

## **Melléklet**

**Tudományos következtetések és az Európai Gyógyszerügynökség által  
kiadott elutasítás indoklása**

## Tudományos következtetések és az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott elutasítás indoklása

### A Kynamro tudományos értékelésének általános összefoglalása

- Minőségi kérdések

A termék minősége elfogadhatónak tekinthető. A termék egyenletes klinikai teljesítménye szempontjából lényeges fizikokémiai és biológiai szempontokat a gyártó megvizsgálta, és kielégítő módon szabályozza. A vélemény kiadásakor nincsenek megoldatlan problémák a hatóanyag vagy a gyógyszerkészítmény minőségével kapcsolatban.

- Hatásossági kérdések

A sztatinokhoz adott mipomerszen-kezelés a kiindulási értékhez képest az elsődleges hatásossági időpontban (Primary Efficacy Time point, PET) az LDL-koleszterin (LDL-C) szint 24,7%-os, illetve 35,9%-os, statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte a homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában (HoFH), illetve a súlyos heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában (HeFH) szenvedő betegeknél. Placebóra korrigálva ez 21%-os, illetve 48%-os (HoFH-, illetve HeFH-betegek) mipomerszen okozta csökkenésnek felel meg. Abszolút értékben ez az elsődleges hatásossági időpont és a kiindulási időpont között az LDL-C -100, illetve -114 mg/dl-es, placebóra korrigált, mipomerszen okozta csökkenésének felel meg, ami klinikailag relevánsnak tekinthető. A pivotális vizsgálatokban a mipomerszen csoportok betegeinek mintegy 70%-ánál, illetve a placebo csoportok betegeinek mintegy 20%-ánál mérték az LDL-C legalább 15%-os csökkenését a kiindulás és a PET között. A mipomerszent a placebohoz hasonlítva ugyancsak statisztikailag szignifikáns százalékos csökkenést figyeltek meg az apolipoprotein B (apo B), az összes koleszterin (TC) és a nem nagysűrűségű lipoprotein koleszterin (nem HDL-C) szintjében a kiindulás és az elsődleges hatásossági időpont között. A pivotális vizsgálatokból és az OLE CS6 vizsgálatból származó adatok alapján azonban a 2. év végén a vizsgálatból történő kilépés (amit főként a mipomerszen-kezeléssel szembeni intolerancia okoz) aránya akár 50-70% is lehet. Ez jelentősen csökkenti azon betegek arányát, akiknek hosszú távon előnye származik a gyógyszer lipidcsökkentő hatásából, és komoly problémának tekinthető. HoFH esetében a 3. év végén mindössze 8% volt a betegmegtartási arány, és a betegek 63%-a nemkívánatos események miatt lépett ki.

Továbbra is bizonytalan, hogy milyen hatással van a mipomerszen a hosszú távú kardiovaszkuláris kimenetelre. A kardiovaszkuláris kockázati tényezőkre kifejtett potenciális negatív hatások ellensúlyozhatják a kardiovaszkuláris kimenetelre kifejtett potenciálisan előnyös hatást, amely az LDL-C csökkenéséből ered.

- Biztonságossági kérdések

Figyelembe véve a HeFH-betegeket is magában foglaló eredeti bevonni kívánt célpopulációt, még akkor is, ha az csak súlyos esetekre korlátozódna, a végrehajtott klinikai programból a mipomerszenre vonatkozóan nyert biztonságossági adatbázis korlátozott, és komoly biztonságossági aggályokat vet fel mindként betegcsoport esetében. Azzal szemben, hogy ez a gyógyszerkészítmény védelmet kíván nyújtani a nagy kardiovaszkuláris kockázatnak kitett betegek számára, a III. fázisú vizsgálatok

során a súlyos nemkívánatos kardiális eseményekre (Major Adverse Cardiac Event, MACE) vonatkozóan nyert adatok biztonságossági aggályt vetnek fel. A mipomerszen releváns módon csökkenti az LDL-szintet, de hosszú távú használata során a kardiovaszkuláris kockázati tényezőkben előidézett esetleges egyéb változások ellensúlyozhatják ezt a hatást.

