

## **Liite**

**Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet hakemuksen epäamiselle**

## **Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet hakemuksen epäämiseksi**

### **Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Kynamro**

- Laatu

Tämän lääkevalmisteen laatua pidetään hyväksyttävänä. Valmisteen yhdenmukaisen kliinisen toiminnan kannalta olennaisia fysikaalis-kemiallisia ja biologisia ominaisuuksia on tutkittu ja niitä hallitaan hyväksyttävästi. Lausunnon antamisen ajankohtana ei ole selvittämättömiä seikkoja, jotka liittyvät vaikuttavan aineen tai lääkevalmisteen laatuun.

- Teho

Statiineihin lisättynä mipomerseenihoito pienentää LDL-kolesterolin määrää tilastollisesti merkitsevästi ensisijaisen päätetapahtuman aikapisteessä lähtötilanteeseen verrattuna. Homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa (HoFH) sairastavilla potilailla kolesterolipitoisuus pieneni 24,7 prosenttia ja vakavaa heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa (HeFH) sairastavilla potilailla se pieneni 35,9 prosenttia. Tämä vastaa mipomerseenilla aikaansaattua 21 prosentin (HoFH) ja 48 prosentin (HeFH) pienenemistä, kun otetaan huomioon lumelääkekorjaus. Absoluuttisina lukuina tämä vastaa LDL-kolesterolin vähenemistä -100 mg/dl:ssä ja -114 mg/dl:ssä ensisijaisen päätetapahtuman aikapisteessä lähtötilanteeseen verrattuna. Tätä voidaan pitää kliinisesti merkitsevänä. Noin 70 prosentilla keskeisten tutkimusten mipomerseeniryhmien potilaista LDL-kolesterolin pitoisuus pieneni vähintään 15 prosenttia lähtötilanteesta ensisijaisen päätetapahtuman aikapisteeseen. Lumelääkeryhmissä pitoisuus pieneni noin 20 prosentilla potilaista. Myös apo B-, kokonaiskolesteroli- ja non-HDL-kolesteroliarvojen pieneneminen lähtötilanteesta ensisijaisen päätetapahtuman aikapisteeseen saakka oli prosenttimääräisesti tilastollisesti merkitsevää mipomerseeniryhmissä lumelääkkeeseen verrattuna. Keskeisistä tutkimuksista ja OLE CS6 -tutkimuksesta saatujen tietojen mukaan keskeyttämisaste voi kuitenkin olla jopa 50–70 prosenttia kahden vuoden jälkeen. Keskeyttäminen johtuu pääasiassa siitä, että potilaat eivät ole sietäneet mipomerseenihoitoa hyvin. Tämä vähentää merkittävästi niiden potilaiden määrää, jotka saattavat hyötyä lääkkeen lipidiarvoja pienentävästä vaikutuksesta pitkällä aikavälillä, mitä pidetään suurena huolenaiheena. HoFH-ryhmässä keskeyttämisaste oli vain kahdeksan prosenttia kolmen vuoden jälkeen; 63 prosenttia tästä potilasmäärästä keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi.

Mipomerseenin kardiovaskulaarisiin vaikutuksiin pitkällä aikavälillä liittyy edelleen epäselvyyksiä. Mahdolliset kardiovaskulaarisiin riskitekijöihin kohdistuvat kielteiset vaikutukset saattavat heikentää mahdollista suotuisaa kardiovaskulaarista vaikutusta, joka johtuu LDL-kolesterolin vähenemisestä.

- Turvallisuuden liittyvät huolenaiheet

Mipomerseenia koskeva turvallisuustietokanta, joka perustuu toteutettuun kliiniseen ohjelmaan, on pieni, kun otetaan huomioon alkuperäinen kohdepotilasjoukko, jossa on tarkoitus olla mukana HeFH-potilaita, vaikka se rajataankin vakaviin tapauksiin.

Tämä herättää kuitenkin vakavia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita kummankin potilasryhmän osalta. Sellaisen lääkevalmisteen kohdalla, joka on tarkoitettu suojaamaan potilaita suurelta kardiovaskulaaristen tapahtumien riskiltä, tiedot vaikeista kardiovaskulaarisista haittatapahtumista (MACE) vaiheen 3 tutkimusten aikana aiheuttavat turvallisuuteen liittyvää huolta. Mipomerseeni pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta asianmukaisesti, mutta sen pitkäaikainen käyttö saattaa aiheuttaa muita kardiovaskulaarisiin riskitekijöihin kohdistuvia muutoksia, jotka voivat kumota suotuisan vaikutuksen.

Mipomerseeni vaikuttaa haitallisesti maksaan, eikä muita mekanismeja, joiden seurauksena on rasvan kertymisen lisäksi maksavaurioita, voida sulkea pois. On tärkeää todeta, että steatoosi korreloi kolesterolipitoisuuteen liittyvän vaikutuksen kanssa. Tämä on omiaan lisäämään huolta tämän lääkehoidon pitkäaikaisesta käyttökelpoisuudesta eritoten niillä potilailla, joilla suotuisa vaikutus lipidiprofiiliin on selvempi kuin muilla. Ei tiedetä, mikä on se raja-arvo, jonka kohdalla steatoosi tai maksan rasvafraktio aiheuttavat tulehduksen tai etenevän maksasairauden. Tämän vuoksi maksaan liittyvien haittatapahtumien alkamisen seuranta on vaikeaa.

