruppe im September 2012 schränkte der Antragsteller das Anwendungsgebiet ausschließlich auf HoFH-Patienten ein, bei denen die lebenslange Exposition gegenüber extrem hohen Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Spiegeln für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im frühen Alter verantwortlich ist. Es wird erwartet, dass der Nutzen der Mipomersen-induzierten Senkungen der LDL-C-Spiegel für diese Population, bei der ein beträchtliches Risiko für einen frühzeitigen Tod besteht, gegenüber den bekannten und theoretischen Risiken einer Behandlung mit Mipomersen groß sein wird (auf der Grundlage einer Metaanalyse mehrerer klinischer Prüfungen Senkung des KHK-Risikos um möglicherweise mehr als 50 %).

Vom Antragsteller wurden folgende Punkte angesprochen:

- Eine statistisch signifikante mittlere Senkung des LDL-C-Spiegels um ca. 25 % (absolute Veränderung -2,92 mmol/l) bei Patienten mit HoFH, die bereits eine maximal verträgliche lipidsenkende Behandlung erhalten, ist für diese kleine Patientengruppe, für die eine große medizinische Versorgungslücke besteht, äußerst

bedeutend.

- Die Wirkungen von Mipomersen auf die Leber (einschließlich Anstiege der Lebertransaminasen und Zunahme der Leberverfettung) lassen bei kontinuierlicher Behandlung bei den meisten Patienten nach oder stabilisieren sich, und nach Absetzen der Mipomersen-Behandlung fallen die Werte auf die Ausgangswerte zurück. Der Antragsteller legte ein Gesamtkonzept für das Risikomanagement im Hinblick auf Wirkungen auf die Leber vor, welches die Überwachung der Lebertransaminasen, bildgebende Aufnahmen der Leber zur Bewertung der Leberverfettung und Überwachungen auf klinische Anzeichen/Symptome eines möglichen Leberschadens umfasste.
- Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl der untersuchten Patienten, des sechsmonatigen Behandlungszeitraums der placebokontrollierten Studien und des sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitraums können im Hinblick auf die in den klinischen Studien nachgewiesenen kardiovaskulären Nebenwirkungen zu diesem Zeitpunkt zwar keine endgültigen Schlussfolgerungen gezogen werden, die Ergebnisse der bisher durchgeführten Analysen liefern jedoch keine Nachweise für eine unterschiedliche Anzahl schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse in den Behandlungsgruppen. Zusätzliche Daten werden in laufenden und vorgeschlagenen Studien erhoben werden.
- Die Abbruchquoten bei der Mipomersen-Behandlung (unter Berücksichtigung der vom Patienten bewilligten Behandlungsdauer) ähneln zwar denen, die in ähnlichen Langzeitstudien unter Statinen sowie anderen lipidsenkenden Behandlungen und weiteren zugelassenen, subkutan injizierbaren Behandlungen beobachtet wurden, jedoch ist in Ermangelung einer Placebokontrolle in der Langzeitextensionsstudie eine Bestimmung der tatsächlichen Einhaltungquote in dieser Studie nicht möglich. Der Antragsteller schlug ein Programm zur Patientenunterstützung vor (ein umfassendes Programm zur Unterstützung der Therapieeinhaltung), das dazu beitragen soll, diese Bedenken zu entkräften. Obwohl manche Patienten die Behandlung unter Umständen abbrechen werden, geht man davon aus, dass Patienten, die die Behandlung langfristig beibehalten, aufgrund einer wesentlichen Senkung der LDC-Spiegel Nutzen ziehen werden.

Der Antragsteller legte die vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und den vorgeschlagenen Risikomanagementplan in überarbeiteter Form sowie die Studie zur Sicherheit nach der Markteinführung (*post-authorisation safety study*, PASS) vor. Er ist der Auffassung, dass Mipomersen eine bedeutende Behandlungsoption darstellen würde, welche helfen wird, die bedeutende medizinische Versorgungslücke bei Patienten mit HoFH zu schließen.

Der CHMP berücksichtigte Folgendes:

Der CHMP bewertete die ausführliche Begründung für eine Überprüfung sowie die vom Antragsteller vorgebrachte Argumentation und berücksichtigte die Stellungnahmen des PRAC (PRAC-Sitzung vom 4.-7. Februar 2013) und der beratenden Expertengruppe im Rahmen ihrer Sitzung vom 12. März 2013.