A mipomerszen mellékhatást gyakorol a májra, és nem zárhatók ki a zsírfelhalmozódáson túlmenő, egyéb májkárosító mechanizmusok. Fontos megjegyezni, hogy a steatosis valószínűleg összefüggésben van a koleszterinszintre gyakorolt hatással, ami további kétséget támaszt a jelen terápia hosszú távú fenntarthatóságával kapcsolatban, különösen olyan betegeknél, akiknél jelentősebb a lipidprofilra gyakorolt előnyös hatás. Nem ismeretes, hogy a máj steatosis, illetve a máj zsírfrakció mely küszöbértéke eredményez gyulladást és progresszív májbetegséget, ez pedig bonyolulttá teszi a májhoz kapcsolódó nemkívánatos események kialakulásának monitorozását.

A daganatok és rákbetegségek nagyobb száma további biztonságossági aggályt vet fel. Főként az alacsony előfordulási arány, a vizsgálatok alatt végzett szisztematikus értékelés hiánya és a mipomerszen elkezdése után eltelt rövid idő miatt nincs bizonyított összefüggés a mipomerszen-kezelés és a daganatok előfordulása között, de továbbra is bizonytalan a fenti eredmények klinikai jelentősége. A mipomerszen továbbá az influenzaszerű tünetek magasabb előfordulási gyakoriságával, a gyulladással kapcsolatos markerekre kifejtett hatással és a C3 komplementfehérje csökkenésével jár együtt. A mipomerszen immunogén hatású lehet, és a készítményt szedő személyek 65%-ában antitesteket észleltek. Továbbá, az antitestet képző személyeknél jelentősebb mértékű volt a komplement aktiváció. A fenti eredmények következményei azonban nem világosak.

Ezért a CHMP 2012. december 13-án azt a következtetést vonta le, hogy a mipomerszen előny/kockázat profilja negatív .

A CHMP által 2012. december 13-án elfogadott tudományos következtetéseket követően, melyek szerint a Kynamro nem engedélyezhető az alábbiak kezelésére:

*A Kynamro egy apolipoprotein B (apo B) szintézis gátló, amelyet homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában (HoFH) szenvedő betegeknél a kis sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-C) csökkentésére alkalmaznak a lipidcsökkentő gyógyszerek tolerálható maximális adagja és diéta kiegészítéseként.*

A forgalomba hozatali engedély megtagadásának alábbi indoklása alapján:

A mipomerszen hosszú távú előny/kockázat profilja továbbra is meghatározatlan, még olyan esetben is, ha HoFH-betegekre korlátozzák.

- A CHMP 1. indoka: A mipomerszen által indukált máj steatosis hosszú távú következményei komoly problémát képeznek, és a klinikai gyakorlatban nehezen monitorozhatók nem invazív tesztek segítségével;
- A CHMP 2. indoka: Továbbra is bizonytalan, hogy milyen hatással van a mipomerszen a hosszú távú kardiovaszkuláris kimenetelre. Ezen belül aggályos az összes kardiovaszkuláris esemény, a MACE és a kardiovaszkuláris okból bekövetkező kórházi kezelések számbeli aránytalansága. A potenciális negatív hatások, különösképpen a gyulladással kapcsolatos hatások, az immunológiai reaktivitás, a vérnyomás megnövekedése és a vesetoxicitás (amint az a proteinuria jelzi), vagy

egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezők ellensúlyozhatják az LDL-C csökkenése által a kardiovaszkuláris kimenetelre gyakorolt potenciális előnyös hatást;

- A CHMP 3. indoka: A mipomerszen esetében 2-3 év után talált magas összes kilépési arány még a korlátozott HoFH populáció esetében is komoly aggodalomra ad okot, és ily módon nagymértékben korlátozza azon betegek számát, akiknek potenciálisan előnye származhat lipidcsökkentő hatásából. Mivel a kilépést főként az intolerancia okozta, nem valószínű, hogy a betegvisszatartási arány javulna a standard gyakorlat kevésbé szelektált populációjában;

2013. január 31-én a kérelmező részletes indoklást nyújtott be a forgalomba hozatali engedély megtagadását javasló CHMP vélemény felülvizsgálatára irányuló kérelméhez.