Kasvainten ja syövän numeerisesti suurempi määrä lisää turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita entisestään. Mipomerseenihoitoon ja kasvainten ilmaantumisen välillä ei ole osoitettu olevan suhdetta, mikä johtuu pääasiassa vähäisestä ilmaantuvuudesta, järjestelmällisen arvioinnin puutteesta tutkimusten aikana sekä lyhyestä aikavälistä mipomerseenihoitoon aloittamisen jälkeen, mutta on edelleen epäselvää, miten merkittäviä nämä havainnot ovat kliinisesti. Mipomerseenin käytön yhteydessä esiintyy myös paljon flunssan kaltaisia oireita, mikä vaikuttaa tulehduksen merkkiaineisiin ja vähentää komplementtikomponenttia C3. Mipomerseeni voi olla immunogeenista, ja 65 prosentilla valmistetta käyttäneistä potilaista havaittiin vasta-aineita. Lisäksi komplementin aktivoituminen lisääntyi enemmän potilailla, joiden elimistössä muodostui vasta-aineita. Näiden havaintojen seurauksista ei ole kuitenkaan varmaa tietoa.

Näin ollen lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen 13. joulukuuta 2012, että mipomerseenin hyöty-riskisuhde on kielteinen.

Lääkevalmistekomitean 13. joulukuuta 2012 hyväksymien tieteellisten johtopäätösten mukaan Kynamroa ei voida hyväksyä seuraavaan käyttöaiheeseen:

*Kynamro on apolipoproteiini B:n (apo B:n) synteessin estäjä, joka on tarkoitettu homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa (HoFH:ta) sairastaville aikuisille potilaille käytettäväksi erittäin hyvin siedettyjen, lipidiarvoja pienentävien lääkkeiden ja ruokavalion lisänä LDL-kolesterolin (LDL-C:n) vähentämiseen.*

Myyntilupa evättiin seuraavin perustein:

Mipomerseenin pitkäaikaista hyöty-riskisuhdetta ei ole voitu määrittää, vaikka käyttöaihe on rajattu HoFH:ta sairastaviin potilaisiin.

- Lääkevalmistekomitean perustelu 1: Mipomerseeniin liittyvien steatoosin pitkäaikaiset seuraukset ovat suuri huolenaihe, ja niiden seuranta kliinisessä käytännössä noninvasiivisilla testeillä on vaikeaa.
- Lääkevalmistekomitean perustelu 2: Mipomerseeniin liittyvien kardiovaskulaaristen vaikutusten edelleen epäselviä. Huolta aiheuttaa etenkin numeerinen epätasapaino, joka liittyy kardiovaskulaarisiin tapahtumiin

kokonaisuudessaan, vaikeisiin kardiovaskulaarisiin haittatapahtumiin sekä kardiovaskulaarisista syistä johtuvaan sairaalahoidon tarpeeseen. Mahdolliset kielteiset vaikutukset, varsinkin tulehdukselliset vaikutukset, immunologinen reaktiivisuus, verenpaineen kohoaminen ja munuaistoksisuus (minkä osoittaa proteinuria), jotka kohdistuvat kardiovaskulaarisiin riskitekijöihin, saattavat kumota mahdollisen suotuisan kardiovaskulaarisen vaikutuksen, joka liittyy LDL-kolesterolin vähenemiseen.

- Lääkevalmistekomitean perustelu 3: Merkittävä huolenaihe on myös mipomerseenihoidon 2–3 vuoden kuluttua keskeyttäneiden suuri kokonaismäärä. Vaikka se rajoittui HoFH-potilaisiin, se rajoittaa suuresti niiden potilaiden määrää, joille lääkkeen lipidejä vähentävästä vaikutuksesta voi olla hyötyä. Koska keskeyttäminen johtuu pääasiassa siitä, etteivät potilaat sietäneet lääkettä, on epätodennäköistä, että keskeyttäneiden määrä pienenesi vähemmän valikoidussa potilasjoukossa tavallisessa hoitokäytännössä.

Hakija toimitti 31. tammikuuta 2013 yksityiskohtaiset perusteet pyynnölle käsitellä uudelleen lääkevalmistekomitean lausunto, jossa se suositteli myyntiluvan epäämistä.

*Yhteenvedo hakijan uusintakäsittelypyynnön perusteista:*

Hakija pyysi lääkevalmistekomitean mipomerseenia koskevan lausunnon uusintakäsittelyä ja mipomerseenin hyöty-riskisuhteen uudelleenarviointia hyvin pienessä potilasjoukossa (arvioitu potilasmäärä Euroopan unionissa on 500 potilasta), joka sairastaa homotsygoottista hyperkolesterolemiaa (HoFH:ta). Tämän potilasjoukon lääketieteellinen hoito on puutteellista. Hakija käsitteli lääkevalmistekomitean huolenaiheita, joita ovat maksaan ja kardiovaskulaarisiin seikkoihin liittyvä turvallisuus, lääkkeen siedettävyyden ja lääkehoidon keskeyttäneet potilaat. Lisäksi hakija käsitteli lääkkeen hyväksymisen jälkeisiä hallintasuunnitelmia, jotka liittyvät HoFH-potilaiden hyöty-riskisuhteeseen, jota hakija pitää suotuisana.

