

## **Παράρτημα**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη που παρουσιάστηκαν  
από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων**

## **Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την απόρριψη που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων**

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Kynamro**

- Ζητήματα ποιότητας

Η ποιότητα του προϊόντος κρίνεται αποδεκτή. Οι φυσικοχημικές και οι βιολογικές πτυχές που αφορούν την ομοιομορφία των κλινικών επιδόσεων του προϊόντος διερευνήθηκαν και ελέγχονται με ικανοποιητικό τρόπο. Κατά τον χρόνο έκδοσης της γνώμης δεν εκκρεμούσαν ζητήματα σχετικά με την ποιότητα της δραστικής ουσίας ή του φαρμακευτικού προϊόντος.

- Ζητήματα αποτελεσματικότητας

Η θεραπεία με μμπομερσένη, σε συνδυασμό με στατίνες, επιφέρει κατά το πρωτεύον χρονικό σημείο αποτελεσματικότητας στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, της τάξης του 24,7% και 35,9%, σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και σοβαρή ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία αντίστοιχα. Πρόκειται για μείωση της τάξης του 21% και 48% μετά τη χορήγηση μμπομερσένης διορθωμένης ως προς το εικονικό φάρμακο (στην ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και στην ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αντίστοιχα). Σε απόλυτους όρους, η μείωση αυτή αντιστοιχεί σε διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο μείωση της LDL-χοληστερόλης με μμπομερσένη στο πρωτεύον χρονικό σημείο αποτελεσματικότητας κατά -100 και -114 mg/dl σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να θεωρηθεί κλινικά σημαντικό. Στις ομάδες που έλαβαν μμπομερσένη στο πλαίσιο των βασικών δοκιμών, το 70% περίπου των ασθενών παρουσίασαν μείωση κατά τουλάχιστον 15% στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, από την έναρξη έως το πρωτεύον χρονικό σημείο αποτελεσματικότητας. Στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο, το αντίστοιχο ποσοστό ήταν περίπου 20%. Στατιστικά σημαντικές ποσοστιαίες μειώσεις με τη μμπομερσένη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκαν, από την έναρξη έως το πρωτεύον χρονικό σημείο αποτελεσματικότητας, και στα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β, συνολικής χοληστερόλης και μη HDL χοληστερόλης. Σύμφωνα, ωστόσο, με δεδομένα από τις βασικές μελέτες και τη μελέτη OLE CS6, τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας στα δύο έτη ενδέχεται να ανέρχονται σε έως και 50%-70% και οφείλονται κυρίως στη δυσανεξία στη θεραπεία με μμπομερσένη. Για τον λόγο αυτόν, μειώνεται σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν μακροπρόθεσμα από τη αντιλιπιδική δράση του φαρμάκου, γεγονός που εγείρει μείζονα προβληματισμό. Σε ό,τι αφορά την ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν στη θεραπεία ήταν μόλις 8% στα 3 έτη, με το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων να ανέρχεται σε 63%.

Πάντως, εξακολουθούν να υφίστανται αμφιβολίες σχετικά με την επίδραση της μμπομερσένης στη μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή έκβαση. Οι δυνητικές αρνητικές επιδράσεις στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αντισταθμίζουν, ενδεχομένως, τη δυνητικά θετική επίδραση που έχει στα καρδιαγγειακά συμβάματα η μείωση της LDL-χοληστερόλης.

- Ζητήματα ασφάλειας

Η βάση με τα δεδομένα για την ασφάλεια της μπιπομερσένης, τα οποία προέρχονται από το διεξαχθέν κλινικό πρόγραμμα, είναι περιορισμένη σε σχέση με τον αρχικό πληθυσμό-στόχο στον οποίο περιλαμβάνονται ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή έστω μόνο σοβαρές περιπτώσεις. Το γεγονός αυτό εγείρει σοβαρές ανησυχίες για την ασφάλεια αμφοτέρων των ομάδων ασθενών. Ανησυχίες για την ασφάλεια προκαλούν και τα δεδομένα που προέκυψαν σχετικά με μείζονα καρδιακά συμβάματα (MACE) στο πλαίσιο μελετών φάσης 3, ιδίως επειδή το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για την προστασία ασθενών που διατρέχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η μπιπομερσένη μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της LDL, αλλά η μακροχρόνια χρήση ενδέχεται να προκαλεί άλλες αλλαγές στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι οποίες αντισταθμίζουν, ενδεχομένως, τη θετική επίδραση.

Η μπιπομερσένη προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στο ήπαρ, ενώ δεν μπορούν να αποκλειστούν και άλλοι μηχανισμοί ηπατικής βλάβης πέραν της συσσώρευσης λίπους. Πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι η επίδραση στα επίπεδα χοληστερόλης σχετίζεται πιθανώς με στεάτωση, γεγονός που δημιουργεί μία ακόμα αμφιβολία σχετικά με τη δυνατότητα μακροχρόνιας συνέχισης της θεραπείας, ιδίως στους ασθενείς των οποίων η λιπιδική εικόνα ωφελείται περισσότερο. Δεν υπάρχει κάποια γνωστή οριακή τιμή στην οποία η ηπατική στεάτωση ή το κλάσμα λίπους στο ήπαρ προκαλεί φλεγμονή και προϊούσα ηπατική νόσο, γεγονός που δυσχεραίνει την παρακολούθηση της εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβαμάτων στο ήπαρ.