Standpunkt des CHMP zu Grund 1

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms wurden Anstiege der Lebertransaminasen (ALT, AST) und der Leberverfettung häufig bei Patienten beobachtet, die mit Mipomersen behandelt wurden.

Anstieg der Leberenzyme

Im Hinblick auf die Anstiege der ALT- und AST-Werte sind die Ergebnisse aus den gepoolten Phase-III-Studien (Mipomersen n=261, Placebo n=129, einschließlich Patienten mit HoFH und HeFH) zusammengefasst. In den gepoolten Phase-III-Studien traten bei 36 mit Mipomersen behandelten Patienten (13,8 %) Anstiege der ALT- und AST-Werte auf, welche den im Prüfplan festgelegten Regeln zur Überwachung und Sicherheit der Leberchemie entsprachen. Bei 14 (5,4 %) dieser Patienten wurde die Gabe von Mipomersen gestoppt (die Stoppregeln lauteten \geq dem Achtfachen des oberen Normwerts von AST/ALT bei einem Ereignis, \geq dem Fünffachen des oberen Normwerts von AST/ALT über 7 Tage oder \geq dem Dreifachen des oberen Normwerts von AST/ALT und erhöhtes Bilirubin). Bei 19 der 22 Patienten der Mipomersen-Gruppe mit ALT-Spiegeln von \geq dem Dreifachen des oberen Normwerts fielen während einer kontinuierlichen Behandlung die ALT-Spiegel unter das Dreifache des oberen Normwerts ab. In der offenen Extensionsstudie zeigten sich bei den Patienten Anstiege der ALT-Spiegel (18 %), der AST-Spiegel (16 %) und der Leberenzyme (3 %) sowie abnormale Leberfunktionswerte (2 %) und Transaminasanstiege (0,7 %). Bei 22 Patienten (15,6 %) zeigten sich Anstiege der ALT- und AST-Werte, welche den im Prüfplan festgelegten Regeln zur Überwachung und Sicherheit der Leberchemie entsprachen; bei 8 (5,7 %) dieser Patienten wurde die Gabe von Mipomersen gestoppt.

Der Antragsteller behauptet, dass sich die ALT- und AST-Spiegel bei der Mehrheit der Patienten auch bei kontinuierlicher Behandlung verringern oder stabilisieren bzw. dass sie nach Absetzen der Behandlung mit Mipomersen (nahezu) auf die Ausgangswerte zurückfallen. Dies trifft unter Umständen nicht auf alle Patienten zu, und bei Patienten mit anhaltend erhöhten ALT- oder AST-Spiegeln bleibt das Risiko im Hinblick auf Leberschäden weiterhin unklar. Aus den verfügbaren Daten geht zudem nicht eindeutig hervor, ob die ALT- oder AST-Spiegel der Patienten einen maximalen Effekt (Plateau) erreichten. Aus allen Phase-III-Studien waren Patienten mit „bedeutender Lebererkrankung“ ausgeschlossen. Aus der zulassungsrelevanten Studie an HoFH-Patienten (ISIS 301012-CS5) wurden ebenfalls Patienten mit in der Anamnese nachgewiesener Lebererkrankung, Leberzirrhose oder Leberverfettung ausgeschlossen. Es wurden zudem Ausschlusskriterien festgelegt, um eine zufriedenstellende Leberfunktion auf der Grundlage von Laborwerten (ALT, ALT > als das 1,5-Fache des oberen Normwerts) sicherzustellen.

Steatose

Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass in 2 Phase-III-Studien (ISIS 301012-CS7 und ISIS 301012-CS12) der Fettanteil in der Leber vor Behandlungsbeginn und in Woche 28 (oder bei vorzeitigem Abbruch) durch Kernspintomographie (MRT) bestimmt wurde:

- Es wurde ein medianer Anstieg des Fettanteils in der Leber um 9,6 % bei mit Mipomersen behandelten Patienten gegenüber 0,02 % bei mit Placebo behandelten Patienten beobachtet;
- 61,8 % (63 von 102) der mit Mipomersen behandelten Patienten, für die gepaarte MRT-Aufnahmen vorlagen, wiesen einen Anstieg des Fettanteils in der Leber um \geq 5 % im Vergleich zum Ausgangswert auf.

