

## **Annexe**

### **Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments**

## Conclusions scientifiques et motifs du refus présentés par l'Agence européenne des médicaments

### Résumé général de l'évaluation scientifique de Kynamro

- Questions de qualité

La qualité de ce produit est jugée acceptable. Les aspects physicochimiques et biologiques pris en considération pour la détermination de l'efficacité clinique uniforme du médicament ont été étudiés et contrôlés de manière satisfaisante. Au moment de l'adoption de l'avis, il n'y avait pas de questions en suspens concernant la qualité du principe actif ou du médicament.

- Questions d'efficacité

Le traitement par mipomersen induit une baisse statistiquement significative de 24,7 % et 35,9 % des taux de LDL-C au point d'évaluation du critère d'efficacité primaire (PECEP) par rapport à la ligne de base chez les patients présentant respectivement une hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) et une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) sévère sous doses maximales de statines. Cela correspond à une réduction de 21 % et 48 % sous mipomersen, après correction pour l'effet placebo (respectivement pour l'HFHo et l'HFHe). Dans l'absolu, cela correspond à une réduction sous mipomersen, effet placebo déduit, de -100 et -114 mg/dl de LDL-C au PECEP par rapport à la ligne de base, ce qui peut être considéré comme cliniquement pertinent. Environ 70 % des patients inclus dans les groupes mipomersen dans les essais pivots présentaient une baisse des taux de LDL-C d'au moins 15 % par rapport à la ligne de base au PECEP, par comparaison avec près de 20 % des patients inclus dans les groupes placebo. Des réductions en pourcentage, statistiquement significatives, ont également été observées pour le mipomersen par rapport au placebo pour l'apolipoprotéine (apo-b), le cholestérol total (CT) et le cholestérol non lié aux lipoprotéines de haute densité (non HDL-C), par rapport à la ligne de base au PECEP. Cependant, sur la base des données des études pivots et de l'étude d'extension ouverte CS6, les taux de sorties d'étude peuvent atteindre 50 % à 70 % à deux ans et être principalement dus à une intolérance au traitement par le mipomersen, diminuant ainsi fortement la proportion de patients pouvant bénéficier de l'effet hypolipidémiant du médicament à long terme, ce qui est considéré comme un problème majeur. Pour l'HFHo, le taux de maintien dans l'étude n'était que de 8 % à 3 ans, avec 63 % de sorties d'étude dues à des événements indésirables.

Il subsiste des incertitudes concernant les effets du mipomersen sur les résultats cardiovasculaires (CV) à long terme. De possibles effets négatifs sur les facteurs de risques cardiovasculaires peuvent contrebalancer l'effet positif potentiel sur les résultats CV dû à une réduction du LDL-C.

- Questions de sécurité

La base des données de sécurité du mipomersen, issue du programme clinique mené, est limitée compte tenu de la population cible initiale, pour laquelle il est prévu d'inclure des patients atteints d'HFHe, même si cela se limite aux cas graves, et soulève de graves inquiétudes quant à la sécurité pour les deux groupes de patients. Pour un médicament destiné à protéger des patients à haut risque CV, les données relatives aux événements indésirables cardiaques majeurs (EICM) observés au cours

des études de phase 3 suscitent une inquiétude quant à la sécurité. Le mipomersen réduit le taux de LDL-C de façon importante, mais son utilisation à long terme pourrait induire d'autres modifications au niveau des facteurs de risques, qui pourraient contrebalancer cet effet.

Le mipomersen a des effets indésirables sur le foie et d'autres mécanismes de nocivité hépatique au-delà de l'accumulation de graisse ne peuvent être exclus. Fait important, une corrélation est plausible entre la stéatose et l'effet sur les taux de cholestérol, ce qui ajoute un doute supplémentaire concernant la durabilité à long terme de ce traitement, en particulier chez les patients chez lesquels l'effet bénéfique sur le profil lipidique est plus marqué. Il n'y a pas de seuil connu à partir duquel une stéatose hépatique ou la fraction de graisse hépatique provoque une inflammation et une maladie évolutive du foie, ce qui rend difficile la surveillance pour détecter l'apparition d'événements indésirables touchant le foie.