#### *A felülvizsgálat kérelmezői indoklásának összefoglalása:*

A kérelmező a CHMP által a mipomerszenre vonatkozóan kiadott vélemény felülvizsgálatát kérelmezte a célból, hogy újraértékeljék a gyógyszer előnyeit és kockázatait a nagymértékben kielégítetlen gyógyszerigényű, nagyon ritka homozigóta familiáris hypercholesterinaemia (HoFH) populációban (becsült létszám az Európai Unióban: 500 beteg). A kérelmező a CHMP által aggályosnak talált hepatikus és kardiovaszkuláris biztonságosságot, a tolerálhatóságot és a betegvisszatartást, valamint az engedélyezés utáni kezelési terveket tárgyalta a HoFH populációra vonatkozó előnyök és kockázatok tekintetbe véve, melyeknek aránya a kérelmező véleménye szerint pozitív.

A mipomerszen forgalomba hozatali kérelmében eredetileg javasolt indikáció egyaránt magában foglalta a HoFH-t és a súlyos HeFH-t. A tudományos tanácsadó csoport (SAG) 2012. szeptemberi találkozásán lefolytatott vitát követően a kérelmező a HoFH-betegekre korlátozta az indikációt. Ebben a csoportban a rendkívül magas koncentrációjú kis sűrűségű lipoprotein koleszterin (LDL-C) egész életen át tartó expozíciója felelős a kardiovaszkuláris morbiditásért és korai mortalitásért. A mipomerszen által indukált LDL-C-szint csökkenés előnye ebben, a korai halálozás magas kockázatának kitett, populációban várhatóan nagy lesz (több klinikai vizsgálat metaanalízise alapján a szívkoszorúér-betegség [CHD] kockázatának potenciálisan 50%-ot meghaladó csökkenése) a mipomerszen-kezelés ismert és elméleti kockázataihoz viszonyítva.

A kérelmező az alábbi kérdéseket tárgyalta meg;

- A lipidcsökkentő gyógyszerek tolerálható maximális adagját már szedő HoFH-betegeknél az LDL-C megközelítőleg 25%-os, statisztikailag szignifikáns átlagos csökkenése (abszolút változás: -2,92 mmol/liter) nagyon releváns ebben a nagymértékben fedezetlen gyógyszerigényű, kis létszámú betegcsoportban;
- Folytatódó kezelés mellett a legtöbb betegnél csökken vagy stabilizálódik, majd a kezelés abbahagyásakor visszatér a kiindulási szinthez a mipomerszen által a májra gyakorolt hatás (beleértve a máj transzaminázok és a májzsír növekedését). A kérelmező átfogó kockázatkezelési megközelítést nyújt be a hepatikus hatások kezelésére, amely magában foglalja a máj transzaminázok monitorozását, a máj képzővizsgálatait a májzsír felméréséhez, valamint a lehetséges májkárosodás klinikai jeleinek/tüneteinek megfigyelését.

- A kisszámú tesztelt beteget, a placebo-kontrollos vizsgálatok 6 hónapos kezelési idejét és a 6 hónapos utánkövetési időt figyelembe véve a klinikai vizsgálatokban kimutatott szív- és érrendszeri nemkívánatos hatásokkal kapcsolatban jelenleg nem vonhatók le következtetések. Az eddig elvégzett analízisek eredményei azonban nem támasztják alá, hogy a kezelési csoportok között különbség lenne a MACE arányában. További adatokat fognak gyűjteni a folyamatban lévő és a javasolt vizsgálatokban.
- A mipomerszen-kezelés abbahagyási aránya (figyelembe véve a beteg által elfogadott kezelési időtartam hosszát) hasonló a sztatinokéhoz és egyéb lipidcsökkentő terápiákéhoz, valamint a hosszú távú vizsgálatokban tanulmányozott egyéb engedélyezett szubkután injektálható terápiákéhoz, bár a hosszú távú kiterjesztett vizsgálatban nem alkalmaztak placebo-kontrollt, és ezért ebben a vizsgálatban nem lehet felmérni az adherencia valós arányát. Az aggály eloszlása érdekében a kérelmező egy betegtámogatási programot (az adherenciát támogató széleskörű programot) javasolt. Bár egyes betegek abbahagyhatják a kezelést, a hosszú távon a vizsgálatban maradó betegeknek várhatóan előnye származik majd az LDL-C jelentős csökkenéséből.

