

Lisa

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused

Kynamro teadusliku hindamise üldkokkuvõte

- Kvaliteet

Ravimi kvaliteet on vastuvõetav. Ravimi ühtlase kliinilise toimega seotud füüsikalise-keemilise ja bioloogilise aspekte on uuritud ning nende kvaliteedihõlme on rahuldav. Arvamuse vastuvõtmise ajal puudusid olulised lahendamata küsimused toimeaine ja ravimi kvaliteedi kohta

- Efektiivsusküsimused

Ravi mipomerseeniga vähendas koos satiinidega kasutamisel statistiliselt olulise 24,7% ja 35,9% võrra vastavalt homosügootse familiaalse hüperkolesteroleemiaga (HoFH) ja raske heterosügootse familiaalse hüperkolesteroleemiaga (HeFH) patsientide LDL-kolesterooli sisaldust esmase efektiivsuse tulemusnäitaja ajapunktis (PET) võrreldes uuringu algusega. See näitab mipomerseeni kasutamisel 21% ja 48% vähenemist (vastavalt HoFH ja HeFH) platseeboga korrigeerimise järel. Absoluutarvudes näitab see platseeboga korrigeeritud vähenemist mipomerseeni kasutamisel -100 ja -114 mg/dl võrra PET ajapunktis võrreldes uuringu algusega, mida võib pidada kliiniliselt oluliseks. Umbes 70%-l põhiuuringute mipomerseenirühmade patsientidest täheldati LDL-kolesterooli sisalduse vähemalt 15% vähenemist alates uuringu algusest kuni PET ajapunktini võrreldes umbes 20%-ga platseeborühmade patsientidest. Statistiliselt olulist protsentuaalset vähenemist mipomerseeniga (võrreldes platseeboga) täheldati ka apo B, üldkolesterooli ja mitte-HDL-kolesterooli osas uuringu algusest PET ajapunktini. Siiski võib põhiuuringute ja OLE CS6 uuringu andmetel 50–70% patsientidest kahe aasta pärast uuringu katkestada, peamiselt mipomerseenravi talumatuse tõttu. See vähendab oluliselt patsientide hulka, kes võiksid ravimi lipiidisisaldust vähendavast toimest pikaajalist kasu saada, ja see on oluline probleem. HoFH korral jäi 3 aasta pärast uuringusse ainult 8% patsientidest, 63% katkestas uuringu kõrvalnähtude tõttu.

Mipomerseeni mõju pikaajalisele kardiovaskulaarsele lõpptulemusele on ebaselge. Võimalik negatiivne mõju kardiovaskulaarsetele riskiteguritele võib neutraliseerida LDL-kolesterooli vähenemisest tuleneva võimaliku kasuliku mõju kardiovaskulaarsele lõpptulemusele.

- Ohutusküsimused

Kliinilise programmi põhjal koostatud mipomerseeni ohutuse andmebaas on piiratud, arvestades algset sihtpopulatsiooni, mis hõlmab ka HeFH-ga patsiente (kuigi vaid raskeid juhte), ja tõstatab olulisi ohutusküsimusi mõlema patsiendirühma jaoks. Kuna ravim on ette nähtud suure kardiovaskulaarse riskiga patsientide kaitsmiseks, viitavad oluliste kardiaalsete kõrvalnähtude (MACE) andmed III faasi uuringutes ohutusprobleemile. Mipomerseen vähendab LDL-kolesterooli sisaldust asjakohasel viisil, kuid pikaajalisel kasutamisel võib see indutseerida muid kardiovaskulaarseid riskitegureid, mis võivad neutraliseerida ravimi toime.

Mipomerseen soodustab rasva kogunemist maksa ja välistada ei saa ka muid maksakahjustuse mehhanisme. Steatoos on eeldatavalt seotud ravi mõjuga kolesteroolisisaldusele, mis tekitab lisakahtlusi ravi pikaajalises jätkusuutlikkuses, eriti

patsientidel, kellel soodne toime lipiidiprofiilile on enam väljendunud. Puudub teadaolev lävi, mille juures maksasteatoos või maksa rasvafraktsioon põhjustab põletikku ning progresseeruvat maksahaigust, ning see muudab maksaga seotud kõrvalnähtude tekke jälgimise raskeks.