Le nombre plus élevé de néoplasmes et de cancers suscite une inquiétude supplémentaire quant à la sécurité. Il n'y a pas de relation prouvée entre le traitement par le mipomersen et l'apparition de néoplasmes, principalement en raison du faible taux d'incidence, de l'absence d'une évaluation systématique durant les études et de la courte période d'observation après le début du traitement par mipomersen, mais il subsiste des incertitudes concernant l'importance clinique de ces résultats. Le mipomersen est également associé à une incidence élevée de symptômes grippaux, un effet sur les marqueurs inflammatoires et une diminution du composant C3 du complément. Le mipomersen peut être immunogène et des anticorps ont été détectés chez 65 % des sujets prenant le produit. De plus, l'activation du complément était plus prononcée chez les patients présentant une formation d'anticorps. Cependant, les conséquences de ces résultats ne sont pas claires.

Le CHMP a donc conclu, le 13 décembre 2012, que le rapport bénéfice/risque de mipomersen est négatif.

Suite à ses conclusions scientifiques du 13 décembre 2012, le CHMP était d'avis que Kynamro ne pouvait pas être approuvé pour l'indication

*Kynamro est un inhibiteur de la synthèse de l'apolipoprotéine B (apo-B), indiqué en complément de médicaments hypolipidémiants aux doses maximales tolérées et d'un régime visant à réduire le taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL-C) chez les patients adultes atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo).*

Sur la base des motifs de refus suivants de l'autorisation de mise sur le marché:

Le rapport bénéfice/risque à long terme du mipomersen reste indéterminé, même si l'indication est limitée aux patients atteints d'HFHo.

- Motif 1 du CHMP: les conséquences à long terme de la stéatose hépatique induite par le mipomersen suscitent une grande inquiétude et sont difficiles à surveiller en pratique clinique à l'aide de tests non invasifs;
- Motif 2 du CHMP: il subsiste des incertitudes concernant les effets du mipomersen sur les résultats cardiovasculaires à long terme. En particulier, le déséquilibre numérique entre l'ensemble des événements CV, les EICM et les hospitalisations CV, suscite des inquiétudes. De possibles effets négatifs, en particulier des effets

inflammatoires, une réactivité immunologique, une augmentation de la tension artérielle et une toxicité rénale (comme le montre une protéinurie), sur d'autres facteurs de risques cardiovasculaires, peuvent contrebalancer l'effet bénéfique potentiel sur les résultats CV dû à la diminution des taux de LDL-C;

- Motif 3 du CHMP: le taux global élevé de sorties d'étude avec le mipomersen après 2 à 3 ans, même dans la population restreinte des patients atteints d'HFHo, reste une préoccupation majeure, ce qui limite très fortement le nombre de patients pouvant tirer un bénéfice potentiel de son effet hypolipidémiant. Étant donné que les sorties d'étude sont principalement dues à l'intolérance, il est peu probable que les taux de maintien puissent être améliorés dans une population moins sélective en pratique courante,

le 31 janvier 2013, le demandeur a présenté ses motifs détaillés pour la demande de réexamen de l'avis du CHMP recommandant le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

#### *Résumé des motifs du demandeur pour le réexamen*

Le demandeur a demandé le réexamen de l'avis du CHMP sur le mipomersen, afin que celui-ci réévalue le rapport bénéfice/risque dans la population des très rares patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo), dont la taille dans l'Union européenne est estimée à 500 patients et dont le besoin médical aigu est reconnu. Le demandeur a traité les questions pour lesquelles le CHMP avait des inquiétudes, concernant la sécurité hépatique et cardiovasculaire, la tolérabilité et le maintien des patients dans les études, ainsi que les plans de gestion post-approbation, à la lumière du rapport bénéfice/risque dans la population des patients atteints d'HFHo, dont le demandeur pense qu'il est positif.

