

Anexo

**Conclusiones científicas y motivos de la denegación presentados por la
Agencia Europea de Medicamentos**

Conclusiones científicas y motivos de la denegación presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Resumen general de la evaluación científica de Kynamro

- Aspectos relacionados con la calidad

Se considera que la calidad de este producto es aceptable. Se han investigado los aspectos fisicoquímicos y biológicos del rendimiento clínico uniforme del producto y se controlan de forma satisfactoria. En el momento del dictamen no había ninguna cuestión pendiente relativa a la calidad del principio activo o del medicamento.

- Aspectos relacionados con la eficacia

El tratamiento con mipomersen consigue una disminución estadísticamente significativa del 24,7 % y 35,9 % de los niveles de C-LDL en el punto temporal de eficacia primaria (PET) frente al valor basal en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) e hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) como complemento a las estatinas, respectivamente. Esto corresponde a una reducción de un 21 % y un 48 % con mipomersen cuando se corrige para placebo (para HFHo e HFHe, respectivamente). En términos absolutos, corresponde a una reducción corregida para placebo con mipomersen de -100 y -114 mg/dl de C-LDL en el PET frente al valor basal, que se puede considerar de relevancia clínica. En aproximadamente el 70 % de los pacientes de los grupos tratados con mipomersen en los ensayos fundamentales se observó una disminución de al menos el 15 % en los niveles de C-LDL desde el valor basal al PET frente a aproximadamente el 20 % de los pacientes de los grupos tratados con placebo. También se observaron reducciones porcentuales estadísticamente significativas con mipomersen frente al placebo para apo B, TC, y colesterol no HDL desde el valor basal al PET. No obstante, según los datos de los estudios fundamentales y del estudio OLE CS6, las tasas de abandono pueden ser de hasta el 50-70 % a dos años principalmente a causa de intolerancia al tratamiento con mipomersen, lo que disminuye significativamente el índice de pacientes que pueden beneficiarse del efecto hipolipemiante del fármaco a largo plazo, lo que se considera un problema importante. En la HFHo, la tasa de permanencia fue solo del 8 % a los 3 años y el 63 % abandonó debido a acontecimientos adversos.

Siguen existiendo incertidumbres sobre los efectos de mipomersen sobre los resultados cardiovasculares a largo plazo. Los posibles efectos negativos sobre los factores de riesgo cardiovascular pueden contrarrestar el posible efecto beneficioso sobre el resultado CV por la reducción de los niveles de C-LDL.

- Aspectos relacionados con la seguridad

La base de datos de seguridad de mipomersen del programa de estudios clínicos realizado es reducida, considerando la población diana original que pretende incluir a los pacientes con HFHe, aunque se limite a los casos graves, lo que plantea graves reservas de seguridad para ambos grupos de pacientes. Para un medicamento destinado a proteger a los pacientes de riesgo CV alto, los datos sobre Acontecimientos Adversos Cardíacos Graves (AACG) durante los estudios de fase 3 plantean una reserva sobre la seguridad. Mipomersen reduce los niveles de LDL de

forma relevante, pero el uso a largo plazo podría inducir otros cambios en los factores de riesgo CV que podrían contrarrestar dicho efecto.

Mipomersen provoca efectos adversos sobre el hígado y no se pueden descartar otros mecanismos de daños hepáticos, además de la acumulación de grasa. Cabe destacar que la esteatosis se correlaciona plausiblemente con el efecto sobre los niveles de colesterol, lo que supone otra duda sobre la sostenibilidad a largo plazo de este tratamiento, en concreto para los pacientes en los que el efecto beneficioso sobre el perfil lipídico es más marcado. No se conoce el umbral a partir del que la esteatosis hepática o la fracción grasa hepática producen inflamación y hepatopatía progresiva, lo que dificulta la vigilancia del inicio de acontecimientos adversos relacionados con el hígado.