Veel üks ohutusprobleem on kasvajate ja vähijuhtude arvu kasv. Kuigi mipomerseenravi ja kasvajate esinemise vahel puudub tõestatud seos peamiselt väikese esinemissageduse, uuringuaegse süstemaatilise hindamise puudumise ja mipomerseenravi lühiduse tõttu, püsib ebaselgus nende leidude kliinilise tähenduse osas. Mipomerseeni seostatakse ka gripilaadsete sümptomite suurema esinemissageduse, mõjuga põletikumarkeritele ja komplemendi komponendi C3 vähenemisega. Mipomerseen võib olla immunogeenne ja antikehi leiti 65%-l ravimit võtnud uuringus osalejatest. Lisaks oli komplemendi aktiveerimine selgemalt väljendunud patsientidel, kellel olid tekkinud antikehad. Siiski ei ole nende leidude tagajärjed selged.

Seetõttu järeldas inimravimite komitee 13. detsembril 2012, et mipomerseeni kasulikkuse ja riski suhe on negatiivne.

Inimravimite komitee ei kiitnud 13. detsembril 2012 vastuvõetud teaduslike järelduste kohaselt Kynamrot raviks heaks

Kynamro on apolipoproteiin B (apo B) sünteesi inhibiitor, mis on näidustatud täienduseks maksimaalselt talutavatele lipiidisisaldust vähendavatele ravimitele ja dieedile LDL-kolesterooli (väikese tihedusega lipoproteiinide) sisalduse vähendamiseks homosügootse familiaalse hüperkolesteroleemiaga (HoFH) täiskasvanud patsientidel.

Müügiloa andmisest keeldumise alused

Mipomerseeni pikaajalise kasulikkuse ja riski suhe ei ole kindlaks määratud, isegi kui näidustus on piiratud HoFH-ga patsientidega.

- Inimravimite komitee 1. põhjendus: mipomerseeni indutseeritud maksasteatoosi pikaajalised tagajärjed on oluline probleem ja neid on kliinilises praktikas mitteinvasiivsete testidega raske jälgida.
- Inimravimite komitee 2. põhjendus: mipomerseeni mõju pikaajalisele kardiovaskulaarsele lõpptulemusele on ebaselge. Eriti on probleemiks üldiste kardiovaskulaarsete juhtude ning olulistest kardiaalsetest kõrvalnähtudest ja kardiovaskulaarsetest juhtudest tingitud hospitaliseerimiste arvuline tasakaalustamatus. Võimalik negatiivne mõju teistele kardiovaskulaarsetele riskiteguritele, eriti põletikuline toime, immunoloogiline reaktiivsus, vererõhu tõus ja renaalne toksilisus (mida näitab proteiinuuria) võivad neutraliseerida LDL-kolesterooli vähenemisest tingitud võimaliku kasuliku mõju kardiovaskulaarsele lõpptulemusele.
- Inimravimite komitee 3. põhjendus: mipomerseenravi katkestamise suur sagedus 2–3 aasta pärast (isegi piiratud HoFH populatsioonis) jääb oluliseks probleemiks, mis piirab tunduvalt patsientide arvu, kes võivad saada lipiidisisaldust vähendavast toimest võimalikku kasu. Arvestades, et ravi katkestamise põhjuseks on peamiselt talumatus, ei ole tõenäoline, et ravi jätkajate arv suureneks standardses praktikas vähem valitud populatsioonis.

31. jaanuaril 2013 esitas taotleja üksikasjalikud põhjendused inimravimite komitee arvamuse taasläbivaatamiseks, milles soovitati müügiloa andmisest keelduda.

Taotleja esitatud taasläbivaatamise aluste kokkuvõte

Taotleja soovis inimravimite komitee arvamuse taasläbivaatamist mipomerseeni kohta, et hinnata uuesti kasulikkuse ja riski suhet väga väikeses homosügootse familiaalse hüperkolesteroleemia (HoFH) populatsioonis (hinnanguline suurus Euroopa Liidus 500 patsienti) täitmata meditsiinilise vajaduse rahuldamiseks. Taotleja kommenteeris oma vastuses inimravimite komitee kahtlusi maksale avalduva mõju, kardiovaskulaarse ohutuse, talutavuse ning ravi jätkamise osas, samuti kirjeldati müügiloa saamise järgseid riskijuhtimiskavasid, võttes arvesse kasulikkuse ja riski suhet familiaalse hüperkolesteroleemiaga patsientide rühmas, mis taotleja arvates on positiivne.