A kérelmező benyújtotta a frissített javasolt alkalmazási előírást és kockázatkezelési tervet, valamint az engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatot (PASS), és úgy véli, hogy a mipomerszen fontos terápiás opcióként szolgálna a HoFH-betegek jelentős kielégítetlen gyógyszerigényének kezelésében.

*A CHMP az alábbiakat mérlegelte:*

A CHMP értékelte az újraértékelés részletes indoklását és a kérelmező által bemutatott érveket, és figyelembe vette a farmakovigilancia kockázatértékelési bizottság (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) véleményét (a PRAC 2013. február 4. és 7. közötti találkozója), valamint a szakértői tanácsadó bizottság 2013. március 12-i véleményét.

*A CHMP pozíciója az 1. indokra vonatkozóan*

A klinikai fejlesztési program során a mipomerszen terápiát kapó betegeknél gyakran észlelték a máj transzaminázok (ALT, AST) és a májzsír emelkedését.

*Májenzimek növekedése*

Az ALT és AST emelkedését tekintve az összevont III. fázisú vizsgálatok (mipomerszen n=261, placebo n=129, beleértve HoFH- és HeFH-betegek) eredményeit összegezték. Az összevont III. fázisú vizsgálatokban a mipomerszen-kezelést kapó betegek közül harminchat (13,8%) tapasztalta az ALT és AST szinteknek a májfunkciós vizsgálatokra vonatkozó, protokoll szerinti monitorozási/biztonságossági szabályokat kielégítő emelkedését. E betegek közül 14-nél (5,4%) leállították a mipomerszen adagolását (leállítási szabályok: egyszeri alkalommal az AST/ALT  $\geq 8 \times$  ULN, az AST/ALT 7 napon át  $\geq 5 \times$  ULN, vagy az AST/ALT  $\geq 3 \times$  ULN plusz bilirubinszint). A mipomerszen-csoport azon 22 betegénél, akiknek ALT szintje  $\geq 3 \times$  ULN, folytatódó kezelés közben 19-nél 3  $\times$  ULN alá csökkent az ALT. A nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban a betegek az ALT emelkedését (18%), az AST emelkedését (16%), a májenzimek emelkedését (3%), abnormális májfunkciós tesztek (2%) és a transzaminázok emelkedését (0,7%) mutatták. Huszonkét beteg (15,6%) tapasztalta az ALT és AST szinteknek a májfunkciós vizsgálatokra vonatkozó, protokoll szerinti monitorozási/biztonságossági

szabályokat kielégítő emelkedését; közülük 8 betegnél (5,7%) leállították a mipomerszen adagolását.

A kérelmező azt állítja, hogy a betegek többségénél folytatódó kezelés mellett stabilizálódnak vagy akár csökkennek is, majd a mipomerszen-kezelés abbahagyását követően (közel) a kiindulási értékhez térnek vissza az ALT és AST szintek. Ez nem feltétlenül érvényes minden betegre, és továbbra sem tisztázott a tartós ALT- vagy AST-szint emelkedést mutató betegeknek a májkárosodás kockázata. Az elérhető adatok alapján az sem tisztázott, hogy a betegek ALT vagy AST szintje elérte-e a maximumot (platót). A fázis III. vizsgálatokban kizáró ok volt a „jelentős májbetegség”. A HoFH-betegek pivotális vizsgálata (ISIS 301012-CS5) esetében azokat a betegeket, akiknek kórtörténetében dokumentált májbetegség, máj cirrhosis vagy máj steatosis szerepelt. Ugyancsak kizárási kritériumokat használtak a laboratóriumi értékekre alapozott megfelelő májfunkció biztosítására (ALT, ALT > 1,5 x ULN).