In der OLE-Studie war die Zahl der Patienten mit verfügbaren Daten zur Baseline

sowie zu Woche 26, Woche 52 und Woche 72 zu gering, um solide Schlussfolgerungen im Hinblick auf die langfristigen Wirkungen bezüglich der Fettanreicherung in der Leber im Zusammenhang mit der Mipomersen-Behandlung zu ziehen. In der zulassungsrelevanten Studie an HoFH-Patienten (ISIS 301012-CS5) wurde der Fettanteil in der Leber nach Beginn der Behandlung nicht routinemäßig gemessen, allerdings gab es nach Aussage des Antragstellers in der Studie CS5 11 Patienten, bei denen der Fettanteil in der Leber vor Behandlungsbeginn und nach mindestens 12 Monaten Behandlung mit Mipomersen bestimmt worden war.

Es bestand ein Zusammenhang zwischen den verstärkten Anstiegen der Fettanteile in der Leber und den dem Wirkmechanismus von Mipomersen entsprechenden größeren prozentualen Senkungen der Apo-B-Spiegel, was auf eine direkte Beziehung zwischen dem Ausmaß der lipidsenkenden Wirkung von Mipomersen und dem Ausmaß der Steatose schließen lässt und vom CHMP als ein Problem erachtet wird, dem bislang nicht angemessen Rechnung getragen wurde.

Gemäß der Literatur (wie beispielsweise zusammengefasst in der AWMF-Leitlinie über die Histopathologie der nicht alkoholischen und alkoholischen Fettlebererkrankung; Deutsche Gesellschaft für Pathologie, 2009) ist der natürliche Verlauf einer Leberverfettung/nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLE) im Einzelfall nicht vorhersehbar; es wird angegeben, dass sich eine Steatose in ca. 10-20 % der Fälle zu einer Steatohepatitis/NASH und diese sich bei weniger als 5 % zu einer Zirrhose weiterentwickeln kann. Da im Rahmen des Studienprogramms von Mipomersen keine Leberbiopsien auf regelmäßiger Basis durchgeführt wurden, ist nicht klar, ob ein geringer oder bedeutender Anteil der Patienten mit Mipomersen-induzierter Steatose auch entzündliche Veränderungen und Fibrose aufwies, d. h. eine Steatohepatitis entwickeln könnte, die nach Absetzen der Behandlung unter Umständen nicht reversibel wäre.

Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass im Hinblick auf die Hepatotoxizität von Mipomersen neben den in dem ersten Verfahren bereits bewerteten Aspekten vom Antragsteller keine neuen Aspekte vorgebracht wurden, die zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen führen könnten. Die Behandlung mit Mipomersen kann einen Anstieg der Leberenzyme und eine Leberverfettung verursachen, was wiederum zu einer Steatohepatitis führen kann. Es bestehen Bedenken, dass sich dieser Zustand im Verlauf mehrerer Jahre zu einer Leberfibrose und schließlich zur Zirrhose weiterentwickeln könnte. Angesichts dessen, dass die Fettanreicherung in der Leber mit der Wirkung des Arzneimittels auf die LDL-Spiegel korreliert, wird dieser Effekt auf die Leber wahrscheinlich bei nahezu allen Patienten auftreten, bei denen das Arzneimittel eine bedeutende Wirkung ausübt.

Die Kernfrage ist, wie Patienten mit besonderem Risiko für dauerhafte Leberschäden erkannt werden können und ob sich eine persistierende Hepatotoxizität bei manchen Patienten, deren Transaminasen und erhöhter Fettanteil in der Leber nach Absetzen der Mipomersen-Behandlung nicht auf die Ausgangswerte zurückfallen, weiterentwickeln kann und für welche Patienten somit das Risiko der Entwicklung einer progressiven Lebererkrankung besteht. Obwohl sich eine solche Lebererkrankung erst nach einer langfristigen Behandlung entwickeln könnte und die Patienten folglich einen kardiovaskulären Nutzen gezogen haben könnten, kann sich eine Hepatotoxizität auch als Folge von Leberenzymanstiegen nach einer kurzfristigen Behandlung entwickeln, selbst wenn die Patienten die Behandlung frühzeitig absetzen. Diese Patienten hätten dann keinen kardiovaskulären Nutzen. Mipomersen ist ein Arzneimittel, das für eine

lebenslange Anwendung bestimmt ist, und deshalb sind weitere Langzeitdaten zur hepatischen Sicherheit bei HoFH-Patienten erforderlich, bevor eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt werden kann. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass solche Daten vom Antragsteller bislang nicht vorgelegt wurden.