Ο αυξημένος αριθμός νεοπλασιών και καρκίνων εγείρει πρόσθετες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Η συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με μπιπομερσένη και της εμφάνισης νεοπλασιών –κυρίως λόγω της μικρής συχνότητας εμφάνισης, της μη συστηματικής αξιολόγησης κατά τη διάρκεια των μελετών και της σύντομης επέλευσης μετά την έναρξη της θεραπείας με μπιπομερσένη– δεν έχει αποδειχθεί, όμως εξακολουθούν να υφίστανται αμφιβολίες σχετικά με την κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών. Η μπιπομερσένη σχετίζεται επίσης με υψηλή συχνότητα εμφάνισης γριπώδους συνδρομής, επίδραση στους δείκτες φλεγμονής και μείωση του συστατικού του συμπληρώματος C3. Η μπιπομερσένη ενδέχεται να έχει ανοσογόνο δράση, ενώ σε ποσοστό 65% των ατόμων που έλαβαν το προϊόν ανιχνεύθηκαν αντισώματα. Επιπλέον, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος ήταν πιο έντονη σε ασθενείς με σχηματισμό αντισωμάτων. Ωστόσο, οι συνέπειες των εν λόγω ευρημάτων δεν είναι σαφείς.

Ως εκ τούτου, στις 13 Δεκεμβρίου 2012 η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου της μπιπομερσένης είναι αρνητική.

Σύμφωνα με τα επιστημονικά πορίσματα που διατύπωσε η CHMP στις 13 Δεκεμβρίου 2012, κρίθηκε ότι το Kynamro δεν μπορεί να εγκριθεί για τη θεραπεία της ακόλουθης ένδειξης:

*Το Kynamro είναι αναστολέας της σύνθεσης της απολιποπρωτεΐνης Β, ο οποίος ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία σε πολύ καλώς ανεκτή αντιλιπιδική φαρμακευτική αγωγή και διατροφή για τη μείωση της χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) σε ενήλικες ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία.*

Βάσει των ακόλουθων λόγων απόρριψης της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας:

Η μακροχρόνια σχέση οφέλους/κινδύνου της μπιπομερσένης παραμένει απροσδιόριστη, ακόμη και στην περίπτωση που η ένδειξη περιορίζεται σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

- Λόγος 1 της CHMP: Οι μακροχρόνιες συνέπειες της ηπατικής στεάτωσης που προκαλείται από τη μπιπομερσένη αποτελούν σημαντικό παράγοντα ανησυχίας και είναι δύσκολο να υποβληθούν σε παρακολούθηση στην κλινική πρακτική με μη επεμβατικές εξετάσεις.
- Λόγος 2 της CHMP: Εξακολουθούν να υφίστανται αμφιβολίες σχετικά με τις επιδράσεις της μπιπομερσένης στη μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή έκβαση. Ιδιαίτερη ανησυχία προκαλεί η αριθμητική ανακολουθία ως προς τα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα, τα μείζονα καρδιακά συμβάματα και τα περιστατικά νοσηλείας λόγω καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Η δυνητική επιβάρυνση –συγκεκριμένα η δημιουργία φλεγμονών, η ανοσοαντιδραστικότητα, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και η νεφρική τοξικότητα (όπως υποδεικνύεται από την πρωτεϊνουρία)- άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ενδέχεται να αντισταθμίζει τη δυνητική θετική επίδραση που έχει στην καρδιαγγειακή έκβαση η μείωση της LDL-χοληστερόλης.
- Λόγος 3 της CHMP: Το υψηλό συνολικό ποσοστό διακοπής της θεραπείας με μπιπομερσένη μετά από 2-3 χρόνια, ακόμη και στον πληθυσμό με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία στον οποίο έχει περιοριστεί η ένδειξη, εξακολουθεί να προκαλεί σημαντική ανησυχία, και για τον λόγο αυτό περιορίζεται κατά πολύ ο αριθμός των ασθενών που θα μπορούσαν δυνητικά να ωφεληθούν από την αντιλιπιδική δράση του φαρμάκου. Δεδομένου ότι η διακοπή της θεραπείας οφείλεται κυρίως στη δυσανεξία σε αυτή, είναι απίθανο ότι τα ποσοστά παραμονής στη θεραπεία θα βελτιωθούν εάν διευρυνθεί ο πληθυσμός-στόχος στο πλαίσιο της καθιερωμένης πρακτικής.

στις 31 Ιανουαρίου 2013, ο αιτών υπέβαλε τους αναλυτικούς λόγους για τους οποίους ζήτησε επανεξέταση της γνώμης με την οποία η CHMP εισηγήθηκε την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

*Περίληψη των λόγων επανεξέτασης που υπέβαλε ο αιτών:*

Ο αιτών ζήτησε επανεξέταση της γνώμης της CHMP για τη μπιπομερσένη, με σκοπό την επαναξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου στον πολύ σπάνιο πληθυσμό με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (το εκτιμώμενο μέγεθος του πληθυσμού στην Ευρωπαϊκή Ένωση ανέρχεται στους 500 ασθενείς) και με επείγουσες ακάλυπτες ιατρικές ανάγκες. Ο αιτών επεξεργάστηκε τις ανησυχίες της CHMP σχετικά με την ηπατική και την καρδιαγγειακή ασφάλεια, την ανεκτικότητα, την παραμονή των ασθενών στη μελέτη και τα μετεγκριτικά σχέδια διαχείρισης, με βάση τη σχέση οφέλους/κινδύνου για τον πληθυσμό με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, την οποία θεωρεί θετική.