Mipomerseenin myyntilupahakemuksessa alun perin ehdotettuun käyttöaiheeseen kuului sekä HoFH että vaikea HeFH. Tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän kokouksessa (syyskuussa 2012) käytyjen keskustelujen perusteella hakija rajasi käyttöaiheen vain HoFH-potilaisiin, joilla syynä sydän- ja verisuonisairastuvuuteen ja ennenaikaisiin kuolemiin on elinikäinen altistuminen erittäin suurelle LDL-kolesterolipitoisuudelle. Mipomerseenista johtuvasta LDL-kolesterolipitoisuuden pienemisestä tässä potilasjoukossa, jolla on suuri ennenaikaisen kuoleman riski, koituvan hyödyn oletetaan olevan mittavan (useiden kliinisten tutkimusten meta-analyysin perusteella sepelvaltimotaudin riski pienenee mahdollisesti yli 50 prosenttia) verrattuna mipomerseenihoitoon liittyviin tunnettuihin ja hypoteettisiin riskeihin.

Hakija käsitteli seuraavia seikkoja:

- Tilastollisesti merkitsevä LDL-kolesterolipitoisuuden keskimääräinen väheneminen, joka oli noin 25 prosenttia (absoluuttinen muutos oli -2,92 mmol/l) HoFH-potilailla, jotka jo käyttivät erittäin hyvin siedettyä, lipidiarvoja pienentävää lääkettä, on erittäin merkityksellistä tässä pienessä potilasjoukossa, jonka lääketieteellinen hoito on puutteellista.
- Mipomerseeniin maksaan kohdistuvat vaikutukset (mukaan luettuina maksan

transaminaasiarvojen suureneminen ja rasvan kertyminen maksaan) vähenevät tai tasaantuvat useimmilla potilailla hoidon jatkuessa, ja ne palautuvat lähtötilanteen mukaisiksi, kun potilaat lopettavat mipomerseenihoidon. Hakija esitti kattavan, maksavaikutusriskien hallintaan tähtäävän toimintatavan, johon sisältyi maksan transaminaasiarvojen seuranta, maksan kuvantaminen maksarasvan määrän arvioimiseksi sekä kliinisten merkkien/oireiden tarkkailu mahdollisen maksavaurion varalta.

- Testattujen potilaiden määrä oli pieni. Hoitoaika lumelääkevertailuissa tutkimuksissa oli kuusi kuukautta, ja seuranta-aika oli niin ikään kuusi kuukautta. Lopullisia päätelmiä kardiovaskulaarisista haittatapahtumista, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa, ei voida tehdä tässä ajassa. Tähän saakka tehtyjen analyysien tulokset eivät tue sitä, että hoitoryhmien välillä olisi ollut eroa vaikeiden kardiovaskulaaristen haittatapahtumien määrässä. Lisää tietoa kerätään meneillään olevista ja ehdotetuista tutkimuksista.

- Mipomerseenihoidon keskeyttäneiden määrä (ottaen huomioon potilaan hyväksymän hoidon pituuden) vastaa niitä määriä, joita on havaittu statiinihoitojen ja muiden rasva-arvoja pienentävien lääkkeiden sekä muiden hyväksytyjen, ihon alle injektoitavien lääkkeiden samankaltaisissa pitkäaikaisissa tutkimuksissa, joskaan tämän tutkimuksen todellista osallistumisastetta ei voida arvioida, koska pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa ei ollut lumelääkevertailua. Hakija on ehdottanut potilaille tarkoitettua tukiohjelman (laaja tutkimukseen loppuun saakka osallistumista tukeva ohjelma) tämän huolenaiheen käsittelemiseksi. Vaikka muutama potilas saattaa keskeyttää hoidon, pitkäaikaisessa hoidossa pysyville potilaille oletetaan koituvan hyötyä siitä, että LDL-kolesterolipitoisuus pienenee tuntuvasti.

Hakija esitti päivitetyn ehdotuksen valmisteyhteenvedoksi ja riskinhallintasuunnitelmaksi sekä hyväksynnän jälkeen toteutettavan turvallisuustutkimuksen (PASS). Hakija katsoo, että mipomerseeni olisi tärkeä hoitovaihtoehto, jolla voitaisiin vastata HoFH-potilaiden puutteellisen lääketieteellisen hoidon tarpeisiin.

#### *Lääkevalmistekomitea pohti seuraavia seikkoja:*

Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki uusintakäsittelypyynnön yksityiskohtaiset perusteet sekä hakijan esittämät argumentit ja otti huomioon lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (kokous 4.–7. helmikuuta 2013) sekä neuvoa-antavan asiantuntijaryhmän (kokous 12. maaliskuuta 2013) näkemykset.

#### *Lääkevalmistekomitean näkemys perusteesta 1*

Kliinisessä kehitysohjelmassa havaittiin, että maksan transaminaasiarvot (ALAT, ASAT) ja maksan rasva-arvot olivat usein kohonneet potilailla, jotka saivat mipomerseenihoitoa.