Standpunkt des CHMP zu Grund 2:

Retrospektiv analysiertes kardiovaskuläres Risiko

Die zulassungsrelevanten Studien zu Mipomersen wurden im Hinblick auf das kardiovaskuläre Sicherheitsergebnis weder prospektiv geplant noch adjudiziert und deshalb lassen sich anhand der vorgelegten Daten nur begrenzt Schlussfolgerungen ziehen. Dies wurde vom CHMP als ein wesentlicher Mangel betrachtet und auch von der beratenden Expertengruppe kritisiert.

In der verabschiedeten Leitlinie über die klinische Untersuchung von Arzneimitteln in der Behandlung von Lipidstörungen (CPMP/EWP/3020/03/2004) wird hierzu erklärt, dass die Sicherheitsdatenbank von ausreichendem Umfang sein sollte, um jeglichen Verdacht auf eine nachteilige Auswirkung des neuen Arzneimittels auf die Mortalität begründet ausschließen zu können, und dass diese Anforderung im Fall von Arzneimitteln, die einer neuen Arzneimittelgruppe angehören, von besonderer Bedeutung ist. Darüber hinaus wird in der Leitlinie dargelegt, dass „ein „neues lipidmodifizierendes Mittel nur dann zulassungsfähig ist, wenn keine Hinweise auf eine nachteilige Auswirkung auf die Morbidität und Mortalität vorliegen. Andernfalls sind zusätzliche Studien zur Klärung der Auswirkung des Arzneimittels auf diese Parameter obligatorisch.“ Auf den Aspekt der prospektiven Planung bezüglich eines kardiovaskulären Sicherheitsergebnisses wird im neuen Leitlinienentwurf zur klinischen Untersuchung von Arzneimitteln in der Behandlung von Lipidstörungen (EMA/CHMP/718840/2012) sogar noch spezifischer eingegangen.

Der CHMP bestätigte, dass in einer kleinen Population wie der der HoFH-Patienten die Erstellung einer umfangreichen Datenbank zwar unwahrscheinlich ist, jedoch die Wichtigkeit einer Überwachung der kardiovaskulären Sicherheitsdaten, wie sie in dieser Leitlinie betont wird, nach wie vor zutreffend ist. Deshalb ist das Fehlen einer vordefinierten Adjudizierung von kardiovaskulären Ereignissen eindeutig ein Mangel und kann bei Feststellung eines deutlichen Unterschieds bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse trotz kleiner Datenbank ein Grund zur Besorgnis darstellen.

Numerisches Ungleichgewicht der kardiovaskulären Ereignisse

Ungeachtet der Tatsache, dass die Analysen der kardiovaskulären Ereignisse *post hoc* durchgeführt wurden, ist das in den zulassungsrelevanten Studien beobachtete Ungleichgewicht besorgniserregend. Dahingegen kann dieser Befund angesichts des Nichtauftretens von Ereignissen in den Placeboarmen der zulassungsrelevanten kombinierten Phase-III-Studien bei Patienten mit äußerst hohem kardiovaskulärem Risiko, der relativ kleinen Stichprobengröße und kurzen Studiendauer auch auf Zufall beruhen. Diese Annahme basiert auf der Überlegung, dass in einer Hochrisikopopulation auch in der Placebogruppe ein höherer Anteil an Ereignissen zu erwarten sein dürfte. Allerdings wurde eine jährliche Ereignisrate von 6 % für einen kombinierten Endpunkt aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und Herztod in einer vergleichbaren Population beschrieben (Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, The Lancet). Eine ähnliche oder sogar höhere Ereignisrate dürfte im