Η αρχική ένδειξη που προτάθηκε στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τη μπιπομερσένη αφορούσε τόσο ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία όσο και ασθενείς με σοβαρή ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Κατόπιν συζητήσεων στη συνεδρίαση της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG) τον Σεπτέμβριο του 2012, ο αιτών περιόρισε την ένδειξη σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η διά βίου έκθεση των οποίων σε υπερβολικά υψηλά επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (LDL-C) ευθύνεται για

καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε νεαρή ηλικία. Τα οφέλη της οφειλόμενης στη μπιπομερσένη μείωσης της LDL χοληστερόλης στον εν λόγω πληθυσμό, ο οποίος διατρέχει μεγάλο κίνδυνο πρόωρου θανάτου, αναμένεται να είναι μεγάλα (πιθανώς υπερέχουν της μείωσης του κινδύνου στεφανιαίας νόσου κατά 50%, βάσει της μετα-ανάλυσης πολλαπλών κλινικών δοκιμών), σε αντίθεση με τους γνωστούς και υποθετικούς κινδύνους της θεραπείας με μπιπομερσένη.

Ο αιτών πρόβλεψε τα ακόλουθα επιχειρήματα:

- Η στατιστικά σημαντική μέση μείωση της LDL χοληστερόλης κατά περίπου 25% (απόλυτη αλλαγή  $-2,92$  mmol/L) σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία που λαμβάνουν ήδη τη μέγιστη ανεκτή αντιλιπιδική θεραπεία είναι μεγάλης σημασίας για αυτήν τη μικρή ομάδα ασθενών με επείγουσες ιατρικές ανάγκες που παραμένουν ακάλυπτες.
- Οι επιδράσεις της μπιπομερσένης στο ήπαρ (περιλαμβανομένης της αύξησης των ηπατικών τρανσαμινασών και του ηπατικού λίπους) ελαττώνονται ή σταθεροποιούνται στους περισσότερους ασθενείς για όσο διάστημα συνεχίζεται η θεραπεία. Οι ασθενείς τείνουν να επανέλθουν στην αρχική τους κατάσταση όταν διακόψουν τη θεραπεία. Ο αιτών υπέβαλε μια συνολική προσέγγιση για τη διαχείριση του κινδύνου των ηπατικών επιδράσεων, όπου περιλαμβάνεται η παρακολούθηση των τρανσαμινασών του ήπατος, η απεικόνιση του ήπατος για την αξιολόγηση του ηπατικού λίπους και η παρατήρηση κλινικών ενδείξεων/συμπτωμάτων πιθανών ηπατικών βλαβών.
- Επί του παρόντος δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν τελικά πορίσματα σχετικά με τις καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες που καταδεικνύονται στις κλινικές μελέτες, λόγω του μικρού αριθμού εξετασθέντων ασθενών, της εξάμηνης διάρκειας των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών και της εξάμηνης παρακολούθησης. Ωστόσο, από τα αποτελέσματα των μέχρι στιγμής αναλύσεων δεν προκύπτει κάποια διαφορά στο ποσοστό μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Πρόσθετα δεδομένα θα συλλεχθούν στο πλαίσιο των υπό εξέλιξη και των προτεινόμενων μελετών.
- Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας με μπιπομερσένη (λαμβανομένης υπόψη της διάρκειας θεραπείας στην οποία συγκατατέθηκε ο ασθενής) είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται με τις στατίνες, με άλλες αντιλιπιδικές θεραπείες και με άλλες εγκεκριμένες ενέσιμες θεραπείες για υποδόρια χορήγηση που μελετήθηκαν στο πλαίσιο παρόμοιων μακροχρόνιων μελετών, παρότι, λόγω έλλειψης εικονικού φαρμάκου-μάρτυρα στη μακροχρόνια μελέτη επέκτασης, το πραγματικό ποσοστό συμμόρφωσης προς τη θεραπεία στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης δεν είναι δυνατόν να αξιολογηθεί. Ως λύση, ο αιτών πρότεινε ένα πρόγραμμα υποστήριξης ασθενών (εκτεταμένο πρόγραμμα υποστήριξης της συμμόρφωσης προς τη θεραπεία). Μολονότι ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να διακόψουν τη θεραπεία, οι ασθενείς που τη συνεχίζουν μακροχρόνια αναμένεται να ωφεληθούν από σημαντική μείωση της LDL-χοληστερόλης.

Ο αιτών υπέβαλε μια επικαιροποιημένη εκδοχή της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ), καθώς και τη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS), φρονώντας ότι η μπιπομερσένη θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντική θεραπευτική επιλογή για την κάλυψη των σημαντικών ιατρικών αναγκών που παραμένουν ακάλυπτες στους ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

*Η CHMP έλαβε υπόψη τα ακόλουθα:*

Η CHMP αξιολόγησε όλους τους αναλυτικούς λόγους επανεξέτασης και την επιχειρηματολογία που υπέβαλε ο αιτών και έλαβε υπόψη τις απόψεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) (συνεδρίαση της PRAC στις 4-7 Φεβρουαρίου 2013) και της συμβουλευτικής ομάδας εμπειρογνομώνων που συγκλήθηκε στις 12 Μαρτίου 2013.

*Θέση της CHMP σχετικά με τον λόγο 1*

Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μιπομερσένη εμφάνισαν συχνά αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών (ALT, AST) και ηπατικών λιπών.