Mipomerseeni müügiloa taotluses esialgu väljapakutud näidustus hõlmas nii homosügootset familiaalset hüperkolesteroleemiat kui ka rasket heterosügootset familiaalset hüperkolesteroleemiat. Pärast arutelu teadusliku nõuanderühma istungil 2012. aasta septembris piiras taotleja näidustuse ainult HoFH-d põdevate patsientidega, kelle kardiovaskulaarse haigestumuse ja varases eas suremuse põhjustab eluaegne kokkupuude äärmiselt suure LDL-kolesterooli sisaldusega. Selles populatsioonis, kus esineb ka suur enneaegse surma risk, on mipomerseenist tingitud LDL-kolesterooli vähenemise kasulikkus eeldatavasti suurem (mitme kliinilise uuringu metaanalüüsi alusel potentsiaalselt suurem kui 50% südame isheemiatõve riski vähenemine) kui teadaolevad ja hüpoteetilised mipomerseenravi riskid.

Taotleja käsitles järgmisi küsimusi.

- Statistiliselt oluline LDL-kolesterooli keskmine vähenemine umbes 25% võrra (absoluutne muutus $-2,92$ mmol/l) HoFH-ga patsientidel, kes juba saavad maksimaalset talutavat lipiidisisaldust vähendavat ravi, on äärmiselt asjakohane selle väikese patsiendirühma jaoks, kus esineb suur vastamata meditsiiniline vajadus.
- Mipomerseeni toime maksale (sealhulgas maksa transaminaaside ja rasvasisalduse suurenemine) väheneb või stabiliseerub enamikul patsientidel ravi jätkudes ja esialgsed näidud taastuvad pärast mipomerseenravi lõpetamist. Taotleja esitab laiahaardelise kava maksale avalduva mõjuga seotud riskide juhtimiseks, mis hõlmab maksa transaminaaside jälgimist, maksauuringuid maksa rasvasisalduse hindamiseks ja võimaliku maksakahjustuse kliiniliste nähtude/sümptomite jälgimist.
- Uuritud patsientide väikese arvu, platseebokontrollitud uuringute 6-kuulise ravikestuse ja 6-kuulise jälgimisaja tõttu ei saa praegu teha lõplikke järeldusi kliinilistes uuringutes täheldatud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete osas; siiski ei näita seniste analüüside tulemused ravirühmade erinevust oluliste kardiaalsete kõrvalnähtude esinemissageduses. Käimasolevates ja kavandatud uuringutes kogutakse lisaandmeid.
- Mipomerseenravi katkestamise sagedus (arvestades ravi kestust, millega patsient on nõustunud) on sarnane sellega, mida on täheldatud ravis statiinide ja muude lipiidisisaldust vähendavate ravimite ning muude heakskiidetud subkutaanselt süstitavate ravimitega, mida on uuritud samalaadsetes pikaajalistes uuringutes, kuigi platseebokontrolli puudumise tõttu pikaajalises laiendusuuringus ei ole ravijärgimise tegelikku määra võimalik hinnata. Selle probleemi lahendamiseks on taotleja välja pakkunud patsientide tugiprogrammi (laialdase ravijärgimise tugiprogrammi). Kuigi

mõned patsiendid võivad ravi katkestada, eeldatakse, et pikka aega ravimit võtvad patsiendid saavad LDL-kolesterooli olulisest vähenemisest kasu.

Taotleja esitas uuendatud ravimi omaduste kokkuvõtte, riskijuhtimiskava ja müügiloa andmise järgse ohutusuringu (PASS) ning usub, et mipomerseen võiks olla oluline ravivahend, mis aitaks rahuldada HoFH-iga patsientide olulist vastamata meditsiinilist vajadust.

Inimravimite komitee võttis arvesse järgmist.

Inimravimite komitee hindas kõiki taotleja esitatud üksikasjalikke põhjendusi ja väiteid taasläbivaatamiseks ning võttis arvesse ravimiohutuse järelevalve riski hindamise komitee (PRAC istung 4.–7. veebruaril 2013) ja ekspertide rühma 12. märtsil 2013 peetud istungi arvamusi.

Inimravimite komitee arvamus 1. põhjenduse kohta

Kliinilises arendusprogrammis täheldati mipomerseenravi saanud patsientidel sageli maksa transaminaaside (ALT, AST) ja maksa rasvasisalduse suurenemist.