Hinblick auf MACE (einschließlich akuten Myokardinfarkts, Schlaganfalls bzw. zerebrovaskulären Insults, instabiler Angina, PCI und CABG) in einer wie in den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien untersuchten Patientengruppe (Patienten mit HoFH und schwerer HeFH) zu erwarten sein. Darüber hinaus wurde im Placeboarm der gepoolten Phase-II- und Phase-III-Studienpopulation, welche Patienten mit etwas niedrigerem kardiovaskulärem Risiko (im Vergleich zu dem sehr hohen Risiko bei den HoFH-Patienten) umfasste, eine höhere Anzahl von MACE festgestellt, was möglicherweise ein weiterer Hinweis darauf ist, dass das Nichtauftreten von MACE in den Placeboarmen der zulassungsrelevanten Studien, die insgesamt geringen Umfangs waren, ein Zufallsergebnis war. Allerdings darf die Relevanz des direkten Vergleichs zu Mipomersen innerhalb der 2 Studien nicht vernachlässigt werden.

Potenzieller Effekt der LDL-Senkung

Der Antragsteller argumentierte, dass in Anlehnung an Metaanalysen von Daten mehrerer Studien (Baigent, 2010, The Lancet) zu erwarten ist, dass das unter Mipomersen beobachtete Ausmaß der LDL-Senkung zu einer potenziellen Senkung des Risikos einer koronaren Herzerkrankung um mehr als 50 % führt. Der CHMP war der Auffassung, dass diese Annahme implizieren würde, dass der Nutzen der Mipomersen-Behandlung bei HoFH-Patienten gegenüber einer unbekanntem nachteiligen Auswirkung dieses neuen Präparats überwiegt. Obwohl man sich darin einig ist, dass die LDL-Senkung prädiktiv für eine langfristige Senkung des kardiovaskulären Risikos ist, ist das besagte Ausmaß der Senkung des KHK-Risikos von 50 % spekulativ. Es kann nicht als selbstverständlich vorausgesetzt werden, dass die vorgeschlagenen Extrapolationen anwendbar sind, d. h. dass die bei HoFH-Patienten beobachteten LDL-Senkungen, ausgehend von LDL-Spiegeln am oberen Ende der Skala, zu entsprechend großen Senkungen des kardiovaskulären Risikos führen, wie dies für breite hyperlipidämische mit Statinen behandelte Populationen unterschiedlichen Gesundheitszustands behauptet wird. Diese Auffassung wurde auch von den Experten unterstützt, die die Extrapolation als ausschließlich hypothetisch betrachteten.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Schätzungen aus einer kleinen Patientengruppe mit HoFH hervorgehen und dass, obwohl ein Behandlungseffekt in Bezug auf die LDL-Senkung nachgewiesen ist, die Größenordnung dieses Schätzwerts nach wie vor zu einer gewissen Veränderlichkeit tendiert. Abschließend sei erwähnt, dass die LDL-Senkung nur ein Mechanismus ist, der das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst, und es, wie oben erörtert, keine nachteiligen Auswirkungen geben dürfe, die solche Verbesserungen beeinträchtigen könnten.

Als Schlussfolgerung zu Grund 2 sei erwähnt, dass die vom Antragsteller vorgelegte Erörterung für die erneute Überprüfung von Kynamro im Hinblick auf die vorherige Bewertung der Mipomersen-Behandlung durch den CHMP und die kardiovaskulären Risiken keine neuen Erkenntnisse liefert. Die klinischen Studien wurden im Hinblick auf kardiovaskuläre Sicherheitsergebnisse weder prospektiv geplant noch adjudiziert, sodass aus den vorgelegten Daten nur begrenzte Schlussfolgerungen gezogen werden können. Obwohl nach wie vor eine erhebliche Unsicherheit besteht, deuten die Analysen insgesamt auf eine ungünstige Auswirkung der Mipomersen-Behandlung auf verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren hin. Der CHMP hob zudem hervor, dass sich die Experten nicht sicher waren, ob Mipomersen nicht eindeutig mit renalen oder kardiovaskulären Schäden verbunden ist, und gelangte zu dem Schluss, dass eine wie vom Antragsteller erwartete Senkung des 5-Jahres-KHK-Risikos um > 50 %

rein hypothetisch ist. Darüber hinaus hält der PRAC den Risikomanagementplan, obwohl die relevanten Risiken (abgesehen von der zulassungsüberschreitenden Anwendung) darin bezeichnet werden, für unzulänglich, um das kardiovaskuläre Risiko angemessen zu identifizieren. Eine nachteilige Auswirkung von Mipomersen auf das kardiovaskuläre Risiko wurde zwar nicht nachgewiesen, kann aber nicht ausgeschlossen werden, da die Daten zu begrenzt sind.