La aparición de un número mayor de neoplasias y cánceres plantea otra reserva de seguridad. No se ha demostrado la existencia de una relación entre el tratamiento con mipomersen y la aparición de neoplasias, principalmente debido a la baja tasa de incidencias, la falta de evaluación sistemática durante los estudios y el corto plazo de tiempo tras el inicio del tratamiento con mipomersen, pero todavía existen incertidumbres sobre la relevancia clínica de estos hallazgos. Mipomersen también se asocia a una incidencia elevada de síntomas pseudogripales, efecto sobre los marcadores inflamatorios y disminución del nivel del componente C3 del complemento. Mipomersen puede ser inmunogénico y se detectaron anticuerpos en el 65 % de los pacientes tratados con el medicamento. Además, la activación del complemento fue más pronunciada en pacientes con formación de anticuerpos. No obstante, las consecuencias de estos hallazgos no están claras.

Por tanto, el 13 de diciembre de 2012, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de mipomersen es negativa.

Tras las conclusiones científicas del CHMP adoptadas el 13 de diciembre de 2012 se deduce que no se podía autorizar Kynamro para el tratamiento de

Kynamro es un inhibidor de la síntesis de apolipoproteína B (apo B) indicado como tratamiento complementario de los medicamentos hipolipemiantes a la dosis máxima tolerada y de la dieta para reducir el colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad (C-LDL) en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo).

Basándose en los siguientes motivos para la denegación de la Autorización de Comercialización:

Todavía no se ha determinado la relación riesgo/beneficio a largo plazo de mipomersen, aunque la indicación esté restringida a pacientes con HFHo.

- Motivo 1 del CHMP: las consecuencias a largo plazo de esteatosis hepática inducida por mipomersen suponen una importante reserva y son difíciles de vigilar en la práctica clínica mediante pruebas no invasivas;
- Motivo 2 del CHMP: siguen existiendo incertidumbres sobre los efectos de mipomersen sobre el resultado cardiovascular a largo plazo. En concreto, el desequilibrio numérico de los acontecimientos CV globales, los AACG y las hospitalizaciones por CV es motivo de reserva. Los posibles efectos negativos, en concreto los efectos inflamatorios, la reactividad inmunológica, el aumento de la tensión arterial y la toxicidad renal (como muestra la proteinuria) sobre otros

factores de riesgo cardiovascular pueden contrarrestar el posible efecto beneficioso sobre el resultado CV debido a la reducción de los niveles de C-LDL;

- Motivo 3 del CHMP: la elevada tasa de abandonos global con mipomersen tras 2-3 años, incluso en la población con HFHo restringida, sigue siendo una importante reserva, ya que limita considerablemente el número de pacientes que pueden obtener un posible beneficio de su efecto hipolipemiante. Dado que los abandonos se deben principalmente a intolerancia, es improbable que se puedan mejorar las tasas de permanencia en una población menos seleccionada en la práctica clínica normal;

El 31 de enero de 2013, el solicitante presentó sus motivos detallados para solicitar una revisión del dictamen del CHMP recomendando la denegación de la concesión de la autorización de comercialización.

Resumen de los motivos del solicitante para la revisión:

El solicitante pidió una revisión del dictamen del CHMP sobre la relación riesgo/beneficio de mipomersen en la muy rara población con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) (tamaño estimado en la Unión Europea, 500 pacientes) con una alta necesidad médica no cubierta. El solicitante abordó las reservas del CHMP sobre la seguridad hepática y cardiovascular, la tolerabilidad y la permanencia del paciente, así como planes de gestión post-autorización, a la luz de la relación riesgo/beneficio en la población HFHo, que el solicitante cree que es positiva.