L'indication proposée initialement dans la demande d'autorisation de mise sur le marché pour le mipomersen incluait à la fois l'HFHo et l'HFHe sévère. À la suite des discussions menées lors de la réunion du groupe consultatif scientifique (SAG) de septembre 2012, le demandeur a limité l'indication aux seuls patients atteints d'HFHo, chez lesquels une exposition à vie à des taux extrêmement élevés de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL-C) est à l'origine de la morbidité par maladie CV et de la mortalité précoce. Il est anticipé que les bénéfices des diminutions des taux de LDL-C par le mipomersen dans cette population, qui présente un risque élevé de décès prématuré, seront importants (réduction du risque potentiellement supérieure à 50 % de la maladie coronarienne, sur la base de méta-analyses d'essais cliniques multiples), par opposition aux risques connus et hypothétiques du traitement par le mipomersen.

Le demandeur a traité les questions suivantes:

- Une réduction moyenne statistiquement significative des taux de LDL-C d'environ 25 % (modification absolue de - 2,92 mmol/l) chez les patients souffrant d'HFHo recevant déjà un traitement hypolipidémiant à la dose maximale tolérée a un intérêt hautement significatif pour ce petit groupe de patients, pour lequel il existe un besoin médical aigu reconnu.
- Les effets du mipomersen sur le foie (notamment des augmentations des taux des transaminases hépatiques et de la graisse hépatique) diminuent ou se stabilisent lors du traitement en continu chez la plupart des patients et reviennent à la ligne de base lorsque les patients arrêtent le traitement par mipomersen. Le

demandeur présente une approche détaillée pour la gestion du risque d'effets sur le foie, incluant une surveillance des transaminases hépatiques, des techniques d'imagerie du foie pour évaluer la graisse hépatique et des observations des symptômes et signes cliniques d'une possible atteinte du foie.

- Dans le contexte du faible nombre de patients testés, de la durée de traitement de 6 mois des études contrôlées contre placebo et d'un suivi sur 6 mois, il n'est pas possible, à ce stade, de tirer des conclusions définitives en ce qui concerne les effets indésirables CV démontrés dans les études cliniques; cependant, les résultats d'analyses réalisées à ce jour n'étaient pas une différence de taux d'EICM entre les groupes de traitement. Des données supplémentaires seront collectées dans les études en cours et proposées.

- Les taux d'arrêt du traitement par le mipomersen (compte tenu de la durée du traitement à laquelle le patient a consenti) sont similaires à ceux observés pour les statines et d'autres médicaments hypolipidémiants, ainsi que pour d'autres médicaments autorisés administrés par injection SC ayant fait l'objet d'études de longue durée similaires, bien qu'en raison d'une absence de contrôle contre placebo dans l'étude d'extension de longue durée, il soit impossible d'évaluer le taux réel d'adhésion au traitement dans cette étude. Le demandeur a proposé un programme de soutien aux patients (un vaste programme de soutien pour l'adhésion au traitement) pour aider à résoudre ce problème. Alors que certains patients pourraient arrêter le traitement, il est anticipé que les patients poursuivant le traitement à long terme tireront un bénéfice des diminutions substantielles des taux de LDL-C.

Le demandeur a présenté une proposition de RCP et de PGR actualisés, ainsi que l'étude de sécurité post-autorisation (étude PASS, *post-authorisation safety study*) et estime que le mipomersen pourrait constituer une option thérapeutique importante pour contribuer à répondre au besoin médical aigu reconnu des patients atteints d'HFHo.

*Le CHMP a considéré ce qui suit:*

Le CHMP a évalué l'ensemble des argumentations et des motifs présentés en détail par le demandeur pour le réexamen et a tenu compte des opinions du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), exprimés lors de sa réunion du 4 au 7 février 2013, ainsi que du groupe consultatif d'experts, réuni le 12 mars 2013.

*Avis du CHMP concernant le motif 1*

Dans le programme de développement clinique, des augmentations des taux des transaminases alanine aminotransaminase (ALAT) et aspartate aminotransaminase (ASAT) et de la graisse hépatique ont été fréquemment observées chez les patients traités par mipomersen.