#### *Maksaentsyymiarvojen kohoaminen*

Kohonneiden ALAT- ja ASAT-arvojen osalta esitetään yhteenveto tuloksista, jotka on saatu yhdistetyistä vaiheen 3 tutkimuksista (mipomerseeni n = 261, lumelääke n = 129, mukana sekä HoFH- että HeFH-potilaita). Vaiheen 3 yhdistetyissä tutkimuksissa 36 potilaalla (13,8 prosenttia), jotka saivat mipomerseenia, ALAT- ja ASAT-arvot kohosivat siinä määrin, että niiden perusteella oli tutkimussuunnitelmassa

määrättyjen valvonta-/turvallisuussääntöjen mukaisesti tehtävä maksaentsyymien laboratoriotutkimuksia. Näistä potilaista 14:lle mipomerseenin antaminen lopetettiin (lopetussäännöt: ASAT-/ALAT-arvot vähintään kahdeksan kertaa normaalin ylärajaa suuremmat yhden kerran, ASAT-/ALAT-arvot vähintään viisi kertaa normaalin ylärajaa suuremmat seitsemän päivän ajan tai ASAT-/ALAT-arvot vähintään kolme kertaa normaalin ylärajaa suuremmat ja kohonnut bilirubiiniarvo). Mipomerseeniryhmässä oli 22 potilasta, joiden ALAT-arvo oli vähintään kolme kertaa suurempi kuin normaalin yläraja. Näistä potilaista 19:llä ALAT-arvo pieneni tätä pienemmäksi, kun hoitoa jatkettiin. Avoimessa jatkotutkimuksessa potilaiden seuraavat arvot suurensivat: ALAT (18 prosentilla), ASAT (16 prosentilla), maksaentsyymit (kolmella prosentilla), epänormaalit maksan toimintaa koskevat testitulokset (kahdella prosentilla) ja transaminaasit (0,7 prosentilla). Yhteensä 22 potilaalla (15,6 prosentilla) ALAT- ja ASAT-arvot suurensivat niin paljon, että oli tehtävä tutkimussuunnitelmassa määritettyjen valvonta-/turvallisuussääntöjen mukaiset maksaentsyymien laboratoriotestit. Mipomerseenin antaminen lopetettiin kahdeksalla (5,7 prosentilla) näistä potilaista.

Hakija väittää, että valtaosalla potilaista ALAT- ja ASAT-arvot tasaantuvat tai pienenevät, vaikka hoitoa jatketaan, tai kun mipomerseenihoito lopetetaan, arvot palautuvat (lähes) lähtötilanteen arvoihin. Näin ei välttämättä ole kaikkien potilaiden kohdalla, ja niiden potilaiden, joilla ALAT- tai ASAT-arvo pysyy koholla, maksavaurion riskistä ei ole tarkkaa tietoa. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei myöskään ole selvää, saavuttivatko potilaiden ALAT- tai ASAT-pitoisuudet suurimman mahdollisen tason (tasaantuminen). Kaikissa vaiheen 3 tutkimuksissa jätettiin valitsematta potilaita, joilla oli "merkittävä maksasairaus". HoFH-potilaiden keskuudessa tehdyssä keskeisessä tutkimuksessa (ISIS 301012-CS5) jätettiin valitsematta myös potilaita, joilla oli ollut dokumentoitu maksasairaus, maksakirroosi tai steatoosi. Maksan asianmukaisen toiminnan varmistamiseksi poissulkuperusteina käytettiin myös laboratorioarvoja (ALAT, ASAT vähintään 1,5 kertaa normaalin ylärajaa suurempi).

### *Steatoosi*

Lääkevalmistekomitea totesi, että kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa (ISIS 301012-CS7 ja ISIS 301012-CS12) maksan rasvafraktiota arvioitiin magneettikuvauksen avulla lähtötilanteessa ja viikolla 28 (tai ennenaikaisen lopettamisen ajankohtana):

- Mipomerseenilla hoidettujen potilaiden maksan rasvafraktio kohosi keskimäärin 9,6 prosenttia, kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla luku oli 0,02 prosenttia.
- Yhdistetyissä MRI-tutkimuksissa mipomerseenilla hoidetuista potilaista 61,8 prosentilla (63/102) maksan rasvapitoisuus lisääntyi vähintään viisi prosenttia.

OLE-tutkimuksessa niiden potilaiden määrä, joista on saatavilla tietoa lähtötilanteesta, viikolta 26, viikolta 52 ja viikolta 72, on liian pieni, jotta voitaisiin tehdä pitäviä johtopäätöksiä mipomerseenihoitoon liittyvän rasvan kertymisen pitkäaikaisista vaikutuksista. HoFH-potilaiden keskuudessa tehdyssä keskeisessä tutkimuksessa (ISIS 301012-CS5) maksan rasvapitoisuutta ei mitattu rutiininomaisesti lähtötilanteen jälkeen, mutta hakijan mukaan CS5-tutkimuksessa oli 11 potilasta, joiden maksan rasvapitoisuutta arvioitiin lähtötilanteessa ja vähintään 12 kuukauden kuluttua mipomerseenihoidon aloittamisesta.

Maksan rasvapitoisuuden suurenemisen ja apo B:n suuremman prosenttimääräisen

vähentämisen välillä oli yhteys, mikä on yhdenmukaista mipomerseenin vaikutustavan kanssa. Tämä viittaa siihen, että mipomerseenin rasva-arvoja pienentävän vaikutuksen suuruuden ja steatoosin vakavuuden välillä on suora yhteys. Lääkevalmistekomitea katsoo, ettei tätä huolenaihetta ole vielä käsitelty riittävästi.