Standpunkt des CHMP zu Grund 3

Der CHMP befasste sich schwerpunktmäßig mit der angestrebten HoFH-Population und stellte fest, dass die Abbruchquote bei den HoFH-Patienten, die an der zulassungsrelevanten 6-monatigen DB-Studie CS5 teilgenommen hatten und einer Fortsetzung ihrer Teilnahme in der OL-Extensionsstudie CS6 (über 1 oder 2 Jahre, einschließlich der Zeit in der CS5-Studie) zustimmten, innerhalb der ersten 2 Jahre nahezu 60 % (23 von 38) betrug. Die Abbruchquote war bei den HoFH-Patienten und in der Gesamtpopulation der Studie OLE CS6 ähnlich (56 %). Innerhalb von (maximal) 2 Behandlungsjahren brachen nahezu 50 % (18/38) der HoFH-Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, hauptsächlich aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnlichen Symptomen und Anstiegen der Leberenzyme.

Die Abbruchrate muss, auch wenn sie, wie vom Antragsteller behauptet, „denen ähnelt, die in ähnlichen Langzeitstudien unter Statinen sowie anderen lipidsenkenden Behandlungen und weiteren zugelassenen, subkutan injizierbaren Behandlungen beobachtet wurden“ im Zusammenhang mit den nachgewiesenen Sicherheitsbedenken und der begrenzten Population betrachtet werden.

In Bezug auf das Kynamro-Programm zur Patientenunterstützung war der CHMP der Auffassung, dass dessen Nützlichkeit, Eignung und Anwendbarkeit in den unterschiedlichen EU-Ländern schwer vorauszusehen sind.

Im Hinblick auf Grund 3 schlussfolgerte der CHMP, dass die hohe Abbruchquote per se nicht als ausreichender Grund erachtet wird, um die Genehmigung einer wirksamen Behandlungsoption für eine Population mit äußerst hohem kardiovaskulärem Risiko zu versagen. Jedoch wird die zu einer niedrigen Therapieeinhaltung führende geringe Verträglichkeit auf Populationsebene eine nachteilige Auswirkung auf die Nützlichkeit einer Behandlung haben, die für eine langfristige bzw. lebenslange Anwendung bestimmt ist. Für den einzelnen Patienten könnte der ungünstigste Fall sein, dass der potenzielle Nutzen von Mipomersen im Hinblick auf eine verringerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht erzielt wird, weil eine Langzeitbehandlung nicht vertragen wird. Es ist jedoch möglich, dass der Patient durch eine progressive Lebererkrankung infolge einer Mipomersen-induzierten Steatohepatitis geschädigt wird. Der CHMP berücksichtigte zudem den Beitrag aus der Sitzung der beratenden Expertengruppe und stellte dabei fest, dass sich die Experten darin einig waren, dass die Verträglichkeit der Mipomersen-Behandlung schlecht war. Allerdings waren die Experten der Meinung, dass ein Programm zur eingeschränkten Verschreibung in speziellen Zentren, die den Patienten individuell unterstützen können, unter Umständen hilfreich wäre.

Im Rahmen seiner Diskussionen erörterte der CHMP die Frage, ob für Kynamro eine Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen für das beantragte eingeschränkte Anwendungsgebiet, wie dies vom Antragsteller im Rahmen der mündlichen Anhörung dargelegt wurde, in Erwägung gezogen werden

könnte. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass eine solche Art von Genehmigung im vorliegenden Fall nicht empfohlen werden konnte, da die Anforderungen aus Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 nicht erfüllt sind, und zwar insbesondere, weil der Antragsteller in der Lage wäre, umfassende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit unter normalen Anwendungsbedingungen für Kynamro vorzulegen.