*Augmentation des enzymes hépatiques*

En ce qui concerne les augmentations des enzymes ALAT et ASAT, les résultats des études de phase 3 regroupées (mipomersen n = 261, placebo n = 129, incluant des patients atteints d'HFHo et d'HFHe) ont été résumés. Dans les études de phase 3 regroupées, trente six patients (13,8 %) traités par le mipomersen ont présenté des augmentations des enzymes ALAT et ASAT, répondant aux règles de

surveillance/sécurité définies dans le protocole pour les paramètres chimiques hépatiques. Chez 14 de ces patients (5,4 %), la prise de mipomersen a été arrêtée [les règles applicables pour l'arrêt étaient  $\geq 8$  x LSN (limite supérieure de la normale) pour les enzymes ASAT/ALAT une seule fois,  $\geq 5$  x LSN pour les enzymes ASAT/ALAT pendant 7 jours ou  $\geq 3$  x LSN pour les enzymes ASAT/ALAT avec une augmentation de la bilirubine]. Parmi les 22 patients du groupe mipomersen avec des taux d'ALAT  $\geq 3$  x LSN, 19 ont ensuite présenté des baisses des taux d'ALAT en dessous de 3 x LSN lors de la poursuite du traitement. Dans l'étude d'extension ouverte, des patients présentaient des augmentations des taux d'ALAT (18 %), des augmentations des taux d'ASAT (16 %), des augmentations des taux d'enzymes hépatiques (3 %), des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique (2 %) et des augmentations des transaminases (0,7 %). Vingt-deux patients (15,6 %) ont présenté des augmentations des enzymes ALAT et ASAT répondant aux règles de surveillance/sécurité définies dans le protocole pour les paramètres chimiques hépatiques; pour 8 de ces patients (5,7 %), la prise de mipomersen a été arrêtée.

Le demandeur prétend que, chez la majorité des patients, les taux d'ALAT et d'ASAT se stabilisent ou diminuent même en cas de poursuite du traitement ou reviennent à (ou près de) la ligne de base après l'arrêt du traitement par mipomersen. Cela peut ne pas être le cas pour tous les patients et, chez les patients dont les augmentations des taux d'ALAT et d'ASAT se maintiennent, le risque en termes de dommage hépatique n'est toujours pas clair. D'après les données disponibles, il n'est pas certain que les taux d'ALAT et d'ASAT des patients aient atteint des valeurs indiquant un effet maximal (plateau). Dans l'ensemble des études de phase 3, des patients ont été exclus en raison d'une «maladie hépatique importante». Dans le cas de l'étude pivot menée chez des patients atteints d'HFHo (ISIS 301012-CS5), les patients ayant des antécédents documentés de maladie hépatique, de cirrhose du foie ou de stéatose du foie ont aussi été exclus. Des critères d'exclusion étaient également définis pour assurer une fonction hépatique adéquate sur la base des analyses de laboratoire (ALAT, ASAT > 1,5 x LSN).

### *Stéatose*

Le CHMP a noté que dans deux études de phase 3 (ISIS 301012-CS7 et ISIS 301012-CS12) la fraction de graisse hépatique a été évaluée par imagerie par résonance magnétique (IRM) en ligne de base et à la semaine 28 (ou au moment de l'arrêt anticipé):

- il a été observé une augmentation moyenne de la fraction de graisse hépatique de 9,6 % chez les patients sous mipomersen contre 0,02 % chez les patients sous placebo,
- 61,8 % (63/102) des patients sous mipomersen évalués par deux IRM ont présenté une augmentation de la graisse hépatique  $\geq 5$  % par rapport à la ligne de base.

Dans l'étude d'extension ouverte, le nombre de patients pour lesquels des données sont disponibles en ligne de base et pour les semaines 26, 52 et 72 est trop faible pour tirer des conclusions fermes concernant les effets à long terme sur l'accumulation de graisse dans le foie au cours du traitement par mipomersen. Dans l'étude pivot menée chez des patients atteints d'HFHo (ISIS 301012-CS5), la graisse hépatique n'a pas été systématiquement mesurée après sa détermination en ligne de base; cependant, selon le demandeur, il y avait 11 patients de l'étude CS5 dont la

teneur en graisse hépatique a été évaluée en ligne de base et à 12 mois ou plus de traitement par le mipomersen.