*Αύξηση ηπατικών ενζύμων*

Σε ό,τι αφορά τις αυξήσεις των ALT και AST, συνοψίζονται τα αποτελέσματα από τις συγκεντρωτικές μελέτες φάσης 3 (μιπομερσένη n=261, εικονικό φάρμακο n=129, περιλαμβανομένων ασθενών με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία). Στις συγκεντρωτικές μελέτες φάσης 3, τριάντα έξι ασθενείς (13,8%) που έλαβαν θεραπεία με μιπομερσένη παρουσίασαν αύξηση στις ALT και AST εντός των ορίων που προβλέπονται από τους κανόνες παρακολούθησης/ασφάλειας οι οποίοι καθορίζονται στο πρωτόκολλο για τους ηπατικούς χημικούς δείκτες. Σε 14 (5,4%) από τους εν λόγω ασθενείς, η χορήγηση μιπομερσένης διακόπηκε (οι κανόνες διακοπής της θεραπείας ήταν  $AST/ALT \geq 8 \times ULN$  σε μία μόνο μέτρηση,  $AST/ALT \geq 5 \times ULN$  για 7 ημέρες ή  $AST/ALT \geq 3 \times ULN$  και αυξημένη χολερυθρίνη). Από τους 22 ασθενείς στην ομάδα με επίπεδα  $ALT \geq 3 \times ULN$  η οποία έλαβε μιπομερσένη, οι 19 παρουσίασαν μείωση στα επίπεδα ALT κάτω από  $3 \times ULN$  για όσο διάστημα συνεχίστηκε η θεραπεία. Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης, οι ασθενείς παρουσίασαν αύξηση στην ALT (18%), αύξηση στην AST (16%), αύξηση στα ηπατικά ένζυμα (3%), μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (2%) και αύξηση στις τρανσαμινάσες (0,7%). Είκοσι δύο ασθενείς (15,6%) παρουσίασαν αύξηση στις ALT και AST εντός των ορίων που προβλέπονται από τους κανόνες παρακολούθησης/ασφάλειας οι οποίοι ορίζονται στο πρωτόκολλο για τους ηπατικούς χημικούς δείκτες. Σε 8 (5,7%) από τους εν λόγω ασθενείς, η χορήγηση μιπομερσένης διακόπηκε.

Ο αιτών ισχυρίζεται ότι στην πλειονότητα των ασθενών τα επίπεδα ALT και AST σταθεροποιούνται ή ακόμη και μειώνονται για όσο διάστημα συνεχίζεται η θεραπεία ή επανέρχονται στις αρχικές (σχεδόν) τιμές τους μετά τη διακοπή της θεραπείας με μιπομερσένη. Κάτι τέτοιο μπορεί να μην ισχύει για όλους τους ασθενείς, καθώς για τους ασθενείς με σταθερά αυξημένα επίπεδα ALT ή AST ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης παραμένει ασαφής. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι δυνατόν να διαπιστωθεί με σαφήνεια το κατά πόσον τα επίπεδα ALT ή AST των ασθενών έφτασαν σε ένα μέγιστο επίπεδο (μέγιστο όριο). Σε όλες τις μελέτες φάσης 3, οι ασθενείς αποκλείστηκαν λόγω «σοβαρής ηπατικής νόσου». Στην περίπτωση της βασικής μελέτης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (ISIS 301012-CS5), αποκλείστηκαν οι ασθενείς με καταγεγραμμένο ιστορικό ηπατικής νόσου, κίρρωσης του ήπατος ή ηπατικής στεάτωσης. Κριτήρια αποκλεισμού εφαρμόστηκαν και για τη διασφάλιση της επαρκούς ηπατικής λειτουργίας βάσει των εργαστηριακών τιμών ( $ALT, AST > 1,5 \times ULN$ ).

*Στεάτωση*

Η CHMP επεσήμανε ότι σε δύο μελέτες φάσης 3 (ISIS 301012-CS7 και ISIS 301012-CS12), το κλάσμα ηπατικού λίπους αξιολογήθηκε με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) στην έναρξη και την εβδομάδα 28 (ή κατά την πρόωρη διακοπή):

- παρατηρήθηκε διάμεση αύξηση του κλάσματος ηπατικού λίπους κατά 9,6% σε ασθενείς που έλαβαν μπιπομερσένη έναντι 0,02% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο,
- ποσοστό 61,8% (63/102) των ασθενών που έλαβαν μπιπομερσένη και υποβλήθηκαν σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού παρουσίασαν αύξηση στο ηπατικό λίπος  $\geq 5\%$  σε σχέση με τις αρχικές τιμές.

Στη μελέτη OLE, ο αριθμός των ασθενών για τους οποίους διατίθενται δεδομένα στην έναρξη της μελέτης, την εβδομάδα 26, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 72 είναι πολύ μικρός για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τις μακροχρόνιες επιδράσεις της θεραπείας με μπιπομερσένη στη συσσώρευση ηπατικού λίπους. Αν και στη βασική μελέτη σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (ISIS 301012-CS5) δεν πραγματοποιήθηκαν συστηματικές μετρήσεις του ηπατικού λίπους μετά την έναρξη, στη μελέτη CS5 υπήρξαν, σύμφωνα με τον αιτούντα, 11 ασθενείς των οποίων το ηπατικό λίπος αξιολογήθηκε τόσο κατά την έναρξη όσο και στον 12ο μήνα θεραπείας με μπιπομερσένη ή αργότερα.