Maksaensüümide sisalduse suurenemine

ALT ja AST suurenenud sisaldus on III faasi koonduringute tulemustes (mipomerseen n=261, platseebo n=129, sealhulgas HoFH ja HeFH-ga patsiendid) summeeritud. III faasi koonduringutes esines 36-l (13,8%) mipomerseeniga ravitud patsientidest ALT ja AST sisalduse suurenemine, mis vastas uuringukavas määratletud maksanäitajate jälgimise ja ohutuse reeglitele. 14 patsiendil (5,4%) lõpetati mipomerseeni manustamine (lõpetamise alus oli üks kord mõõdetud $\geq 8 \times \text{ULN}$ AST/ALT, 7 päeva jooksul mõõdetud $\geq 5 \times \text{ULN}$ AST/ALT või $\geq 3 \times \text{ULN}$ AST/ALT koos bilirubiinisalduse suurenemisega). Mipomerseenirühma 22 patsiendist, kelle ALT sisaldus oli $\geq 3 \times \text{ULN}$, vähenes 19-l ALT sisaldus ravi jätkumisel alla $3 \times \text{ULN}$. Avatud laiendusuringus esines patsientidel ALT sisalduse suurenemist (18%), AST sisalduse suurenemist (16%), maksaensüümide sisalduse suurenemist (3%), normist kõrvalekalduvaid maksatalitluse testitulemusi (2%) ja transaminaaside sisalduse suurenemist (0,7%). 22-l patsiendil (15,6%) esines ALT ja AST suurenemine, mis vastas uuringukavas määratletud maksanäitajate jälgimise ja ohutuse reeglitele; neist 8 patsiendil (5,7%) peatati mipomerseeni manustamine.

Taotleja väidab, et enamikul patsientidest ALT ja AST sisaldus stabiliseerub või isegi väheneb ravi jätkudes või taandub pärast mipomerseenravi lõpetamist (peaaegu) esialgsele tasemele. See ei pruugi olla nii kõigil patsientidel ning püsivalt suurenenud ALT või AST sisaldusega patsientidel ei ole maksakahjustuse risk veel selge. Samuti ei selgu olemasolevatest andemetest, kas patsientide ALT või AST sisaldus suurenes maksimaalseni (platootase). Kõigist III faasi uuringutest arvati välja olulise maksahaigusega patsiendid. HoFH-ga patsientide hulgas korraldatud põhiuuringust (ISIS 301012-CS5) arvati välja ka dokumenteeritud maksahaiguse anamneesi, maksatsirroosi või maksasteatoosiga patsiendid. Väljaarvamise kriteeriumid olid vajalikud ka selleks, et olla kindel adekvaatses maksatalitluses laboratoorsete analüüside põhjal (ALT, ALT $> 1,5 \times \text{ULN}$).

Steatoos

Inimravimite komitee märkis, et kahes III faasi uuringus (ISIS 301012-CS7 ja ISIS 301012-CS12) hinnati maksa rasvafraktsiooni magnetresonantstomograafiaga (MRT) uuringu alguses ja 28. nädalal (või uuringu enneaegsel katkestamisel):

- mipomerseeniga ravitud patsientidel oli maksa rasvafraktsiooni suurenemise mediaan 9,6% võrreldes 0,02%-ga platseeboga ravitud patsientidest;
- 61,8%-l (63 patsienti 102-st) mipomerseeniga ravitud patsientidest, kellel tehti kaks MRT uuringut, suurenes maksa rasvasisaldus $\geq 5\%$ võrreldes esialgsega.

OLE uuringus on liiga vähe patsiente, kelle kohta on olemas andmeid uuringu algusest, 26. nädalast, 52. nädalast ja 72. nädalast, et teha kindlaid järeldusi mipomerseenravi pikaajalise mõju kohta rasva akumulatsioonile maksas. HoFH-ga patsientide põhiuuringus (ISIS 301012-CS5) ei mõõdetud pärast uuringu algust enam regulaarselt maksa rasvasisaldust, ent siiski oli taotleja sõnul uuringus CS5 11 patsienti, kelle maksa rasvasisaldust hinnati uuringu algul ja 12 kuud või kauem kestnud mipomerseenravi järel.

Esines seos maksa rasvasisalduse suurenemise ja apo B sisalduse suurema protsentuaalse vähenemise vahel, mis on kooskõlas mipomerseeni toimemehhanismiga ja viitab otsesele mipomerseeni lipiidisisaldust vähendava toime ja steatoosi raskusastme vahel, mida inimravimite komitee peab seni väheuuritud probleemiks.