Il a été observé une association entre les augmentations plus fortes de la teneur en graisse hépatique et des pourcentages plus importants des diminutions de l'apo-B, compatible avec le mécanisme d'action du mipomersen, suggérant une relation directe entre l'intensité de l'effet hypolipidémiant du mipomersen et le degré de stéatose, que le CHMP considère comme suscitant une inquiétude qui n'a pas encore été levée de façon appropriée.

D'après la littérature (par exemple comme résumé dans les lignes directrices de l'association allemande des sociétés scientifiques médicales AWMF, relatives à l'histopathologie de la stéatose hépatique non alcoolique et alcoolique; Société allemande de pathologie, 2009), l'évolution naturelle de la stéatose hépatique/stéatose hépatique non alcoolique chez les patients individuels n'est pas prévisible; il est indiqué que la stéatose peut évoluer en stéato-hépatite ou SHNA (stéato-hépatite non alcoolique) dans environ 10 à 20 % des cas, et parmi ces patients moins de 5 % développent finalement une cirrhose. Comme il n'a pas été réalisé de biopsie du foie de façon régulière au cours du programme d'étude du mipomersen, on ne sait pas exactement si une proportion faible ou importante des patients souffrant d'une stéatose induite par le mipomersen présentaient également des modifications inflammatoires et une fibrose, c'est-à-dire seraient susceptibles de développer une stéato-hépatite pouvant ne pas être réversible après l'arrêt du traitement.

Le CHMP a donc conclu qu'en ce qui concerne l'hépatotoxicité du mipomersen, le demandeur n'a pas présenté d'autres aspects que ceux déjà évalués au cours de la procédure initiale, qui pourraient conduire à des conclusions différentes. Le traitement par le mipomersen peut entraîner des augmentations des enzymes hépatiques et une stéatose hépatique, ce qui peut induire une stéato-hépatite. Il subsiste une inquiétude concernant une éventuelle évolution en fibrose hépatique et finalement en cirrhose, au cours d'un traitement de plusieurs années. Étant donné que l'accumulation de graisse hépatique est en corrélation avec ses effets sur le LDL-C, cet effet hépatique est susceptible d'apparaître chez pratiquement tous les patients chez lesquels le médicament exerce un effet important.

La question cruciale est de savoir comment identifier les patients présentant un risque particulier de dommage hépatique à long terme et si une hépatotoxicité constante peut évoluer chez certains patients dont les transaminases et une fraction de graisse hépatique augmentée ne reviennent pas aux valeurs de la ligne de base après l'arrêt du traitement par le mipomersen et qui présentent donc un risque de développer une maladie hépatique évolutive. Bien qu'une telle maladie puisse se développer après un traitement de longue durée et que les patients aient ainsi pu en tirer des bénéfices CV, l'hépatotoxicité pourrait également avoir pour conséquence une augmentation des enzymes hépatiques après seulement un traitement de courte durée, même si les patients arrêtent rapidement le traitement. Ces patients n'auraient alors tiré aucun bénéfice CV. Le mipomersen est un médicament qui est destiné à une administration de longue durée. Par conséquent, des données à long terme complémentaires, relatives à la sécurité hépatique chez les patients atteints d'HFHo, sont indispensables avant qu'une autorisation de mise sur le marché puisse être accordée. Le CHMP a estimé que le demandeur n'avait pas présenté de telles données à ce stade.

*Avis du CHMP concernant le motif 2:*

#### *Analyse rétrospective du risque CV*

Les études pivots menées avec le mipomersen n'ont fait l'objet ni d'une programmation prospective, ni d'une adjudication des données de sécurité cardiovasculaires; elles ne permettent donc de tirer que des conclusions limitées à partir de ces données. Ce point est considéré par le CHMP comme constituant un défaut majeur et a également été critiqué par le groupe d'experts consultatif.