La indicación propuesta inicialmente en la AC de mipomersen incluía HFHo y HFHe grave. Tras el debate en la reunión del Grupo Asesor Científico (SAG) celebrada en septiembre de 2012, el solicitante restringió la indicación a únicamente pacientes con HFHo, en los que la exposición durante toda su vida a niveles extremadamente altos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) produce morbilidad CVS y mortalidad a una edad temprana. Se prevé que los beneficios derivados de las reducciones de los niveles de C-LDL inducidas por mipomersen en esta población, que presenta un gran riesgo de muerte prematura, sean grandes (potencialmente una reducción del riesgo de cardiopatía coronaria mayor del 50 %, en base al metanálisis de múltiples ensayos clínicos), en contraste con los riesgos conocidos e hipotéticos del tratamiento con mipomersen.

El solicitante abordó los temas siguientes:

- Una reducción media estadísticamente significativa de los niveles de C-LDL de aproximadamente un 25 % (cambio absoluto -2,92 mmol/l) en pacientes con HFHo que ya están recibiendo la terapia hipolipemiante máxima tolerada es muy relevante para este pequeño grupo de pacientes con una alta necesidad médica no cubierta;
- Los efectos de mipomersen sobre el hígado (como el incremento de los niveles de transaminasas hepáticas y de grasa hepática) disminuyen o se estabilizan con el tratamiento continuo en la mayoría de los pacientes y vuelven a su valor basal cuando los pacientes suspenden el tratamiento con mipomersen. El solicitante presenta un enfoque global para la gestión del riesgo de efectos hepáticos, que incluye el control de los niveles de transaminasas hepáticas, pruebas de imagen del hígado para evaluar la grasa hepática y observaciones de signos/síntomas clínicos de posibles daños hepáticos.
- Dentro del contexto del pequeño número de pacientes analizados, la duración

de 6 meses del tratamiento de los estudios controlados con placebo y la duración de 6 meses del seguimiento, en este momento no se pueden llegar a conclusiones finales sobre los efectos adversos sobre el SVC como se demuestran en los estudios clínicos; no obstante, los resultados de los análisis realizados hasta la fecha no respaldan la existencia de una diferencia en la tasa de AACG entre los grupos de tratamiento. En estudios actualmente en curso y otros propuestos se obtendrán datos adicionales.

- Las tasas de abandono del tratamiento con mipomersen (teniendo en cuenta la duración del tratamiento consentida por el paciente) son similares a las observadas con estatinas y otros tratamientos hipolipemiantes y con otros tratamientos inyectables s.c. autorizados estudiados en estudios a largo plazo similares aunque, debido a la falta de un control con placebo en el estudio de extensión a largo plazo, no es posible evaluar la tasa verdadera de cumplimiento en este estudio. El solicitante ha propuesto un Programa de apoyo para el paciente (un amplio programa de apoyo del cumplimiento) para ayudar a abordar este problema. Aunque algunos pacientes podrían abandonar el tratamiento, se prevé que los pacientes que continúen a largo plazo obtengan el beneficio de una reducción considerable en los niveles de C-LDL.

El solicitante presentó una propuesta de RCP y PGR actualizados y el estudio de seguridad postautorización (PASS) y piensa que mipomersen podría suponer una importante opción terapéutica para ayudar a abordar la fundamental necesidad médica no cubierta de los pacientes con HFHo.

El CHMP consideró que:

El CHMP evaluó todos los motivos detallados para la revisión y los argumentos presentados por el solicitante, y consideró las opiniones del PRAC (reunión del PRAC de 4-7 de febrero de 2013) y del Grupo Asesor Científico celebrada el 12 de marzo de 2013.

Postura del CHMP sobre el motivo 1:

En el programa de desarrollo clínico se observaron con frecuencia incrementos de los niveles de transaminasas hepáticas (ALT, AST) y de la grasa hepática en pacientes tratados con mipomersen.