Η μεγαλύτερη αύξηση ηπατικού λίπους συσχετίστηκε με την αυξημένη ποσοστιαία μείωση της απολιποπρωτεΐνης Β, γεγονός που προσιδιάζει στον μηχανισμό δράσης της μπιπομερσένης και υποδεικνύει την ύπαρξη άμεσης σχέσης μεταξύ του βαθμού αντιλιπιδικής δράσης της μπιπομερσένης και του βαθμού στεάτωσης, η οποία εξακολουθεί να αποτελεί, σύμφωνα με τη CHMP, παράγοντα ανησυχίας που δεν έχει ακόμη αντιμετωπιστεί με τα κατάλληλα μέτρα.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (π.χ. όπως συνοψίζεται στην κατευθυντήρια γραμμή AWMF για την ιστοπαθολογία της μη αλκοολικής και της αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, Γερμανική Εταιρεία Παθολογίας, 2009), η φυσική πορεία της ηπατικής στεάτωσης/μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) σε μεμονωμένους ασθενείς δεν είναι προβλέψιμη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η στεάτωση ενδέχεται να εξελιχθεί σε στεατοηπατίτιδα/μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σε περίπου 10-20% των περιπτώσεων, εκ των οποίων λιγότερες από 5% θα εξελιχθούν τελικά σε κίρρωση. Δεδομένου ότι στο πλαίσιο του προγράμματος μελέτης της μπιπομερσένης δεν διενεργήθηκε σε τακτική βάση βιοψία ήπατος, δεν είναι σαφές εάν είναι μικρό ή μεγάλο το ποσοστό των ασθενών με στεάτωση προκαλούμενη από τη μπιπομερσένη οι οποίοι εμφάνισαν παράλληλα φλεγμονώδεις αλλαγές και ίνωση, δηλαδή δεν είναι σαφές κατά πόσον είναι πιθανό να εμφανίσουν οι ασθενείς στεατοηπατίτιδα η οποία ενδέχεται να μην είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Συνεπώς, η CHMP απεφάνθη ότι, όσον αφορά την ηπατοτοξικότητα της μπιπομερσένης, ο αιτών δεν παρουσίασε καμία καινούρια πτυχή, πέραν αυτών που αξιολογήθηκαν ήδη στο πλαίσιο της αρχικής διαδικασίας, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαφορετικά πορίσματα. Η θεραπεία με μπιπομερσένη μπορεί να προκαλέσει αύξηση στα ηπατικά ένζυμα και ηπατική στεάτωση και, κατ' επέκταση, στεατοηπατίτιδα. Η ανησυχία ότι η στεατοηπατίτιδα θα μπορούσε να εξελιχθεί σε ηπατική ίνωση και εν τέλει σε κίρρωση, με την πάροδο αρκετών ετών, εξακολουθεί να υφίσταται. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η συσσώρευση ηπατικού λίπους επιδρά στην LDL, η ηπατική αυτή επίδραση είναι πιθανό να εμφανιστεί σε όλους σχεδόν τους ασθενείς στους οποίους το φάρμακο επενεργεί δραστικά.

Τίθεται, λοιπόν, το κρίσιμης σημασίας ερώτημα του πώς θα προσδιοριστούν οι ασθενείς που διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο μακροπρόθεσμης ηπατικής βλάβης και του κατά πόσον μπορεί να εξελιχθεί η εμμένουσα ηπατοτοξικότητα σε ορισμένους ασθενείς των οποίων οι τρανσαμινάσες και το κλάσμα ηπατικού λίπους δεν επανέρχονται στις αρχικές τους τιμές μετά τη διακοπή της θεραπείας με μπιπομερσένη και οι οποίοι διατρέχουν, συνεπώς, κίνδυνο εμφάνισης προϊούσας ηπατικής νόσου. Παρότι ηπατική νόσος αυτής της μορφής θα μπορούσε να εμφανιστεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία και, κατά συνέπεια, οι ασθενείς θα μπορούσαν να είχαν αποκομίσει καρδιαγγειακό όφελος, η ηπατοτοξικότητα θα μπορούσε να προκύψει και ως επακόλουθο της αύξησης των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων μετά από βραχυχρόνια θεραπεία, ακόμα και εάν οι ασθενείς διέκοπταν έγκαιρα τη θεραπεία. Όμως οι ασθενείς αυτοί δεν θα αποκόμιζαν κανένα καρδιαγγειακό όφελος. Η μπιπομερσένη είναι φάρμακο που προορίζεται για διά βίου χορήγηση. Συνεπώς, πριν από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας είναι σημαντικό να υποβληθούν περαιτέρω μακροχρόνια δεδομένα για την ηπατική ασφάλεια σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η CHMP απεφάνθη ότι στη συγκεκριμένη φάση ο αιτών δεν υπέβαλε τέτοιου είδους δεδομένα.

*Γνώμη της CHMP σχετικά με τον λόγο 2:*

*Αναδρομική ανάλυση του καρδιαγγειακού κινδύνου*

Οι βασικές μελέτες για τη μπιπομερσένη δεν είναι σχεδιασμένες ως προοπτικές μελέτες, ούτε είναι επικυρωμένες ως προς τα αποτελέσματα για την καρδιαγγειακή ασφάλεια, τα δε πορίσματα που μπορούν να εξαχθούν από τα υποβληθέντα δεδομένα είναι περιορισμένα. Το γεγονός αυτό θεωρήθηκε από τη CHMP σημαντικό μειονέκτημα, ενώ παράλληλα αποτέλεσε αντικείμενο αρνητικού σχολιασμού από τη συμβουλευτική ομάδα εμπειρογνομόνων.

Η εκδοθείσα κατευθυντήρια γραμμή για την κλινική μελέτη φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία λιπιδικών διαταραχών (CPMP/EWP/3020/03/2004) αναφέρει επί του θέματος ότι η βάση δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια πρέπει να είναι αρκετά μεγάλη ώστε να αποκλείεται εύλογα οποιαδήποτε υπόνοια επιβαρυντικής επίδρασης του νέου φαρμάκου στη θνησιμότητα, και ότι η απαίτηση αυτή αποκτά ιδιαίτερη σημασία σε περιπτώσεις φαρμάκων που ανήκουν σε νέα θεραπευτική κατηγορία. Επιπλέον, η κατευθυντήρια γραμμή τονίζει ότι «οι νέοι τροποποιητικοί παράγοντες των λιπιδίων εγκρίνονται μόνο εάν δεν υπάρχει καμία υπόνοια επιβάρυνσης της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Σε διαφορετική περίπτωση, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες για τη διευκρίνιση της επίδρασης του φαρμάκου σε αυτές τις παραμέτρους». Το ζήτημα του προοπτικού σχεδιασμού για τα αποτελέσματα ως προς την καρδιαγγειακή ασφάλεια αποτελεί αντικείμενο ακόμη πιο αναλυτικής επεξεργασίας στο πρόσφατο σχέδιο κατευθυντήριας γραμμής για την κλινική μελέτη φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία λιπιδικών διαταραχών (EMA/CHMP/718840/2012).