Kirjanduse alusel (nt kokkuvõtlikult AWMF-i juhistes maksa mittealkohoolse ja alkohoolse rasvtõve histopatoloogia kohta; Saksa patoloogiaühing, 2009) ei ole maksasteatoosi / maksa mittealkohoolse rasvtõve (NAFLD) loomulik kulgu üksikutel juhtudel ennustatav; steatoos võib progresseeruda steatohepatiidiks / mittealkohoolseks steatohepatiidiks (NASH) umbes 10–20%-l juhtudest. Neist vähem kui 5%-l tekib lõpuks tsirroos. Et mipomerseeni uuringuprogrammis ei tehtud regulaarselt maksabiopsiat, ei ole selge, kas mipomerseenist tingitud steatoosiga patsientidel esinesid vähestel või paljudel ka põletikulised muutused ja fibroos, st neil võis tekkida steatohepatiit, mis ei pruugi olla pärast ravi lõpetamist pöörduv.

Seega leidis inimravimite komitee seoses mipomerseeni hepatotoksilisusega, et taotleja ei esitanud peale algse menetluse käigus hinnatute muid aspekte, mis võiksid viia erinevate järeldusteni. Mipomerseenravi võib põhjustada maksaensüümide sisalduse suurenemist ja maksasteatoosi ning see võib põhjustada steatohepatiiti. Kardetakse, et see võib omakorda järgnevate aastate jooksul progresseeruda maksafibroosiks ja lõpuks tsirroosiks. Arvestades, et rasva akumulatsioon maksas on korrelatsioonis ravimi toimega LDL-kolesteroolile, ilmneb toime maksale tõenäoliselt peaaegu kõigil patsientidel, kellele ravim avaldab olulist mõju.

Põhiküsimus on, kuidas tuvastada patsiente, kellel esineb suur pikaajalise maksakahjustuse risk, ning kas mõnel patsiendil, kelle transaminaaside sisaldus ja maksa suurenenud rasvafraktsioon pärast mipomerseenravi lõpetamist ei taastu, võib tekkida püsiv hepatotoksilisus ning seega esineda progresseeruva maksahaiguse tekkimise risk. Kuigi selline maksahaigus võib välja kujuneda pärast pikaajalist ravi ja patsientidel võib seega ilmneda kardiovaskulaarne kasulikkus, võib hepatotoksilisus areneda maksaensüümide sisalduse suurenemise tulemusena isegi pärast lühiajalist ravi ka siis, kui see katkestatakse varakult. Neil patsientidel ei esine kardiovaskulaarset kasulikkust. Mipomerseen on ravim, mis on ette nähtud elukestvaks manustamiseks. Seetõttu tuleb enne ravimi müügiloo andmist saada rohkem pikaajalisi andmeid maksaohutuse kohta HoFH-ga patsientidel. Inimravimite komitee leidis, et seni ei ole taotleja selliseid andmeid esitanud.

Inimravimite komitee arvamus 2. põhjenduse kohta

Retrospektiivselt analüüsitud kardiovaskulaarne risk

Et mipomerseeniga tehtud põhiuuringud ei olnud prospektiivselt plaanitud ega ette nähtud kardiovaskulaarse ohutuse tulemusnäitajate määratlemiseks, saab esitatud andmetest teha ainult piiratud järeldusi. Inimravimite komitee peab seda oluliseks puudujäägiks ja seda kritiseeris ka ekspertide rühm.

Vastuvõetud ravimite kliinilise uurimise juhend lipiidihäirete ravis (CPMP/EWP/3020/03/2004) sätestab, et ohutusandmebaas peab olema piisavalt suur, võimaldamaks põhjendatult välistada kahtlusi uue ravimi negatiivse mõju kohta suremusele, ja et see nõue on erilise tähtsusega uude ravimiklassi kuuluvate ravimite puhul. Peale selle sätestab juhend, et „uue, lipiide modifitseeriva ravimi müügiloa võib anda ainult juhul, kui ei ilmne negatiivset mõju haigestumusele ja suremusele. Vastasel korral tuleb teha lisauuringuid ravimi toime kohta neile parameetritele“. Kardiovaskulaarse ohutuse tulemusnäitajate prospektiivse plaanimise küsimust käsitletakse konkreetsemalt dokumendis „Draft Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders“ (lipiidihäirete ravimite kliinilise uurimise juhendi kavand) (EMA/CHMP/718840/2012).