Incremento de enzimas hepáticas

Con respecto al incremento de los niveles de ALT y AST, se resumen los resultados de los estudios combinados de fase 3 (mipomersen n = 261, placebo n = 129, que incluyen pacientes con HFHo y HFHe). En los estudios de fase 3 combinados, treinta y seis (13,8 %) pacientes tratados con mipomersen experimentaron incrementos de los niveles de ALT y AST que cumplían las normas de seguridad/monitorización definidas por el protocolo para la bioquímica hepática. En 14 (5,4 %) de estos pacientes, se suspendieron las dosis de mipomersen (las normas de suspensión eran ≥ 8 x LSN para AST/ALT una vez, ≥ 5 x LSN para AST/ALT durante 7 días o ≥ 3 x LSN para AST/ALT y niveles elevados de bilirrubina). De los 22 pacientes del grupo tratado con mipomersen con niveles de ALT ≥ 3 x LSN, 19 experimentaron disminuciones de los niveles de ALT por debajo de 3 x LSN durante el tratamiento continuado. En el estudio de extensión abierto, los pacientes mostraron incrementos de los niveles de ALT (18%), de AST (16%), de enzimas hepáticas (3%), resultados anómalos en las pruebas de función hepática (2%) e incrementos de los niveles de

las transaminasas (0,7%). Veintidós pacientes (15,6 %) experimentaron incrementos de los niveles de ALT y AST que cumplían las normas de control/seguridad definidas por el protocolo para la bioquímica hepática; en 8 (5,7%) de estos pacientes se suspendieron las dosis de mipomersen.

El solicitante reivindica que en la mayoría de los pacientes, los niveles de ALT y AST se estabilizan o disminuyen, incluso con un tratamiento continuado o vuelven a los valores basales (o cerca de ellos) tras la interrupción del tratamiento con mipomersen. Es posible que este no sea el caso para todos los pacientes y para aquéllos con un incremento sostenido de los niveles de ALT o AST el nivel de riesgo en términos de daño hepático sigue estando poco claro. A partir de los datos disponibles, tampoco queda claro si los niveles de ALT o AST habían alcanzado un efecto máximo (meseta). En todos los estudios de fase 3 se excluyó a los pacientes con «enfermedad hepática importante». En el caso del estudio fundamental en pacientes con HFHo (ISIS 301012-CS5) también se excluyó a los pacientes con antecedentes documentados de enfermedad hepática, cirrosis hepática o esteatosis hepática. También se aplicaron criterios de exclusión para garantizar una función hepática adecuada según los valores analíticos (ALT, ALT > 1,5 x LSN).

Esteatosis

El CHMP observó que en dos estudios de fase 3 (ISIS 301012-CS7 e ISIS 301012-CS12), la fracción de grasa hepática se había evaluado con pruebas de resonancia magnética (RMN) al inicio y en la semana 28 (o interrupción prematura).

- se observó un incremento medio de la fracción de grasa hepática del 9,6 % en los pacientes tratados con mipomersen frente al 0,02 % de los pacientes tratados con placebo,
- el 61,8 % (63/102) de los pacientes tratados con mipomersen con estudios de RMN agrupados experimentó un incremento $\geq 5\%$ de la grasa hepática con respecto a la situación basal.

En el estudio OLE, el número de pacientes con datos disponibles en el momento basal y en las semanas 26, 52 y 72 es demasiado bajo como para extraer conclusiones sólidas con respecto a los efectos a largo plazo sobre la acumulación de grasa hepática con el tratamiento con mipomersen. En el estudio fundamental en pacientes con HFHo (ISIS 301012-CS5) no se efectuaron mediciones rutinarias de la grasa hepática después del momento basal, no obstante, según el solicitante, a 11 pacientes del CS5 se les realizó una evaluación del contenido de grasa al inicio y a los 12 meses o más durante el tratamiento con mipomersen.

Se observó una asociación entre los mayores incrementos del contenido en grasa hepática y las mayores reducciones porcentuales de la apo B consistentes con el mecanismo de acción de mipomersen, lo que indica una relación directa entre el grado del efecto hipolipemiante de mipomersen y el grado de esteatosis, que el CHMP considera un problema que todavía no se ha abordado de forma adecuada.