Η CHMP αναγνωρίζει ότι σε έναν μικρό πληθυσμό ασθενών, όπως οι ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, δεν είναι πιθανή η δημιουργία μιας μεγάλης βάσης δεδομένων. Παρόλα αυτά, η παρακολούθηση των δεδομένων καρδιαγγειακής ασφάλειας, όπως τονίζεται στην εν λόγω κατευθυντήρια γραμμή, εξακολουθεί να θεωρείται σημαντική. Συνεπώς, η παράλειψη εκ των προτέρων ορισμού των καρδιαγγειακών συμβαμάτων αποτελεί σαφές μειονέκτημα και η περίπτωση έντονης διαφοράς στα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελεί λόγο ανησυχίας παρά το μικρό μέγεθος της βάσης δεδομένων.

*Αριθμητική ανακολουθία ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάματα*



Παρά το γεγονός ότι οι αναλύσεις των καρδιαγγειακών συμβαμάτων διενεργήθηκαν *εκ των υστέρων*, η ανακολουθία που παρατηρείται στις βασικές δοκιμές είναι ανησυχητική. Εξάλλου, δεδομένης της απουσίας συμβαμάτων στο σκέλος εικονικού φαρμάκου των συνδυασμένων βασικών μελετών φάσης 3 σε ασθενείς που διατρέχουν πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, του σχετικά μικρού μεγέθους δείγματος και της βραχείας διάρκειας της μελέτης, το εύρημα αυτό ενδέχεται να είναι τυχαίο. Η υπόθεση αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι, σε έναν πληθυσμό υψηλού κινδύνου, τα ποσοστά συμβαμάτων θα μπορούσαν να είναι υψηλότερα ακόμη και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Πράγματι, σε έναν συγκρίσιμο πληθυσμό περιγράφεται για το σύνθετο τελικό σημείο του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και του καρδιακού θανάτου ετήσιο ποσοστό συμβαμάτων της τάξης του 6% (Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet). Παρόμοιο ή ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό συμβαμάτων αναμένεται ενδεχομένως για μείζονα καρδιακά συμβάματα (όπου περιλαμβάνεται μεταξύ άλλων οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο, ασταθής στηθάγχη, διαδερμική στεφανιαία επέμβαση (PCI) και χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα) σε πληθυσμό ασθενών όπως αυτοί που μετείχαν στις βασικές μελέτες φάσης 3 (ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και σοβαρή ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία). Επιπλέον, στον πληθυσμό του σκέλους του εικονικού φαρμάκου της συγκεντρωτικής δοκιμής φάσης 2 και 3, όπου περιλαμβάνονται ασθενείς με σχετικά χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο (σε σύγκριση με τον πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία), παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων, γεγονός που υποδηλώνει δυνητικά και πάλι ότι η απουσία μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων στα σκέλη εικονικού φαρμάκου των βασικών μελετών μικρού συνολικού μεγέθους ενδέχεται να είναι τυχαίο εύρημα. Παρόλα αυτά, η σημασία της άμεσης σύγκρισης με τη μπιπομερσένη στο πλαίσιο των δύο δοκιμών δεν πρέπει να παραβλεφθεί.

#### *Δυνητική επίδραση στη μείωση της LDL*

Ο αιτών ισχυρίζεται ότι η μείωση της LDL που παρατηρείται με τη χορήγηση θεραπείας με μπιπομερσένη αναμένεται να προκαλέσει δυνητική μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε ποσοστό άνω του 50%, σύμφωνα με μετα-αναλύσεις δεδομένων από πολλαπλές μελέτες (Baigent, 2010, the Lancet). Η CHMP εξέφρασε την άποψη ότι αυτή η υπόθεση υποδηλώνει ότι τα οφέλη της θεραπείας με μπιπομερσένη για τους ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία υπερτερούν μιας άγνωστης επιβλαβούς επίδρασης της νέας αυτής ουσίας. Όμως, αν και είναι αποδεκτό ότι η μείωση της LDL συνεπάγεται μακροπρόθεσμα μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ο ισχυρισμός περί μείωσης του κινδύνου στεφανιαίας νόσου της τάξης του 50% είναι προϊόν εικασίας. Δεν εξυπακούεται ότι είναι έγκυρες οι προτεινόμενες παρεκτάσεις, δηλαδή ότι η διαπιστωθείσα μείωση της LDL σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, με αφετηρία τα επίπεδα LDL στο ανώτατο όριο της κλίμακας, συνεπάγεται εξίσου μεγάλη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως έχει αναφερθεί ότι συμβαίνει στους ευρύτερους πληθυσμούς υπερλιπιδαιμικών ατόμων υπό θεραπεία με στατίνες, η κατάσταση της υγείας των οποίων ποικίλλει. Η άποψη αυτή υποστηρίχθηκε επίσης από τους εμπειρογνώμονες, οι οποίοι έκριναν ότι η παρέκταση είναι αποκλειστικά και μόνο υποθετική.

Επιπλέον, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι εκτιμήσεις προκύπτουν από μικρό πληθυσμό ασθενών με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και, παρ' όλο που η επίδραση της

θεραπείας στη μείωση της LDL είναι αποδεδειγμένη, το εύρος της εν λόγω εκτίμησης εξακολουθεί να υπόκειται σε μεταβολές. Τέλος, η μείωση της LDL αποτελεί έναν μόνο εκ των μηχανισμών που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, δεν πρέπει να υπάρχει καμία επιβλαβής επίδραση η οποία μπορεί να αντισταθμίσει τέτοιου είδους βελτιώσεις.