Inimravimite komitee tunnistas, et nii väikeses populatsioonis nagu HoFH-ga patsiendid ei ole suure andmebaasi kogumine tõenäoline. Sellest hoolimata on tähtis jälgida kardiovaskulaarseid ohutusandmeid, nagu on rõhutatud juhendis. Seetõttu on kardiovaskulaarsete juhtude eelneva määratlemise puudumine ilmselge puudujääk ja juhul, kui kardiovaskulaarsetes juhtudes täheldatakse olulisi erinevusi, võib see väikesest andmebaasist hoolimata probleeme tekitada.

Kardiovaskulaarsete juhtude arvuline tasakaalustamatus

Ehkki kardiovaskulaarsete juhtude analüüsid tehti *post hoc*, teeb põhiuuringutes täheldatud tasakaalustamatus ettevaatlikuks. Teiselt poolt, arvestades nende juhtude puudumist kombineeritud III faasi põhiuuringute platseeborühmade väga suure kardiovaskulaarse riskiga patsientidel, suhteliselt väikest valimi suurust ja uuringu lühikest kestust, võib see leid olla ka juhuslik. See põhineb kaalutlusel, et suure riskiga populatsioonis on oodatavate juhtude osakaal suurem ka platseeborühmas. Tõepoolest, juhtude 6% aastast esinemissagedust on kirjeldatud mitfefataalse müokardiinfarkti ja kardiaalse surma kombineeritud tulemusnäitajana võrreldavas populatsioonis (Skandinaavia simvastatiini elulemuse uuringurühm, 1995, Lancet). Sarnane või isegi suurem juhtude sagedus võiks olla ootuspärane MACE puhul (müokardiinfarkt, insult või kardiovaskulaarne juht, ebastabiilne stenokardia, perkutaanne koronaarne interventsioon ja koronaararteri šunteerimine) patsientide populatsioonis, kes osalesid III faasi põhiuuringutes (HoFH ja raske HeFH-ga patsiendid). Pealegi täheldati II ja III faasi koanduuringute populatsiooni platseeborühmades, kuhu kuulusid veidi väiksema kardiovaskulaarse riskiga patsiendid (võrreldes väga suure kardiovaskulaarse riskiga HoFH-ga patsientidega), suuremat MACE hulka, mis viitab jällegi sellele, et MACE puudumine väikese suurusega põhiuuringute platseeborühmades võib olla juhuslik leid. Sellest hoolimata ei tohi eirata otsest võrdlust mipomerseeniga nende kahe uuringu raames.

LDL-kolesterooli vähenemise võimalik mõju

Taotleja väidab, et mipomerseenravi korral täheldatav LDL-kolesterooli vähenemine põhjustab eeldatavalt südame koronaartõve riski vähenemist üle 50%, mis põhineb mitme uuringu andmete metaanalüüsil (Baigent, 2010, Lancet). Inimravimite komitee

arvates tähendaks selline eeldus, et mipomerseenravi kasulikkus HoFH-ga patsientide ravis on suurem kui uue ravimi teadmata negatiivsed toimed. Kuigi komitee möönab, et LDL-kolesterooli vähenemine võib kaasa tuua pikaajalise kardiovaskulaarse riski vähenemise, on südame koronaartõve riski väidetav vähenemine 50% võrra oletuslik. Ei saa pidada iseenesestmõistetavaks, et väljapakutud ekstrapoleerimised kehtivad, st et täheldatud LDL-kolesterooli sisalduse vähenemine HoFH-ga patsientidel (alates skaala ülaosas paiknevatest LDL-väärtustest) tooks kaasa samavõrra suure kardiovaskulaarse riski vähenemise, nagu statiinidega ravitud ja erineva tervisliku seisundiga ulatuslikes hüperlipideemilistes populatsioonides. Seda arvamust toetasid ka eksperdid, kes leidsid, et ekstrapoleerimine on ainult hüpoteetiline.

Samuti tuleb arvestada, et hinnang põhineb väikesel HoFH-ga patsientide hulgal. Kuigi on näidatud ravimi toimet LDL-kolesterooli vähenemisele, varieerub selle hinnangu tähendus teatud määral. Pealegi on LDL-kolesterooli vähenemine ainult üks kardiovaskulaarset riski mõjutav mehhanism ja (nagu eespool märgitud) ei tohi esineda negatiivset toimet, mis võiks selle paranemise neutraliseerida.