Kirjallisuuden mukaan (esimerkiksi AWMF:n ohjeet ei-alkoholiperäisen rasvamaksasairauden ja alkoholiperäisen rasvamaksasairauden histopatologiasta; Saksan patologian yhdistys, 2009) maksan steatoosin / ei-alkoholiperäisen rasvamaksasairauden (NAFLD:n) luonnollista kulkua yksittäisillä potilailla ei voi ennustaa, mutta vaikuttaa siltä, että steatoosi voi edetä steatohepatiitiksi/NASHiksi noin 10–20 prosentissa tapauksista, ja alle viidelle prosentille näistä tapauksista kehittyy kirroosi. Koska mipomerseenin tutkimusohjelmassa ei tehty maksabiopsiaa säännöllisesti, on epäselvää, oliko niitä potilaita, joille kehittyi mipomerseenista johtuva steatoosi, paljon vai vähän, ja oliko heillä myös tulehduksellisia muutoksia ja fibroosia, ts. voiko heille kehittyä steatohepatiitti, joka ei mahdollisesti parane hoidon lopettamisen jälkeen.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että mipomerseenin maksaan kohdistuvan myrkyllisyyden osalta hakija esitti vain ne näkökohdat, jotka oli jo arvioitu alustavassa menettelyssä, ei siis muita seikkoja, joiden perusteella olisi voitu tehdä toisenlaisia johtopäätöksiä. Mipomerseenihoito voi aiheuttaa maksan entsyymiarvojen kohoamista ja maksan steatoosia, mikä voi johtaa steatohepatiitin kehittymiseen. On siis olemassa huoli siitä, että tämä voi johtaa maksafibroosiin ja lopulta kirroosiin usean vuoden kuluessa. Kun otetaan huomioon, että rasvan kertyminen maksaan korreloi lääkkeen niihin vaikutuksiin, jotka kohdistuvat LDL-kolesteroliin, on todennäköistä, että tämä maksavaikutus ilmenee käytännössä kaikilla potilailla, joilla lääkkeen vaikutus on huomattava.

Tärkeä kysymys onkin, miten tunnistetaan ne potilaat, joilla on erityinen riski saada pitkäaikainen maksavaurio ja voiko joillekin niistä potilaista, joiden kohonneet transaminaasiarvot ja maksan rasvafraktioarvo eivät palaudu lähtötilanteen arvoihin mipomerseenihoidon lopettamisen jälkeen, kehittyä pysyvä hepatotoksisuus, koska näillä potilailla on etenevän maksasairauden kehittymisen riski. Vaikka tällainen maksasairaus voi kehittyä pitkäaikaisen hoidon jälkeen, jolloin potilaille on voinut koitua kardiovaskulaariseen järjestelmään kohdistuvaa hyötyä, hepatotoksisuus voi kehittyä myös seurauksena maksan kohonneista entsyymiarvoista jo lyhyenkin hoidon jälkeen siitä huolimatta, että potilaat lopettavat hoidon varhaisessa vaiheessa. Näille potilaille ei ehdi koitua kardiovaskulaariseen järjestelmään kohdistuvaa hyötyä. Mipomerseeni on lääke, joka on tarkoitettu elinikäiseen käyttöön. Sen vuoksi on tärkeää hankkia lisää pitkän aikavälin tietoa sen turvallisuudesta maksan osalta HoFH-potilailla, ennen kuin myyntilupa voidaan myöntää. Lääkevalmistekomitea katsoi, että tässä aikapisteessä hakija ei ole esittänyt tällaisia tietoja.

*Lääkevalmistekomitean näkemys perusteesta 2:*

*Takautuvasti analysoitu kardiovaskulaarinen riski*

Mipomerseenin keskeiset tutkimukset eivät olleet prospektiivisiä, eikä niitä ollut suunniteltu tuottamaan kardiovaskulaariseen turvallisuuteen liittyvää tietoa. Näin ollen esitetyistä tiedoista voidaan tehdä vain vähän johtopäätöksiä. Lääkevalmistekomitea piti tätä suurena puutteena, ja myös neuvoa-antava asiantuntijaryhmä kritisoi sitä.

Rasva-aineenvaihdunnan häiriöihin tarkoitettujen lääkevalmisteiden kliinistä tutkimusta (Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders, CPMP/EWP/3020/03/2004) koskevissa ohjeissa todetaan tästä asiasta, että turvallisuutta koskevan tietokannan on oltava riittävän suuri, jotta kaikki epäilykset uuden lääkkeen haitallisesta vaikutuksesta kuolleisuuteen voitaisiin sulkea kohtuudella pois ja että tämä vaatimus on erityisen tärkeä niiden lääkkeiden kohdalla, jotka kuuluvat uuteen lääkeluokkaan. Lisäksi ohjeissa sanotaan, että "uusi lipidejä muuntava aine voidaan hyväksyä vain, jos sen haitallisesta vaikutuksesta sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole merkkejä. Muussa tapauksessa lisätutkimukset ovat pakollisia, jotta lääkkeen vaikutusta näihin parametreihin voitaisiin selventää." Kardiovaskulaariseen järjestelmään liittyvien turvallisuustietojen kannalta prospektiiviseksi suunniteltua tutkimusta käsitellään tarkemmin rasva-aineenvaihdunnan häiriöihin tarkoitettujen lääkevalmisteiden kliinistä tutkimusta koskevassa ohjeluonnoksessa (EMA/CHMP/718840/2012), joka on laadittu hiljattain.