Der CHMP erörterte auch, ob für das beantragte eingeschränkte Anwendungsgebiet eine Zulassung mit Auflagen in Erwägung gezogen werden könnte. Diese Möglichkeit wurde ebenfalls als nicht anwendbar erachtet, denn auch wenn dies im Sinne von Artikel 2 der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission möglich wäre, werden die in Artikel 4 dieser Verordnung festgelegten Anforderungen nicht erfüllt, insbesondere im Hinblick auf den Nachweis eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses für das Arzneimittel durch den Antragsteller und die Wahrscheinlichkeit, dass durch Auferlegung spezieller Pflichten umfassende klinische Daten vorgelegt werden. Eine solche Zulassung mit Auflagen konnte daher nicht empfohlen werden.

Auf der Grundlage der Bewertung der vom Antragsteller vorgelegten ausführlichen Begründung für eine Überprüfung, einschließlich der überarbeiteten Vorschläge zum Risikomanagement hinsichtlich der Überwachung von Lipiden in der Leber und Lebertoxizität sowie des überarbeiteten eingeschränkten Anwendungsgebiets, wie dies vom Antragsteller vorgeschlagen wurde, gelangte der CHMP insgesamt zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Kynamro weiterhin ungünstig ist.

Begründung für die Versagung

In Erwägung nachstehender Gründe:

Das langfristige Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mipomersen bleibt selbst bei Einschränkung der Anwendung auf Patienten mit HoFH unklar. Obwohl die Mehrheit der relevanten Risiken im Risikomanagementplan bezeichnet ist, wird das Risikomanagementsystem als ungeeignet erachtet. Zudem sind die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung für etliche wichtige Bereiche unzureichend. Die vorgeschlagenen Studien sind mangelhaft definiert und es ist fraglich, ob sie die besonders wichtigen Bedenken, wie etwa im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse oder Lebertoxizität, ausräumen können.

- (1) Unsicherheiten bestehen weiterhin im Hinblick auf die Auswirkungen von Mipomersen auf das langfristige kardiovaskuläre Ergebnis. Insbesondere ist das numerische Ungleichgewicht bei den kardiovaskulären Ereignissen insgesamt sowie den stationären Behandlungen aufgrund von schweren unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE) und kardiovaskulären Ereignissen besorgniserregend. Potenzielle negative Wirkungen, insbesondere Entzündungseffekte, Immun- und Nierentoxizität (Nachweis durch Proteinurie), auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren können die potenziell vorteilhafte Auswirkung auf das kardiovaskuläre Ergebnis infolge einer Senkung des LDL-C-Spiegels beeinträchtigen.
- (2) Es wurden keine schlüssigen Beweise vorgelegt, um die Annahme zu untermauern, dass eine Mipomersen-induzierte Leberverfettung, die mit dem Wirkmechanismus des Arzneimittels in Zusammenhang gebracht wird, einen gutartigen Verlauf hat. Es bestehen nach wie vor Bedenken im Hinblick auf die potenzielle Entwicklung der Fettlebererkrankung zu einer Steatohepatitis und

Fibrose, in deren Zusammenhang eine Überwachung der Patienten auf das Auftreten von entzündlichen und fibrotischen Veränderungen erforderlich ist, welche wiederholte Leberbiopsien umfasst. Darüber hinaus besteht bei Absetzen der Mipomersen-Behandlung das potenzielle Risiko einer nicht reversiblen Lebererkrankung.

- (3) Die nach 2-3 Jahren insgesamt hohe Abbruchquote unter Mipomersen, die selbst in der eingeschränkten HoFH-Population verzeichnet wurde, stellt nach wie vor ein Problem dar und führt folglich zu einer erheblichen Begrenzung der Zahl der Patienten, die einen potenziellen Nutzen aus der lipidsenkenden Wirkung dieses Arzneimittels ziehen würden. Angesichts dessen, dass die Behandlungsabbrüche überwiegend auf Unverträglichkeit beruhten, ist eine Verbesserung der Haltequoten in der klinischen Praxis unwahrscheinlich –

ist der CHMP der Ansicht, dass die Sicherheit und Wirksamkeit des oben erwähnten Arzneimittels nicht geeignet bzw. ausreichend nachgewiesen sind.

Der CHMP empfahl daher gemäß Artikel 12 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Kynamro.