### *Steatosis*

A CHMP megjegyezte, hogy két III. fázisú vizsgálatban (ISIS 301012-CS7 és ISIS 301012-CS12) a máj zsírtartalmát mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal (MRI) mérték fel a kiindulásnál és a 28. héten (vagy a vizsgálat korai megszakításakor):

- a mipomerszennel kezelt betegeknek 9,6%-os, a placebóval kezelt betegeknek 0,02%-os medián növekedést észleltek a máj zsírtartalmában,
- és a mipomerszennel kezelt és párosított MRI vizsgálaton átmenő betegek 61,8%-a (63/102) mutatta a kiindulási májzsír  $\geq 5\%$  növekedését.

Az OLE vizsgálatban túl kevés betegnél álltak rendelkezésre a kiindulási, valamint a 26, 52. és 72. heti adatok ahhoz, hogy megbízható következtetést lehessen levonni a mipomerszen-kezeléssel járó májzsír felhalmozódás hosszú távú hatásaira vonatkozóan. A HoFH-betegek pivotális vizsgálatában (ISIS 301012-CS5) a kiindulást követően nem végezték el a májzsír rutin mérését, a kérelmező szerint azonban a CS5 vizsgálatban 11 betegnél értékelték a máj zsírtartalmát a kiindulásnál és legalább 12 hónapnál mipomerszen-kezelés mellett.

A mipomerszen hatásmechanizmusával összhangban összefüggés volt a máj zsírtartalmának nagyobb mértékű növekedése és az apo B nagyobb mértékű (százalékos) csökkenése között, ami arra utal, hogy közvetlen összefüggés áll fenn a mipomerszen lipidcsökkentő hatásának mértéke és a steatosis mértéke között, és erre az aggályra a CHMP szerint a kérelmező még adott megfelelő választ.

A szakirodalom (pl. a nem alkoholos és alkoholos zsírmáj betegség kórszövettanára vonatkozó AWMF [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften] irányelv; Német Patológiai Társaság, 2009) alapján az egyes betegek máj steatosisának/nem alkoholos zsírmáj betegségének (NAFLD) természetes lefolyása nem becsülhető meg előre; a szakirodalom arra utal, hogy a steatosis steatohepatitisbe/nem alkoholos steatohepatitisbe (NASH) progrediálhat a esetek mintegy 10-20%-ában, és ezek közül végül kevesebb, mint 5%-nál alakul ki cirrhosis. Mivel a mipomerszen vizsgálati programban nem végeztek rendszeres májbiopsziát, nem tisztázott, hogy vajon a mipomerszen által indukált steatosisban szenvedő betegek kis vagy jelentős hányadánál szintén jelen voltak-e a gyulladáshoz elváltozások és a fibrosis, tehát kialakult-e a steatohepatitis, amely a kezelés abbahagyása után nem feltétlenül lehet visszafordítható.

Ezért a mipomerszen májtoxicitására vonatkozóan a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a kezdeti eljárás során már értékelt és a CHMP szerint akár eltérő következtetésre is mutató szempontokon túl a kérelmező nem mutatott be újakat. A mipomerszen-kezelés a májenzimek emelkedéséhez és máj steatosishoz vezethet, ez pedig steatohepatitist indukálhat. Továbbra is fennáll az aggály, hogy ez néhány év múlva májfibrosisba, majd végül cirrhosisba progrediálhat. Figyelembe véve, hogy a májzsír felhalmozódása összefüggésben áll az LDL-re kifejtett hatásaival, ez a hepatikus hatás valószínűleg majdnem minden olyan betegnél meg fog jelenni, akinél a gyógyszer jelentős hatást fejt ki.