De acuerdo con la bibliografía (p. ej., como se resume en la guía de la AWMF sobre la histopatología de la enfermedad del hígado graso no alcohólico o alcohólico; German Society of Pathology, 2009), la evolución natural de la esteatosis hepática/enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) en pacientes individuales no se puede predecir; se ha indicado que la esteatosis puede progresar a esteatohepatitis/esteatohepatitis no alcohólica en aproximadamente el 10-20 % de

los casos y, de estos, menos del 5% termina desarrollando cirrosis. Dado que en el programa de estudio de mipomersen no se realizó biopsia hepática de forma rutinaria, no está claro si una proporción pequeña o importante de los pacientes con esteatosis inducida por mipomersen también sufría cambios inflamatorios y fibrosis, es decir si podrían desarrollar esteatohepatitis, que puede no ser reversible tras la suspensión del tratamiento.

Por consiguiente, el CHMP concluyó que, con respecto a la hepatotoxicidad del mipomersen, el solicitante no había presentado ningún aspecto aparte de los ya evaluados en el procedimiento inicial que pudiera conducir a conclusiones diferentes. El tratamiento con mipomersen puede elevar los niveles de enzimas hepáticas y producir esteatosis hepática, lo que puede inducir esteatohepatitis. Existe la reserva de que, con el transcurrir de los años, podría progresar a fibrosis hepática y, en última instancia, a cirrosis. Considerando que la acumulación de grasa hepática se correlaciona con sus efectos sobre las LDL, es probable que este efecto aparezca en casi todos los pacientes en los que el fármaco ejerza un efecto significativo.

La pregunta más importante es cómo identificar a los pacientes con un riesgo concreto de daño hepático a largo plazo y si la hepatotoxicidad persistente puede evolucionar en algunos pacientes cuyas transaminasas y aumento de la fracción de grasa hepática no vuelven a los valores basales tras la suspensión del tratamiento con mipomersen y que, por tanto, presentan riesgo de desarrollar hepatopatía progresiva. Aunque dicha enfermedad hepática se podría desarrollar tras el tratamiento prolongado y, por tanto, los pacientes podrían haber experimentado un beneficio CVS, la hepatotoxicidad también podría aparecer como secuela del incremento del nivel de las enzimas hepáticas incluso tras un tratamiento a corto plazo, aunque los pacientes hayan dejado el tratamiento de forma prematura. Estos pacientes no habrían experimentado ningún beneficio CVS. Mipomersen es un fármaco destinado a administrarse durante toda la vida, por lo que es esencial disponer de datos a largo plazo sobre la seguridad hepática en pacientes con HFHo antes de poder conceder la autorización de comercialización. El CHMP concluyó que el solicitante no ha presentado estos datos en este momento.

Postura del CHMP sobre el motivo 2:

Riesgo CVS analizado de forma retrospectiva

Los estudios fundamentales con mipomersen no se han planificado de forma prospectiva ni han evaluado ningún objetivo de seguridad CVS y, por tanto, con los datos disponibles actualmente solo se pueden extraer algunas conclusiones. El CHMP lo considera una deficiencia importante, también criticada por el grupo asesor de expertos.

La Guía sobre Investigación Clínica de Medicamentos en el Tratamiento de Trastornos Lipídicos (CPMP/EWP/3020/03/2004) adoptada indica sobre el asunto que la base de datos de seguridad debería ser lo bastante grande como para descartar razonablemente cualquier sospecha de efecto perjudicial del fármaco nuevo sobre la mortalidad y que este requisito adquiere especial relevancia en el caso de los fármacos que pertenecen a una nueva clase terapéutica. Además, la guía también indica que «un nuevo agente modificador de lípidos solo es aceptable para la autorización si no se ha sugerido la existencia de un efecto perjudicial sobre la morbilidad y la mortalidad. De lo contrario se necesitan estudios adicionales para aclarar el efecto del fármaco sobre estos parámetros». El asunto de la planificación

prospectiva para el resultado de seguridad CVS se aborda todavía más específicamente en el reciente Borrador de la Guía sobre Investigación Clínica de Medicamentos en el Tratamiento de Trastornos Lipídicos (EMA/CHMP/718840/2012).