Les lignes directrices adoptées concernant l'investigation clinique des médicaments dans le traitement des troubles lipidiques (CPMP/EWP/3020/03/2004) énoncent sur ce sujet que la base des données de sécurité doit être suffisamment vaste pour écarter raisonnablement toute suspicion d'un effet préjudiciable du nouveau médicament sur la mortalité et que cette exigence revêt une importance spéciale dans le cas de médicaments appartenant à une nouvelle classe thérapeutique. En outre, les lignes directrices précisent également qu'«un nouvel agent lipidomodulateur n'est acceptable pour l'octroi d'une autorisation que si rien ne suggère un effet préjudiciable sur la morbidité et la mortalité. Sinon, des études complémentaires sont obligatoires pour clarifier l'effet du médicament sur ces paramètres.» La question de la programmation prospective pour les résultats de sécurité CV est traitée de manière encore plus spécifique dans le récent projet de lignes directrices relatives à l'investigation clinique de médicaments dans le traitement des troubles lipidiques (EMA/CHMP/718840/2012).

Le CHMP a reconnu que dans une population de petite taille comme celle des patients atteints d'HFHo, la constitution d'une vaste base de données est peu probable. Néanmoins, la surveillance des données de sécurité CV, comme souligné dans ces lignes directrices, reste importante et applicable. Par conséquent, l'absence d'adjudication prédéfinie des événements CV est clairement un défaut et l'observation d'une différence marquée dans les événements CV peut susciter une inquiétude malgré la petite taille d'une base de données.

#### *Déséquilibre numérique dans les événements CV*

Malgré le fait que les analyses d'événements CV aient été réalisées *post hoc*, le déséquilibre observé dans les études pivots est préoccupant. D'un autre côté, étant donné l'absence d'événements dans les groupes placebo des études pivots combinées de phase 3 chez des patients à très haut risque cardiovasculaire, la taille relativement petite de l'échantillon et la courte durée des études, ce résultat pourrait également être attribué à un hasard. Cela se fonde sur la considération selon laquelle dans une population à haut risque, une proportion plus importante d'événements pourrait être attendue également dans le groupe placebo. Un taux annuel d'événements de 6 % a effectivement été décrit pour un critère d'évaluation composite d'infarctus de myocarde non fatal et de décès d'origine cardiaque dans une population comparable (*Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet*). Un taux d'événements similaire voire même plus élevé pourrait être attendu pour les EICM [y compris l'infarctus aigu du myocarde, la crise cardiaque ou l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'angine de poitrine instable, l'intervention coronarienne percutanée (ICP) et le pontage aorto-coronarien (PAC)] dans une population de patients telle que celle incluse dans les études pivots de phase 3 (patients atteints d'HFHo et d'HFHe sévère). De plus, dans le groupe placebo des populations regroupées des essais de phase 2 et 3, incluant des patients présentant



un risque CV quelque peu inférieur (par comparaison avec le risque CV très élevé des patients atteints d'HFHo), il a été noté un nombre plus élevé d'EICM, indiquant potentiellement là aussi que l'absence d'EICM dans les groupes placebo des études pivots globalement de petite taille pourrait être un résultat dû au hasard. Pour autant, l'importance de la comparaison directe avec le mipomersen dans les deux essais ne doit pas être ignorée.

#### *Effet potentiel de la diminution du LDL-C*

Le demandeur soutient que le degré de diminution du LDL-C observé lors du traitement par le mipomersen est censé entraîner une réduction potentielle du risque de maladie coronarienne supérieure à 50 %, d'après des méta-analyses de données issues de plusieurs études (Baigent, 2010, The Lancet). Le CHMP a pensé que cette supposition impliquerait que les bénéfices du traitement par le mipomersen chez les patients atteints d'HFHo seraient supérieurs à un effet préjudiciable inconnu de cette nouvelle substance. Cependant, alors qu'il est accepté que la diminution du LDL-C est prédictive d'une réduction du risque CV à long terme, l'ampleur supposée de 50 % pour la diminution du risque de maladie coronarienne est spéculative. Il ne peut être considéré comme acquis que les extrapolations proposées sont applicables, à savoir que la diminution du LDL-C observée chez les patients atteints d'HFHo, partant du plus haut de l'échelle des taux de LDL-C, se traduira par des réductions de la même ampleur du risque CV, comme revendiqué pour les vastes populations présentant une hyperlipidémie et différents états de santé, traitées par des statines. Ce point de vue a également été soutenu par les experts, qui ont estimé que l'extrapolation est purement hypothétique.