Kokkuvõttes võib 2. põhjenduse kohta märkida, et taotleja esitatud arutelu Kynamro taastlõikamiseks ei paku uut vaatenurka, mis muudaks inimravimite komitee poolt mipomerseenravi ja kardiovaskulaarse riskile antud varasemat hinnangut. Kliinilised uuringud ei olnud prospektiivselt plaanitud ega ette nähtud kardiovaskulaarse ohutuse tulemusnäitajate määratlemiseks, nii et esitatud andmetest saab teha ainult piiratud järeldusi. Kuigi ebaselgust on palju, viitavad analüüsid üldiselt sellele, et mipomerseenravi mõjub mitmele kardiovaskulaarsele riskitegurile ebasoodsalt. Inimravimite komitee märkis samuti, et eksperdid ei ole veendunud, et mipomerseen ei ole seotud neeru- ja kardiovaskulaarkahjustustega, ning järeldas, et taotleja poolt mipomerseenravile omistatud koronaartõve riski 5-aastane vähenemine >50% on ainult hüpoteetiline. Kuigi asjassepuutuvad riskid (välja arvatud registreerimata näidustustel kasutamisel) on riskijuhtimiskavas tuvastatud, peab ravimiohutuse järelevalve riskihindamise komitee riskijuhtimiskava kardiovaskulaarse riski adekvaatseks tuvastamiseks ebapiisavaks. Mipomerseeni negatiivset mõju kardiovaskulaarsele riskile ei ole näidatud, kuid seda ei saa välistada, sest andmed on liiga piiratud.

Inimravimite komitee arvamus 3. põhjenduse kohta

Keskendudes HoFH-ga sihtpopulatsioonile, märkis inimravimite komitee, et ravi katkestajate osakaal HoFH-ga patsientide hulgas, kes osalesid 6-kuulises DB põhiuuringus CS5 ja kes nõustusid osalema ka OL-i laiendusuuringus CS6 (üks või kaks aastat, sh uuringu CS5 aeg), oli esimese kahe aasta jooksul umbes 60% (23/38). Uuringu katkestamise sagedus oli HoFH-ga patsientidel ja kogu OLE CS6 populatsioonis ühesugune (56%). 2-aastase (maksimaalselt) ravi jooksul katkestas ravi kõrvalnähtude tõttu peaaegu 50% (18/38) HoFH-ga patsientidest, peamiselt süstekoha reaktsioonide (ISR), gripilaadsete sümptomite (FLS) ja maksaensüümide sisalduse suurenemise tõttu.

Ravi katkestamise sagedust, kuigi see on taotleja sõnul „sarnane sellega, mida on täheldatud statiinide, muude lipiidisisaldust vähendavate ravimite ja muude heakskiidetud subkutaanselt süstitavate ravimite korral, mida on uuritud samalaadsetes pikaajalistes uuringutes“, tuleb vaadelda tuvastatud ohutusprobleemide ja vaatlusaluse piiratud populatsiooni kontekstis.

Kynamro patsientide tugiprogrammi osas leidis inimravimite komitee, et selle

kasulikkust, sobivust ja rakendatavust erinevates EL riikides on raske ennustada.

3. põhjendusega seoses leidis inimravimite komitee, et suurt ravi katkestamise sagedust ei saa iseenesest pidada piisavaks põhjuseks jätta heaks kiitmata efektiivne ravivõimalus väga suure kardiovaskulaarse riskiga populatsiooni jaoks, kuid populatsiooni tasemel mõjutab ravimi kehv talutavus, mis põhjustab vähest ravirežiimi järgimist, pikaajaliseks/eluaegseks kasutamiseks ettenähtud ravimi kasutamist negatiivselt. Patsiendi jaoks on kõige halvem stsenaarium see, et ta ei saa mipomerseenist võimalikku kasu vähenenud kardiovaskulaarse haigestumuse/suremuse näol, sest ta ei talu pikaajalist ravi, kuid tal võib tekkida maksakahjustus mipomerseenist tingitud steatohepatiidi tõttu. Peale selle kaalus inimravimite komitee ekspertide rühmalt saadud andmeid ja märkis, et eksperdid olid ühel meelel mipomerseenravi halva talutavuse osas. Eksperdid leidsid siiski, et kasulikuks võib osutuda ravimi piiratud väljakirjutamise programm kindlaksmääratud keskustes, mis on suutelised pakkuma konkreetsetele patsientidele toetust.