Συμπερασματικά, σε ό,τι αφορά τον λόγο 2, τα επιχειρήματα του αιτούντος για την επανεξέταση του Kynamro δεν παρέχουν νέα διευκρινιστικά στοιχεία για την προηγούμενη αξιολόγηση της CHMP σχετικά με τη θεραπεία με μιομερσένη και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι κλινικές μελέτες δεν έχουν σχεδιαστεί προοπτικά ούτε είναι επικυρωμένες σε ό,τι αφορά τα αποτελέσματα ως προς την καρδιαγγειακή ασφάλεια, συνεπώς από τα υποβληθέντα δεδομένα μπορούν να εξαχθούν περιορισμένα, μόνο, συμπεράσματα. Παρότι εξακολουθούν να υφίστανται σημαντικές ανησυχίες, οι αναλύσεις υποδεικνύουν σε γενικές γραμμές αρνητική επίδραση της θεραπείας με μιομερσένη σε αρκετούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η CHMP επεσήμανε επίσης ότι οι εμπειρογνώμονες δεν πείστηκαν ότι η μιομερσένη δεν συνδέεται σε καμία περίπτωση με νεφρικές και καρδιαγγειακές βλάβες, και απεφάνθη ότι η μείωση >50% του κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε διάστημα 5 ετών, σύμφωνα με όσα υποστηρίζει ο αιτών για τη θεραπεία με μιομερσένη, είναι άκρως υποθετική. Επιπλέον, αν και οι συναφείς κίνδυνοι (εκτός από τη μη προβλεπόμενη χρήση) προσδιορίζονται στο ΣΔΚ, η PRAC κρίνει ότι το ΣΔΚ είναι ανεπαρκές σε ό,τι αφορά τον επαρκή προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η επιβλαβής επίδραση της μιομερσένης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν έχει καταδειχθεί, ωστόσο, λόγω των υπερβολικά περιορισμένων δεδομένων, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

#### *Γνώμη της CHMP σχετικά με τον λόγο 3*

Σε ό,τι αφορά ειδικά τον πληθυσμό-στόχο με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η CHMP επεσήμανε ότι το ποσοστό διακοπής της θεραπείας στους ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία που μετείχαν στη διάρκεια 6 μηνών βασική διπλή τυφλή δοκιμή CS5 και συμφώνησαν να μετάσχουν και στη μελέτη επέκτασης OLE CS6 (για ένα ή δύο έτη, περιλαμβανομένης της διάρκειας συμμετοχής στη δοκιμή CS5), ήταν περίπου 60% (23/38) κατά τα δύο πρώτα έτη. Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ήταν παρόμοιο στους ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης OLE CS6 (56%). Εντός 2 (το πολύ) ετών θεραπείας, ποσοστό περίπου 50% (18/38) των εν λόγω ασθενών με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες συνίσταντο ως επί το πλείστον σε αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, σε γριπώδη συνδρομή και σε αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Το ποσοστό διακοπής της θεραπείας –ακόμη και εάν είναι «παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται με τις στατίνες και με άλλες αντιλιπιδικές θεραπείες, καθώς και με άλλες εγκεκριμένες ενέσιμες θεραπείες για υποδόρια χορήγηση οι οποίες διερευνήθηκαν σε παρόμοιες μακροχρόνιες μελέτες», όπως υποστηρίζει ο αιτών– πρέπει να εξεταστεί στο πλαίσιο των διαπιστωθεισών ανησυχιών για την ασφάλεια και του περιορισμένου υπό μελέτη πληθυσμού.

Σε ό,τι αφορά το πρόγραμμα υποστήριξης ασθενών που λαμβάνουν Kynamro, η CHMP έκρινε ότι η χρησιμότητά του, η καταλληλότητα και η εφαρμογή του σε διαφορετικές χώρες της ΕΕ είναι δύσκολο να προβλεφθούν.

Σε ό,τι αφορά τον λόγο 3, η CHMP απεφάνθη ότι το υψηλό ποσοστό διακοπής της θεραπείας δεν αποτελεί από μόνο του βάσιμο λόγο απόρριψης μιας αποτελεσματικής

θεραπευτικής επιλογής σε πληθυσμό που διατρέχει πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά ότι, σε επίπεδο πληθυσμού, η μικρή ανεκτικότητα και η συνεπακόλουθη περιορισμένη συμμόρφωση προς τη θεραπεία θα έχουν αρνητικό αντίκτυπο στη χρησιμότητα μιας θεραπείας που προορίζεται για μακροχρόνια/διά βίου χρήση. Σε επίπεδο ασθενούς, το χειρίστο δυνατό σενάριο είναι να στερηθεί ο ασθενής, λόγω δυσανεξίας στη μακροχρόνια θεραπεία, το δυνητικό όφελος της μίπομερσένης ως προς τη μειωμένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα/θνησιμότητα, και να υποστεί βλάβη λόγω προϊούσας ηπατικής νόσου η οποία οφείλεται σε στεατοηπατίτιδα προκαλούμενη από τη μίπομερσένη. Επιπλέον, η CHMP έλαβε υπόψη τα σχόλια που διατυπώθηκαν κατά τη συνεδρίαση της ομάδας εμπειρογνομόνων και επεσήμανε ότι οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ότι η ανεκτικότητα της θεραπείας με μίπομερσένη ήταν μικρή. Ωστόσο, οι εμπειρογνώμονες έκριναν ότι θα μπορούσε ίσως να είναι χρήσιμο κάποιο πρόγραμμα περιορισμένης συνταγογράφησης σε ειδικά κέντρα ικανά να παρέχουν υποστήριξη σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Αντικείμενο των συζητήσεων στους κόλπους της CHMP αποτέλεσε το κατά πόσον μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στο Kynamro με τη διαδικασία εξαιρετικών περιστάσεων για την περιορισμένη προτεινόμενη ένδειξη, όπως αυτή παρουσιάστηκε από τον αιτούντα κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν μπορούσε να εισηγηθεί τη χορήγηση μιας τέτοιας άδειας κυκλοφορίας, επειδή δεν ικανοποιούνταν οι απαιτήσεις του άρθρου 14 παράγραφος 8 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, καθώς τα λεπτομερή δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια που θα μπορούσε να υποβάλει ο αιτών αφορούν τις κανονικές συνθήκες χρήσης του Kynamro.