Lääkevalmistekomitea myöntää, ettei suuren tietokannan kerääminen ole todennäköistä HoFH-potilaiden kaltaisessa pienessä potilasjoukossa, mutta kuten näissä ohjeissa korostetaan, kardiovaskulaariseen järjestelmään liittyvien turvallisuustietojen seuranta on silti tärkeää. Näin ollen kardiovaskulaarisiin tapahtumiin liittyvän ennalta määritetyn päätelmän puute on selvä epäkohta, ja jos kardiovaskulaarisissa tapahtumissa havaitaan selvä ero, se voi aiheuttaa huolta pienestä tietokannasta huolimatta.

#### *Kardiovaskulaarisiin tapahtumiin liittyvä numeerinen epätasapaino*

Siitä huolimatta, että kardiovaskulaariset tapahtumat analysoitiin jälkikäteen, keskeisissä tutkimuksissa havaittu epätasapaino on huolestuttavaa. Koska näitä tapahtumia ei ollut yhdistettyjen vaiheen 3 keskeisten tutkimusten lumelääkeryhmien potilailla, joilla oli erittäin suuri kardiovaskulaarinen riski, ja koska otoskoko oli suhteellisen pieni ja koska tutkimus kesti lyhyen aikaa, tämä havainto saattaa toisaalta johtua myös sattumasta. Tämä perustuu siihen ajatukseen, että suuren riskin potilasjoukossa myös lumelääkeryhmässä voitaisiin odottaa enemmän haittatapahtumia. Vastaavassa potilasjoukossa tehdyssä tutkimuksessa tapahtumien vuotuisiksi määräksi on ilmoitettu kuusi prosenttia, kun yhdistetty päätetapahtuma koostui ei kuolemaan johtavasta sydäninfarktista ja sydänperäisestä kuolemasta (Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet). Samankaltaista tai suurempaa määrää tapahtumia voidaan odottaa myös vaikeiden kardiovaskulaaristen haittatapahtumien (kuten akuutti sydäninfarkti, halvaus tai aivoverenkiertohäiriö, epästabili angiina, suoniteitse tehtävä sepelvaltimotoimenpide ja sepelvaltimon ohitusleikkaus) osalta potilasjoukossa, joka on samanlainen kuin keskeisiin vaiheen 3 tutkimuksiin osallistunut joukko (HoFH:ta ja vaikeaa HeFH:ta sairastavat potilaat). Lisäksi yhdistetyssä vaiheen 2 ja 3 tutkimusjoukossa (mukaan luettuina potilaat, joilla oli HoFH-potilaiden erittäin suureen riskiin nähden hieman pienempi kardiovaskulaarinen riski) havaittiin enemmän vaikeita kardiovaskulaarisia haittatapahtumia, mikä viittaa jälleen siihen mahdollisuuteen, että vaikeiden kardiovaskulaaristen haittatapahtumien puuttuminen keskeisten tutkimusten (jotka olivat kaiken kaikkiaan pieniä) lumelääkeryhmistä voi olla sattumasta johtuva havainto. Suoraa vertailua mipomerseeniin näissä kahdessa tutkimuksessa ei sovi kuitenkaan jättää huomiotta.

#### *Mahdollinen vaikutus LDL:n vähenemiseen*



Hakijan mukaan mipomerseenihoidon yhteydessä havaitun LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemisen oletetaan mahdollisesti vähentävän sepelvaltimotaudin riskiä yli 50 prosenttia. Tämä perustuu useista tutkimuksista peräisin olevien tietojen meta-analyysiin (Baigent 2010, the Lancet). Lääkevalmistekomitea katsoi tämän oletuksen tarkoittavan sitä, että mipomerseenihoidon hyödyt HoFH-potilailla olisivat suuremmat kuin tämän uuden aineen haitallinen vaikutus, jota ei tunneta. Komitea on samaa mieltä siitä, että LDL-kolesterolin vähenemisen voidaan ennakoida viittaavan myös pitkäaikaisen kardiovaskulaarisen riskin pienenemiseen, mutta väitetty sepelvaltimotaudin riskin pieneneminen 50 prosentilla on spekulatiivista. On epävarmaa, voidaanko ehdotettuja ekstrapolointeja soveltaa, eli tarkoittaako HoFH-potilailla havaittu LDL-kolesterolin pieneneminen asteikon yläpäästä alkaen sitä, että kardiovaskulaarinen riski pienenee statiineilla hoidetuissa laajoissa hyperlipidemiaa sairastavissa populaatioissa, joissa potilaiden terveydentila vaihtelee, yhtä paljon kuin nyt on väitetty. Tämän näkemyksen vahvistivat myös asiantuntijat, jotka pitivät ekstrapolointia vain hypoteettisena.

Lisäksi on otettava huomioon, että arviot on saatu pienestä HoFH-potilaiden joukosta, ja vaikka hoitovaikutus LDL-kolesterolin vähenemiseen on osoitettu, arvion suuruusluokka on silti altis vaihtelulle. LDL-kolesterolin väheneminen on vain yksi kardiovaskulaariseen riskiin vaikuttava mekanismi, ja kuten edellä on todettu, lääkkeellä ei saa olla sellaista haitallista vaikutusta, joka voi kumota tällaiset parannukset.