A kritikus kérdések a hosszú távú májkárosodás különös kockázatát hordozó betegek azonosításának módja, és hogy vajon kifejlődhet-e perzisztens hepatotoxicitás egyes betegeknél, akiknél a mipomerszen-kezelés abbahagyását követően a transzaminázok és a megnövekedett májzsír szint nem tér vissza a kiindulási szinthez, és akiknél emiatt fennáll a progresszív májbetegség kialakulásának kockázata. Bár az ilyen májbetegség hosszú távú kezelést követően alakulhat ki, és közben a betegeknek szív- és érrendszeri előnye származott a kezelésemből, a hepatotoxicitás a rövid távú kezelést követő májenzim-emelkedés következményeként is kialakulhat, még olyan esetben is, amikor a betegek korán abbahagyták a gyógyszer szedését. Ezek a betegek nem tapasztaltak volna semmiféle szív- és érrendszeri előnyt. A mipomerszen élethosszi tartó alkalmazásra szánt gyógyszer, ezért a forgalomba hozatali engedély kiadásához nélkülözhetetlenek a HoFH-betegek esetében a hepatikus biztonságosságra vonatkozó további hosszú távú adatok. A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a kérelmező még nem nyújtotta be ezeket az adatokat.

*A CHMP pozíciója az 2. indokra vonatkozóan:*

*A szív- és érrendszeri kockázat retrospektív analízise*

A mipomerszen pivotális vizsgálatait nem prospektíven tervezték, és a szív- és érrendszeri biztonságossági kimenetel szempontjából sem bírálták el, ezért csak korlátozott következtetések vonhatók le az bemutatott adatokból. Ezt a CHMP fontos hiányosságnak tartja, és a szakértői tanácsadó csoport is kritikával illette.

A lipid rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények klinikai vizsgálatára vonatkozó elfogadott irányelv (CPMP/EWP/3020/03/2004) értelmében a biztonságossági adatbázisnak kellően nagyoknak kell lenni ahhoz, hogy ésszerűen kizárhassa az új gyógyszer által a mortalitásra kifejtett hátrányos hatás bármiféle gyanúját, és hogy ez a követelmény különös fontossággal bír az új terápiás osztályokba tartozó gyógyszerek esetében. Továbbá, az irányelv azt is kijelenti, hogy „egy új lipidmódosító szer csak akkor engedélyezhető, ha nem utal a morbiditásra és mortalitásra kifejtett hátrányos hatásra. Ellenkező esetben kötelező a fenti paraméterekre kifejtett hatások tisztázására szolgáló további vizsgálatok elvégzése.” A szív- és érrendszeri biztonságossági kimenetel prospektív tervezésének kérdését még ennél is specifikusabban tárgyalja a lipid rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények klinikai vizsgálatára vonatkozó irányelv nemrégiben elkészült tervezete (EMA/CHMP/718840/2012).

A CHMP elismerte, hogy a HoFH-betegekhez hasonló kis populációk esetében nem valószínű a nagyméretű adatbázis gyűjtése; mindazonáltal, továbbra is érvényes a szív- és érrendszeri biztonságossági adatok monitorozásának fontossága, amit az irányelv is kiemel. Ezért a szív- és érrendszeri események előre definiált elbírálásának hiánya egyértelmű hiányosság, és a szív- és érrendszeri eseményekben

megfigyelt jelentős különbség a kisméretű adatbázis ellenére és aggályt vet fel.

#### *A szív- és érrendszeri események számbeli aránytalansága*

A szív- és érrendszeri eseményeken végzett *post hoc* elemzés tényének ellenére a pivotális vizsgálatokban megfigyelt aránytalanság aggasztó. Másrészt, figyelembe véve, a relatíve kis mintaméretet és a vizsgálat rövid időtartamát, valamint hogy a nagyon nagy kardiovaszkuláris kockázatnak kitett betegekben végzett kombinált, pivotális, III. fázisú vizsgálat placebo karjaiban nem voltak ilyen események, ez az eredmény a véletlennek is betudható. Ez azon a megfontoláson alapul, hogy egy nagy kockázatú populációban a placebo csoportban is nagyobb arányban várhatók események. Valójában, egy hasonló populációban 6%-os éves eseményarányt írtak le a nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus és a szívhalál összetett végpontjaként (Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet). A pivotális III. fázisú vizsgálatokba bevont populációban (HoFH- és súlyos HeFH-betegek) hasonló vagy még ennél is magasabb eseményarány várható a MACE esetében (beleértve az akut myocardialis infarctust, a stroke-ot vagy a cerebrovaszkuláris történést [CVA], az instabil anginát, a perkután koronária intervenciót [PCI] és a koszorúér bypass műtétet [CABG]). Továbbá, az összesített II. és III. fázisú vizsgálati populáció placebo karjában, amely magában foglalta a (nagyon magas szív- és érrendszeri kockázatú HoFH-betegekhez viszonyítva) némileg alacsonyabb szív- és érrendszeri kockázatú betegeket, magasabb volt az észlelt MACE száma, ami megint csak arra utalhat, hogy az összességében kislétszámú pivotális vizsgálatok placebo karjaiban a véletlennek tudható be a MACE hiánya. Mindazonáltal, nem hagyható figyelmen a két vizsgálatban a mipomerszennel végzett közvetlen összehasonlítás jelentősége.