El CHMP reconoció que en una población pequeña como la de los pacientes con HFHo no es probable que se obtenga una gran base de datos; no obstante, se subraya la importancia de controlar los datos de seguridad CVS como se indica en esta guía. Por tanto, la falta de una evaluación predefinida de los acontecimientos CVS es claramente una deficiencia, si se observa una marcada diferencia en los acontecimientos CVS, esto puede plantear una reserva a pesar de que la base de datos sea pequeña.

Desequilibrio numérico en los acontecimientos CVS

A pesar del hecho de que los análisis de los acontecimientos CVS se realizaron post hoc, el desequilibrio observado en los ensayos fundamentales es preocupante. Por otro lado, dada la ausencia de acontecimientos en los grupos de placebo de los estudios fundamentales combinados de fase 3 con pacientes con un riesgo cardiovascular muy alto, el tamaño de la muestra relativamente pequeño y la corta duración del estudio, este hallazgo podría atribuirse al azar. Esto se basa en la consideración de que en una población de riesgo alto cabría esperar una proporción mayor de acontecimientos también en el grupo de placebo. De hecho, se ha descrito una tasa anual de acontecimientos del 6 % para un criterio de valoración compuesto de IM no mortal y muerte cardíaca en una población comparable (Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet). Para los AACG (que incluyen infarto agudo de miocardio, ictus o ACV, angina inestable, PCI y CABG) podría esperarse una tasa de acontecimientos similar o incluso mayor en una población de pacientes como las de los estudios fundamentales de fase 3 (pacientes con HFHo y HFHe grave). Además, en el grupo de placebo de la población de los ensayos de fase 2 y 3 combinados, con pacientes con un riesgo CVS algo menor (en comparación con el riesgo CV muy alto de los pacientes con HFHo), se observó un número más alto de AACG, lo que de nuevo puede indicar que la ausencia de AACG en los grupos de placebo de los estudios fundamentales del tamaño pequeño global podría ser un hallazgo aleatorio. No obstante no se puede pasar por alto la relevancia de la comparación directa con mipomersen en los dos ensayos.

Posible efecto de la reducción de LDL

El solicitante argumenta que cabe esperar que el grado de reducción de LDL observado con el tratamiento con mipomersen dé lugar a una posible reducción del riesgo de cardiopatía coronaria superior al 50 %, en base a los metanálisis de los datos procedentes de varios estudios (Baigent, 2010, the Lancet). El CHMP pensó que esta suposición implicaría que los beneficios del tratamiento con mipomersen en pacientes con HFHo serían mayores que los efectos perjudiciales desconocidos de esta nueva sustancia. No obstante, aunque se está de acuerdo en que la reducción de LDL predice una reducción del riesgo CVS a largo plazo, la magnitud indicada para la reducción del riesgo de cardiopatía coronaria del 50 % es especulativa. No se puede dar por sentado que se puedan aplicar las extrapolaciones propuestas, es decir si la reducción observada en los niveles de LDL en pacientes con HFHo, a partir de los niveles de LDL en el extremo superior de la escala, se traducirá una reducción del riesgo CVS de la misma magnitud según se reivindica para las poblaciones de hiperlipidémicos tratados con estatinas con diferentes estados de salud. Esta opinión

también está respaldada por los expertos que han considerado la extrapolación como únicamente hipotética.

Además, se debe considerar también que las estimaciones son el resultado de un pequeño grupo de pacientes con HFHo, y aunque se muestra un efecto del tratamiento sobre la reducción de LDL, la magnitud de esta estimación sigue siendo objeto de alguna variabilidad. Por último, la reducción de LDL es únicamente un mecanismo que afecta al riesgo cardiovascular y, como se ha mencionado anteriormente, no debería haber ningún efecto perjudicial que pudiera contrarrestar dichas mejoras.