Johtopäätös perusteesta 2 on siis se, etteivät hakijan toimittamat tiedot Kynamron myyntilupahakemuksen uusintakäsittelyä varten tarjonneet uusia näkökohtia lääkevalmistekomitean aiempaan arviointiin, joka koski mipomerseenihoitoa ja kardiovaskulaarista riskiä. Kliiniset tutkimukset eivät olleet prospektiivisiä, eikä niiden perusteella voitu tuottaa kardiovaskulaariseen turvallisuuteen liittyviä tietoja, joten esitetyistä tiedoista voidaan tehdä vain vähän johtopäätöksiä. Vaikka asiaan liittyy edelleen huomattavia epäselvyyksiä, analyysit viittaavat kaiken kaikkiaan siihen, että mipomerseenihoidolla on epäsuotuisa vaikutus useisiin kardiovaskulaarisiin riskitekijöihin. Lisäksi lääkevalmistekomitea totesi, etteivät asiantuntijat olleet vakuuttuneita siitä, etteikö mipomerseeni liittyisi munuaisiin ja kardiovaskulaariseen järjestelmään liittyviin haittoihin. Komitea katsoi, että hakijan väittämä, jonka mukaan riski sairastua sepelvaltimotautiin viiden vuoden aikana pienenee mipomerseenihoidolla vähintään 50 prosenttia, on puhtaasti hypoteettinen. Ja vaikka olennaiset riskit (käyttöohjeista poikkeavaa käyttöä lukuun ottamatta) on yksilöity riskienhallintasuunnitelmassa, lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea katsoo, että kardiovaskulaarista riskiä ei ole otettu riittävästi huomioon riskinhallintasuunnitelmassa. Mipomerseenin haitallista vaikutusta kardiovaskulaariseen riskiin ei ole osoitettu, mutta sitä ei ole myöskään suljettu pois, koska tietoja on liian vähän.

### *Lääkevalmistekomitean näkemys perusteesta 3*

HoFH-potilaiden osalta lääkevalmistekomitea totesi, että niistä HoFH-potilaista, jotka oli valittu keskeiseen kuuden kuukauden mittaiseen kaksoissokkoutettuun tutkimukseen CS5 ja jotka suostuivat jatkamaan avoimessa jatkotutkimuksessa CS6 (vuoden tai kaksi, mukaan luettuna aika CS5-tutkimuksessa), noin 60 prosenttia

(23/38) keskeytti tutkimuksen kahden ensimmäisen vuoden aikana. Keskeyttäneiden määrä oli HoFH-potilaiden ja OLE CS6 -tutkimuksen kokonaispotilasjoukon osalta samankaltainen (56 prosenttia). Enintään kahden vuoden pituisen hoidon jälkeen miltei 50 prosenttia (18/38) näistä HoFH-potilaista keskeytti hoidon haittavaikutusten takia. Ne johtuivat pääasiassa injektiokohdan reaktioista, flunssan kaltaisista oireista ja maksaentsyymiarvojen kohoamisesta.

Keskeyttäneiden määrää – vaikka se ”vastaa niitä määriä, joita on havaittu statiinihoitojen ja muiden rasva-arvoja pienentävien lääkkeiden sekä muiden hyväksytyjen, ihon alle injektoidavien lääkkeiden samankaltaisissa pitkäaikaisissa tutkimuksissa”, kuten hakija väittää – on tarkasteltava havaittujen turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden ja tutkitun potilasjoukon pienuuden valossa.

Kynamron potilaille tarkoitetusta tukiohjelmasta lääkevalmistekomitea totesi, että sen käyttökelpoisuutta, sopivuutta ja sovellettavuutta eri EU-valtioissa on vaikea ennakoida.

Perusteen 3 osalta lääkevalmistekomitea katsoi, että keskeyttäneiden suuri määrä ei sinänsä ole riittävä peruste evätä myyntilupa tehokkaalta hoitovaihtoehdolta potilasjoukossa, jonka potilailla on suuri kardiovaskulaarinen riski, mutta potilasjoukon tasolla lääkkeen huono siedettävyys ja sen aiheuttama hoidon keskeyttämisen yleisyys vaikuttavat kielteisesti sellaisen lääkkeen hyödyllisyyteen, joka on tarkoitettu pitkäaikaiseen tai elinikäiseen käyttöön. Yksittäiselle potilaalle pahin mahdollinen skenaario voi olla se, että hänelle ei koidu mipomerseenista mahdollista hyötyä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden/kuolleisuuden pienentyntä riskiä ajatellen, vaan että hänelle aiheutuu haittaa etenevästä maksasairaudesta, joka johtuu mipomerseeniin liittyvästä steatohepatiitista. Lääkevalmistekomitea otti huomioon myös asiantuntijaryhmän kokouksen päätelmät ja totesi, että asiantuntijoiden keskuudessa vallitsi yksimielisyys siitä, että mipomerseenihoidon siedettävyys oli huono. Asiantuntijat kuitenkin katsoivat, että lääkkeen määräämisen rajoittamisesta tiettyihin keskuksiin, joissa voidaan antaa tukea yksittäiselle potilaalle, voisi olla apua.