Η CHMP συζήτησε επίσης το ενδεχόμενο χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για την αιτούμενη περιορισμένη ένδειξη υπό όρους. Ούτε και αυτή η προσέγγιση κρίθηκε εφαρμόσιμη επειδή, αν και δεν αντιβαίνει στο άρθρο 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 της Επιτροπής, αδυνατεί να ικανοποιήσει τις απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 4 του εν λόγω κανονισμού, ιδίως σε ό,τι αφορά την υποχρέωση του αιτούντος να αποδείξει τη θετική σχέση οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος και την πιθανότητα υποβολής διεξοδικών κλινικών δεδομένων στο πλαίσιο συγκεκριμένων υποχρεώσεων. Συνεπώς, η επιτροπή δεν μπόρεσε να εισηγηθεί τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους.

Συνολικά, βάσει της αξιολόγησης των λεπτομερών λόγων επανεξέτασης που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα, περιλαμβανομένων των αναθεωρημένων προτάσεων διαχείρισης κινδύνου για την παρακολούθηση των ηπατικών λιπιδίων και της ηπατικής τοξικότητας, και της αναθεωρημένης περιορισμένης ένδειξης, όπως υποβλήθηκε από τον αιτούντα, η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Kynamro παραμένει αρνητική.

### **Λόγοι για την απόρριψη**

Εκτιμώντας ότι,

Η μακροχρόνια σχέση οφέλους/κινδύνου της μίπομερσένης παραμένει ασαφής, ακόμη και μετά τον περιορισμό της ένδειξης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Παρότι οι περισσότεροι από τους συναφείς κινδύνους προσδιορίζονται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, το σύστημα διαχείρισης κινδύνου κρίνεται ανεπαρκές και τα προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου παρουσιάζουν ελλείψεις σε αρκετούς σημαντικούς τομείς. Λόγω του ανεπαρκούς

σχεδιασμού των προτεινόμενων μελετών τίθεται εν αμφιβόλω η ικανότητά τους να διευθετήσουν συγκεκριμένες ανησυχίες, όπως τα καρδιαγγειακά συμβάματα και η ηπατική τοξικότητα.

1. Οι αμφιβολίες σχετικά με την επίδραση της μπιομερσένης στη μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή έκβαση εξακολουθούν να υφίστανται. Ειδικότερα, ανησυχία προκαλεί η αριθμητική ανακολουθία στα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάματα, στα μείζονα καρδιακά συμβάματα και στα περιστατικά νοσηλείας λόγω καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Η δυνητική επιβάρυνση -συγκεκριμένα η δημιουργία φλεγμονών, η ανοσοτοξικότητα, η νεφρική τοξικότητα (όπως υποδεικνύεται από την πρωτεϊνουρία)- άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ενδέχεται να αντισταθμίζει τη δυνητική θετική επίδραση που έχει στην καρδιαγγειακή έκβαση η μείωση της LDL-χοληστερόλης.
2. Δεν υποβλήθηκαν αδιαμφισβήτητες αποδείξεις προς στήριξη της υπόθεσης ότι η προκαλούμενη από τη μπιομερσένη ηπατική στεάτωση, η οποία σχετίζεται με το μηχανισμό δράσης της μπιομερσένης, έχει αίσια έκβαση. Εξακολουθούν να υφίστανται ανησυχίες σχετικά με τη δυνητική εξέλιξη της λιπώδους νόσου του ήπατος σε στεατοηπατίτιδα και ίνωση, η παρακολούθηση των οποίων σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης φλεγμονωδών και ινωτικών αλλαγών περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενη ηπατική βιοψία. Επιπλέον, υπάρχει δυνητικός κίνδυνος μη αναστρεψιμότητας της ηπατικής νόσου ακόμη και εάν διακοπεί η θεραπεία με μπιομερσένη.
3. Το υψηλό συνολικό ποσοστό διακοπής της θεραπείας με μπιομερσένη μετά από 2-3 χρόνια, ακόμη και στον πληθυσμό με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία στον οποίο έχει περιοριστεί η ένδειξη, παραμένει ανησυχητικό, και για τον λόγο αυτό περιορίζεται κατά πολύ ο αριθμός των ασθενών που θα μπορούσαν δυνητικά να ωφεληθούν από την αντιλιπιδική δράση του φαρμάκου. Δεδομένου ότι η διακοπή της θεραπείας οφείλεται κυρίως στη δυσανεξία σε αυτή, είναι απίθανο ότι τα ποσοστά παραμονής στη θεραπεία θα βελτιωθούν στο πλαίσιο της κλινικής πρακτικής.

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ως άνω φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχουν καταδειχθεί δεόντως ούτε έχουν αποδειχθεί επαρκώς.

Συνεπώς, δυνάμει του άρθρου 12 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η CHMP εισηγήθηκε την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Kynamro.