De plus, il convient également de prendre en compte le fait que les estimations ont été faites à partir d'un petit groupe de patients atteints d'HFHo et que malgré la démonstration d'un effet du traitement sur la diminution du LDL-C, l'ampleur de cette estimation reste sujette à une certaine variabilité. Enfin, la diminution du LDL-C n'est qu'un des mécanismes modifiant le risque cardiovasculaire et, comme discuté plus haut, aucun effet préjudiciable qui pourrait contrebalancer ces améliorations ne devrait exister.

Pour conclure, en ce qui concerne le motif 2, la discussion présentée par le demandeur pour le réexamen de Kynamro n'apporte pas d'élément nouveau par rapport à la précédente évaluation par le CHMP du traitement par le mipomersen et du risque CV. Les études cliniques n'ont pas fait l'objet d'une programmation prospective, ni d'une adjudication des données de sécurité cardiovasculaire, de sorte que seules des conclusions limitées peuvent être tirées à partir des données présentées. Bien qu'il subsiste une grande incertitude, les analyses suggèrent globalement un effet défavorable du traitement par le mipomersen sur plusieurs facteurs de risque CV. Le CHMP a également noté que les experts n'avaient pas l'assurance d'une absence concluante d'association entre le mipomersen et un effet nocif rénal et CV et a conclu qu'une diminution >50 % sur 5 ans du risque de maladie coronarienne, comme l'envisage le demandeur pour le traitement par le mipomersen, est purement hypothétique. De plus, bien que les risques pertinents (sauf l'utilisation hors indication) soient identifiés dans le PGR, le PRAC estime que le PGR est insuffisant pour identifier correctement le risque CV. Un effet préjudiciable du mipomersen sur le risque CV n'a pas été clairement démontré, mais ne peut être exclu, puisque les données sont trop limitées.

### *Avis du CHMP concernant le motif 3*

Se concentrant sur la population cible des patients atteints d'HFHo, le CHMP a noté que le taux de sortie d'étude pour cette catégorie de patients qui avaient été inclus dans l'étude pivot CS5, menée en double aveugle sur une durée de 6 mois, et qui avaient consenti à participer ensuite à l'étude d'extension ouverte CS6 (pendant un ou deux ans, les 6 mois de l'étude CS5 compris), était environ de 60 % (23/38) au cours des deux premières années. Les taux de sorties d'étude étaient similaires chez les patients atteints d'HFHo et dans la population totale de l'étude d'extension ouverte CS6 (56 %). Dans les 2 ans (au maximum) de traitement, presque 50 % (18/38) de ces patients atteints d'HFHo ont arrêté le traitement en raison d'EI, principalement dus à des réactions au niveau du site d'injection (RSI), des symptômes grippaux (SG) et des augmentations des enzymes hépatiques.

Les taux de sorties d'étude, bien que «similaires à ceux observés avec les statines, avec d'autres traitements hypolipidémiants et avec d'autres médicaments autorisés administrés par injection SC, étudiés dans des études de longue durée similaires», comme le revendique le demandeur, doivent être considérés dans le contexte des inquiétudes identifiées en matière de sécurité et de la population limitée étudiée.

Concernant le programme de soutien aux patients sous Kynamro, le CHMP a estimé que son utilité, son adéquation et son application dans différents pays de l'UE sont difficiles à prévoir.

En ce qui concerne le motif 3, le CHMP a conclu que le taux élevé de sorties d'étude n'est pas considéré en soi comme une raison suffisante de refuser l'autorisation d'une option de traitement efficace dans une population à très haut risque CV, mais, au niveau d'une population, la faible tolérabilité conduisant à une faible adhésion au traitement aura un impact négatif sur l'utilité d'un traitement destiné à une utilisation de longue durée ou à vie. Pour les patients individuels, le scénario le plus défavorable pourrait être qu'ils n'obtiennent pas le bénéfice potentiel du mipomersen sur le plan de la diminution de la morbidité/mortalité CV, parce qu'ils ne peuvent pas tolérer un traitement de longue durée, mais pourraient souffrir d'une maladie évolutive du foie résultant d'une stéato-hépatite induite par le mipomersen. En outre, le CHMP a pris en compte la contribution de la réunion du groupe d'experts et a noté que ces derniers s'accordaient sur le fait que la tolérabilité du traitement par le mipomersen était faible. Les experts pensaient toutefois qu'un programme de prescription restreinte dans des centres spécialisés capables d'apporter un soutien au niveau du patient individuel pourrait être utile.