Keskusteluissaan lääkevalmistekomitea pohti myös sitä, voitaisiinko Kynamrolle myöntää myyntilupa poikkeuksellisilla perusteilla hakemuksen mukaiseen rajattuun käyttöaiheeseen, kuten hakija esitti suullisen kuulemisen aikana. Lääkevalmistekomitea kuitenkin päätti, ettei sentyyppistä myyntilupaa voida suositella tässä tapauksessa, koska asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan vaatimukset eivät täyty etenkään siltä osin, että hakijan pitäisi pystyä toimittamaan täydelliset tiedot tehosta ja turvallisuudesta Kynamron normaaleissa käyttöolosuhteissa.

Komitea keskusteli myös siitä, voitaisiinko harkita ehdollista myyntilupaa hakemuksen mukaiseen rajattuun käyttöaiheeseen. Myöskään tätä ei pidetty toteuttamiskelpoisena, vaikka se olisi mahdollista komission asetuksen (EY) N:o 507/2006 2 artiklan nojalla, koska mainitun asetuksen 4 artiklassa määritetyt vaatimukset eivät täyty. Tämä koskee varsinkin vaatimusta, että hakijan olisi osoitettava, että lääkevalmisteen hyöty-riskisuhde on suotuisa, ja sen todennäköisyyttä, että täydelliset kliiniset tiedot voitaisiin toimittaa erityisvelvoitteiden avulla. Näin ollen tällaista ehdollista myyntilupaa ei voitu suositella.

Arvioituaan hakijan toimittaman uusintakäsittelypyynnön yksityiskohtaiset perusteet

sekä maksan rasva-arvojen ja maksamyrkyllisyyden seurantaan tarkoitettut tarkistettut riskinhallintaehdotukset ja tarkistetun rajatun käyttöaiheen hakijan laatiman hakemuksen mukaisesti lääkevalmistekomitea katsoi, että Kynamron hyöty-riskisuhde on edelleen epäsuotuisa.

### **Perusteet hakemuksen epäämiselle**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

mipomerseenin pitkäaikaista hyöty-riskiä ei ole voitu määrittää, vaikka käyttöaihe on rajattu HoFH:ta sairastaviin potilaisiin; vaikka useimmat keskeiset riskit on yksilöity riskinhallintasuunnitelmassa, riskinhallintajärjestelmää pidetään epäasianmukaisena, ja ehdotetut riskinpientämistoimet ovat puutteellisia monilla tärkeillä alueilla; ehdotetut tutkimukset on määritely heikosti, ja on kyseenalaista, voidaanko niiden avulla ratkaista tärkeät huolenaiheet, jotka liittyvät esimerkiksi kardiovaskulaariin haittatapahtumiin tai maksaan kohdistuvaan myrkyllisyyteen, ja sen, että

1. mipomerseenin pitkäaikaisiin kardiovaskulaariin vaikutuksiin liittyy edelleen epäselvyyksiä; huolta aiheuttaa etenkin numeerinen epätasapaino, joka liittyy kardiovaskulaariin tapahtumiin kokonaisuudessaan, vaikeisiin kardiovaskulaariin haittatapahtumiin sekä kardiovaskulaarisista syistä johtuvaan sairaalahoitoon joutumiseen; mahdolliset kielteiset vaikutukset, varsinkin tulehdukselliset vaikutukset sekä immunologinen ja munuaisiin liittyvä toksisuus (minkä osoittaa proteinuria), jotka kohdistuvat muihin kardiovaskulaariin riskitekijöihin, saattavat kumota mahdollisen suotuisan vaikutuksen, joka liittyy kardiovaskulaariin tuloksiin LDL-kolesterolin vähenemisen vuoksi;
2. pitävää näyttöä ei toimitettu sen oletuksen vahvistamiseksi, että mipomerseenista johtuva steatoosi, joka liittyy sen vaikutustapaan, etenee suotuisasti; on olemassa edelleen huoli siitä, että rasvamaksasairaus etenee mahdollisesti steatohepatiitiksi ja fibroosiksi; sitä varten potilaita on seurattava mahdollisten tulehduksellisten ja fibroottisten muutosten riskin varalta, ja seurantaan sisältyvät myös toistuvat maksabiopsiat; lisäksi on olemassa mahdollinen riski, että maksasairaus muuttuu pysyväksi, vaikka mipomerseenihoido lopetetaan; ja että
3. myös mipomerseenihoidon keskeyttäneiden suuri kokonaismäärä 2–3 vuoden kuluttua on huolestuttava; vaikka keskeyttäminen rajoittui HoFH-potilaisiin, se vähentää suuresti niiden potilaiden määrää, joille voi koitua mahdollista hyötyä lääkkeen lipidejä vähentävästä vaikutuksesta; koska keskeyttäminen johtuu pääasiassa siitä, etteivät potilaat sietäneet lääkettä, on epätodennäköistä, että keskeyttäneiden määrä pienenee kliinisessä käytännössä,

lääkevalmistekomitea katsoo, ettei edellä mainitun lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa ole osoitettu asianmukaisesti tai riittävästi.

Asetuksen (EY) N:o 726/2004 12 artiklan nojalla lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan epäämistä Kynamrolta.