Para concluir sobre el motivo 2, los argumentos presentados por el solicitante para la revisión de Kynamro no aportan nueva información a la primera evaluación del CHMP sobre el tratamiento con mipomersen y el riesgo CVS. Los estudios clínicos no se han planificado de forma prospectiva ni han evaluado objetivos de seguridad CVS, por tanto, con los datos disponibles actualmente solo se pueden extraer algunas conclusiones. Aunque siguen existiendo considerables incertidumbres, globalmente los análisis indican un efecto desfavorable del tratamiento con mipomersen sobre varios factores de riesgo CVS. El CHMP también indicó que los expertos no estaban seguros de que mipomersen no estuviera relacionado de forma concluyente con daños renales y CVS y concluyó que la reducción > 50 % del riesgo de cardiopatía coronaria a 5 años según indica el solicitante para el tratamiento con mipomersen es puramente hipotética. Además, aunque en el RMP se identifican los riesgos relevantes (aparte del uso no autorizado), el PRAC considera que el RMP es insuficiente para identificar adecuadamente el riesgo CVS. No se ha demostrado un efecto perjudicial de mipomersen sobre el riesgo CVS, pero no se puede excluir ya que se dispone de muy pocos datos.

Postura del CHMP sobre el motivo 3:

Centrándose en la población objetivo con HFHo, el CHMP observó que la tasa de abandono para los pacientes con HFHo inscritos en el estudio fundamental DB CS5 a 6 meses y que consintieron en participar también en el estudio de extensión OL CS6 (durante uno o dos años, incluido el tiempo en el CS5), fue aproximadamente del 60 % (23/38) durante los dos primeros años. La tasa de abandono fue similar entre los pacientes con HFHo y en la población completa del OLE CS6 (56%). Durante los 2 años de tratamiento (máximo), casi el 50 % (18/38) de estos pacientes con HFHo abandonó tratamiento por AA, principalmente a causa de reacciones en el punto de inyección (RPI), síntomas pseudogripales (SPG) e incremento en los niveles de las enzimas hepáticas.

La tasa de abandono, aunque sea «similar a la observada con estatinas y otros tratamientos hipolipemiantes y con otros tratamientos inyectables s.c. autorizados estudiados en estudios similares a largo plazo», según lo reivindicado el solicitante, debe verse en el contexto de las reservas de seguridad identificadas y de la limitada población estudiada.

En relación con el programa de Apoyo para el Paciente de Kynamro, el CHMP consideró que su utilidad, idoneidad y aplicabilidad en diferentes países de la UE son difíciles de prever.

Con respecto al motivo 3, el CHMP concluyó que la elevada tasa de abandono no está considerada per se como motivo suficiente para suspender la autorización de una

opción de tratamiento eficaz en una población con riesgo CVS muy alto, pero, a nivel de población, la baja tolerabilidad que da lugar a un bajo cumplimiento del tratamiento tendrá una repercusión negativa sobre la utilidad de un tratamiento destinado al uso durante un tiempo prolongado/toda la vida. Para los pacientes a nivel individual, el peor escenario podría ser que es posible que no obtengan los posibles beneficios de mipomersen en términos de menor morbilidad/mortalidad por CVS porque no puedan tolerar el tratamiento a largo plazo, pero podrían sufrir daños por la hepatopatía progresiva debida a la esteatohepatitis inducida por mipomersen. Además, el CHMP consideró la información procedente de la reunión de grupo de expertos y observó que los expertos estaban de acuerdo en que la tolerabilidad del tratamiento con mipomersen era mala. No obstante, los expertos pensaron que quizá un programa de prescripción restringida en centros especializados capaces de proporcionar apoyo a los pacientes de forma individualizada podría ser útil.