Au cours de ses discussions, le CHMP a examiné si une autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles pour Kynamro dans l'indication restreinte revendiquée, telle que présentée par le demandeur lors de l'explication orale, pourrait être envisagée. Le CHMP a conclu qu'une autorisation de mise sur le marché de ce type ne pouvait pas être recommandée en l'espèce, car elle ne répond pas aux exigences de l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, en particulier parce que le demandeur serait en mesure de fournir des données détaillées relatives à l'efficacité et à la sécurité dans les conditions normales d'utilisation de Kynamro.

Le CHMP a également discuté de la question de savoir si une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour l'indication restreinte revendiquée pourrait être envisagée. Cela a été considéré comme n'étant pas non plus applicable, bien que

possible dans le cadre de l'article 2 du règlement (CE) n° 507/2006 de la Commission, car les exigences telles que définies dans l'article 4 dudit règlement n'étaient pas satisfaites, en particulier la démonstration par le demandeur d'un rapport bénéfice/risque positif pour le médicament et la probabilité qu'il fournira des données cliniques détaillées en guise d'obligations spécifiques. Une telle autorisation de mise sur le marché conditionnelle n'a donc pas pu être recommandée.

Globalement, sur la base de l'évaluation des motifs détaillés de réexamen présentés par le demandeur, notamment des propositions révisées de gestion des risques pour la surveillance des lipides hépatiques et de la toxicité pour le foie, ainsi que de l'indication restreinte révisée, telle que demandée par le requérant, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque de Kynamro reste défavorable.

### **Motifs du refus**

Considérant que

le rapport bénéfice/risque à long terme du mipomersen reste indéterminé, même si l'indication est limitée aux patients atteints d'HFHo. Bien que la majorité des risques pertinents soient identifiés dans le plan de gestion des risques, le système de gestion des risques est jugé inadapté et les mesures de minimisation des risques proposées sont insuffisantes dans plusieurs domaines importants. Les études proposées sont mal définies et il y a un doute quant à leur capacité de lever les inquiétudes concernant des points particulièrement importants, comme les événements CV et la toxicité hépatique:

1. Des incertitudes subsistent concernant les effets du mipomersen sur les résultats cardiovasculaires à long terme. En particulier, le déséquilibre numérique pour l'ensemble des événements CV, les EICM et les hospitalisations cardiovasculaires, est préoccupant. Des effets négatifs potentiels, en particulier des effets inflammatoires, une toxicité immunologique et rénale (démontrée par une protéinurie), sur d'autres facteurs de risques cardiovasculaires peuvent contrebalancer l'effet bénéfique potentiel sur les résultats CV dû à la diminution du LDL-C.
2. Aucun élément de preuve concluant n'a été présenté pour étayer l'hypothèse que la stéatose hépatique induite par le mipomersen, qui est liée à son mécanisme d'action, reste bénigne. Il subsiste une inquiétude concernant l'évolution potentielle de l'accumulation de graisse hépatique en stéato-hépatite et en fibrose, pour laquelle la surveillance des patients présentant un risque de développer des modifications inflammatoires et fibrotiques comprend des biopsies répétées du foie. De plus, il y a un risque potentiel d'irréversibilité de la maladie hépatique même si le traitement par le mipomersen est arrêté.
3. Le taux global de sorties d'étude pour le mipomersen après 2 à 3 ans, même dans la population limitée aux patients atteints d'HFHo, reste préoccupant, ce qui limite fortement le nombre de patients pouvant tirer un bénéfice potentiel de son effet hypolipidémiant. Étant donné que les sorties d'étude sont principalement dues à l'intolérance, il est peu probable que les taux de maintien puissent être améliorés en pratique clinique.

Le CHMP est d'avis que la sécurité et l'efficacité du médicament susmentionné ne sont pas correctement ou suffisamment démontrées.

En conséquence, conformément à l'article 12 du règlement (CE) n° 726/2004, le CHMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Kynamro.