Arutelude käigus kaalus inimravimite komitee, kas oleks võimalik anda eritingimustel Kynamro müügiluba taotletud piiratud näidustuseks, nagu taotleja seda suulise selgituse ajal esitas. Inimravimite komitee leidis, et seda tüüpi müügiloa andmist ei saa praegusel juhul soovitada, sest see ei täida määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 8 nõudeid, eelkõige seetõttu, et taotleja saab esitada igakülgseid andmeid Kynamro efektiivsuse ja ohutuse kohta tavalistes kasutustingimustes.

Inimravimite komitee arutas ka, kas on võimalik kaaluda tingimusliku müügiloa andmist taotletud piiratud näidustusel. Ehkki see oleks komisjoni määruse (EÜ) nr 507/2006 artikli 2 kohaselt võimalik, ei peetud seda varianti samuti kohaldatavaks, sest nimetatud määruse artiklis 4 määratletud nõuded ei ole täidetud, eriti taotlejapoolne ravimi positiivse riski ja kasulikkuse suhte näitamine ja laiahaardeliste kliiniliste andmete esitamise tõenäosus konkreetsete kohustuste kaudu. Seetõttu ei saa soovitada tingimusliku müügiloa andmist.

Kokkuvõttes järeldas inimravimite komitee taotleja, lähtudes taasläbivaatamise üksikasjalikest põhjendustest, sealhulgas uuendatud riskijuhtimise ettepanekutest maksa lipiidide ja maksatoksilisuse jälgimiseks ning uuendatud piiratud näidustuse hindamiseks, et Kynamro kasulikkuse ja riski suhe on endiselt ebasoodne.

Keeldumise alused

Arvestades järgmist:

Mipomerseeni pikaajalise kasulikkuse ja riski suhe ei ole kindlaks määratud, kuigi näidustus on piiratud HoFH-ga patsientidega. Ehkki enamik asjassepuutuvaid riske on riskijuhtimiskavas tuvastatud, peetakse riskijuhtimissüsteemi ebapiisavaks ja väljapakutud riskivähendusmeetmed ei ole mitmes olulises valdkonnas piisavad. Väljapakutud uuringud on halvasti määratletud ja on küsitav, kas need suudavad lahendada erilist huvi pakkuvaid probleeme, nagu kardiovaskulaarsed juhud / maksatoksilisus.

1. Mipomerseeni mõju pikaajalisele kardiovaskulaarsele lõpptulemusele on ebaselge. Eriti on probleemiks üldiste kardiovaskulaarsete juhtude ning olulistest kardiaalsetest kõrvalnähtudest ja kardiovaskulaarsetest juhtudest tingitud hospitaliseerimiste arvuline tasakaalustamatus. Võimalik negatiivne mõju teistele kardiovaskulaarsetele riskiteguritele, eriti põletikuline toime, immunoloogiline reaktiivsus ja renaalne toksilisus (mida näitab proteiinuuria)

võib neutraliseerida LDL-kolesterooli vähenemisest tingitud võimaliku kasuliku mõju kardiovaskulaarsele lõpptulemusele.

2. Ei ole esitatud otsustavaid tõendeid, mis toetaksid eeldust, et mipomerseenist põhjustatud maksasteatoos, mis on seotud ravimi toimemehhanismiga, kulgeks healoomuliselt. Ettevaatlikkust põhjustab maksa rasvtõve võimalik progresseerumine steatohepatiidiks ja fibroosiks, mille jälgimine patsientidel, kellel esineb põletikuliste ja fibrootiliste muutuste risk, nõuab muuhulgas korduvat maksabiopsiat. Samuti võib maksahaigus olla pöördumatu isegi mipomerseenravi lõpetamisel.
3. Mipomerseenravi suur katkestamise sagedus 2–3 aasta pärast, isegi piiratud HoFH populatsioonis, jääb oluliseks probleemiks, mis vähendab tunduvalt patsientide arvu, kes võivad saada kasu lipiidisisaldust vähendavast toimest. Arvestades, et ravi katkestamise põhjuseks on peamiselt talumatus, ei ole tõenäoline, et ravi jätkajate arv kliinilises praktikas suureneks,

on inimravimite komitee seisukohal, et eelnimetatud ravimi ohutus ja efektiivsus ei ole nõuetekohaselt või piisavalt tõestatud.

Seetõttu soovib inimravimite komitee määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 12 alusel keelduda Kynamro müügiloa andmisest.