Como parte de sus debates, el CHMP analizó si se podía considerar la concesión de una Autorización de Comercialización en circunstancias excepcionales para Kynamro en la indicación restringida reivindicada que presentó el solicitante durante su explicación oral. El CHMP concluyó que en este caso no se podía recomendar este tipo de Autorización de Comercialización, ya que no cumple los requisitos del Artículo 14(8) del Reglamento (CE) N° 726/2004, en concreto, dado que el solicitante no podía presentar datos exhaustivos sobre la eficacia y la seguridad en condiciones normales de uso de Kynamro.

El CHMP también debatió si se podía considerar una Autorización condicional de comercialización para la indicación restringida reivindicada. Esta no se consideró aplicable tampoco, aunque era posible según el ámbito del Artículo 2 del Reglamento de la Comisión (CE) N° 507/2006, ya que no se cumplían los requisitos definidos en el Artículo 4 de dicho Reglamento, en concreto la demostración por el solicitante de una relación riesgo/beneficio positiva del medicamento y la probabilidad de proporcionar datos clínicos exhaustivos mediante obligaciones específicas. Por consiguiente, no se podía recomendar esta Autorización condicional de comercialización.

En general, basándose en la evaluación de los motivos detallados para la revisión presentados por el solicitante, incluidas las propuestas revisadas de gestión del riesgo para controlar los niveles de lípidos hepáticos y la toxicidad hepática, y la indicación restringida revisada, según solicitó el solicitante, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de Kynamro sigue siendo desfavorable.

Motivos de la denegación

Considerando que:

La relación riesgo/beneficio a largo plazo de mipomersen sigue indeterminada, aunque la indicación se restrinja a los pacientes con HFHo. A pesar de que la mayoría de los riesgos relevantes se identifican dentro del plan de gestión del riesgo, el sistema de gestión del riesgo se considera inadecuado y las medidas de minimización del riesgo propuestas tienen deficiencias en algunas áreas importantes. Los estudios propuestos están mal definidos y se ha cuestionado que puedan resolver las reservas de particular interés como acontecimientos CVS/toxicidad hepática.

1. Siguen existiendo incertidumbres respecto a los efectos de mipomersen sobre el resultado cardiovascular a largo plazo. En concreto, el desequilibrio

numérico de los acontecimientos CVS globales, los AACG y las hospitalizaciones por CV es motivo de reserva. Los posibles efectos negativos, en concreto los efectos inflamatorios, la toxicidad inmunológica y renal (como muestra la proteinuria) sobre otros factores de riesgo cardiovascular pueden contrarrestar el posible efecto beneficioso sobre el resultado CVS debido a la reducción de los niveles de C-LDL.

2. No se aportaron pruebas concluyentes sobre la suposición de que la esteatosis hepática inducida por mipomersen, que se asocia a su mecanismo de acción, tenga una evolución benigna. Sigue habiendo reservas sobre la posible progresión de la enfermedad de hígado graso a esteatohepatitis y fibrosis, cuyo control en los pacientes con riesgo de desarrollar cambios inflamatorios y fibróticos incluye las biopsias hepáticas repetidas. Además, existe el posible riesgo de irreversibilidad de la hepatopatía incluso si se suspende el tratamiento con mipomersen.
3. La elevada tasa global de abandonos con mipomersen tras 2-3 años, incluso en la población restringida con HFHo, sigue suponiendo una importante reserva, de modo que limita considerablemente el número de pacientes que puede obtener un posible beneficio de su efecto hipolipemiante. Dado que los abandonos se deben principalmente a intolerancia, es improbable que se puedan mejorar las tasas de permanencia en la práctica clínica;

El CHMP considera que la seguridad y la eficacia del medicamento mencionado anteriormente no se han demostrado ni adecuada ni suficientemente.

Por consiguiente, conforme al Artículo 12 del reglamento (CE) N° 726/2004, el CHMP ha recomendado la denegación de la concesión de la autorización de comercialización para Kynamro.