#### *Az LDL csökkentésének potenciális hatása*

A kérelmező azt az érvet hozza fel, hogy a mipomerszen-kezelés mellett megfigyelt LDL-szint csökkenés várhatóan a szívkoszorúér-betegség kockázatának 50%-ot meghaladó potenciális csökkenését eredményezi, ami több vizsgálat adatainak metaanalízisein alapul (Baigent, 2010, Lancet). A CHMP véleménye szerint ez a feltételezés azt sugallná, hogy a HoFH-betegek mipomerszen-kezelésének előnye meghaladná az új hatóanyag ismeretlen hátrányos hatásait. Bár a CHMP egyetértett azzal, hogy az LDL csökkentése megjósolja a szív- és érrendszeri kockázat hosszú távú csökkenését, a CHD kockázat sugallt 50%-os nagyságrendű csökkenése spekulatív. Nem vehető kész ténynek, hogy a javasolt extrapolációk helytállóak, tehát, hogy a HoFH-betegek esetében az LDL megfigyelt csökkenése a skála felső végére eső LDL-szintektől kiindulva a szív- és érrendszeri kockázat egyformán nagymértékű csökkenésében fog megnyilvánulni, amint azt a sztatinnal kezelt, változó egészségi állapotú, széles hypelipidaemias populációk esetében állítják. Ezt a véleményt a szakértők is támogatták, és az extrapolációt csupán elméletinek tekintették.

Továbbá, azt is figyelembe kell venni, hogy a becslések a HoFH-betegek kis csoportjára vonatkoznak, és bár kimutatták a LDL csökkentésre gyakorolt kezelési hatást, a becsült érték nagyságrendje továbbra is változó lehet. Végül, az LDL csökkentése kizárólag egy a kardiovaszkuláris kockázatot érintők közül, és ahogy fentebb megvitattuk, nem lehet jelen olyan hátrányos hatás, amely ellensúlyozná a javulást.

A 2. indokra vonatkozó következtetés az, hogy a Kynamro újraértékeléséhez a



kérelmező által benyújtott érvek nem nyújtanak új betekintést a mipomerszen-kezelésre és a szív- és érrendszeri kockázatra vonatkozó korábbi CHMP értékelésbe. A klinikai vizsgálatokat nem prospektíven tervezték, és a szív- és érrendszeri biztonságossági kimenetel szempontjából sem bírálták el, ezért csak korlátozott következtetések vonhatók le az bemutatott adatokból. Bár továbbra is jelentős a bizonytalanság, összességében véve az analízisek azt sugallják, hogy a mipomerszen-kezelés kedvezőtlen hatást fejt ki több szív- és érrendszeri kockázati tényezőre. A CHMP azt is megjegyezte, hogy a szakértők nem találták megnyugtatónak, hogy a mipomerszen és a renális és szív- és érrendszeri ártalmak között nincs meggyőző összefüggés, és azt a következtetést vonta le, hogy pusztán elméleti az 5 éves CHD kockázatnak a kérelmező által a mipomerszen-kezelés következtében várt >50%-os csökkenése. Továbbá, bár a kockázatkezelési terv azonosítja a releváns kockázatokat (a nem előírászerű használat kivételével), a PRAC úgy véli, hogy a kockázatkezelési terv nem elégséges a szív- és érrendszeri kockázat megfelelő azonosításához. Nem mutatták ki a mipomerszen által a szív- és érrendszeri kockázatra kifejtett hátrányos hatást, de a korlátozott adatok miatt nem zárható ki.

#### *A CHMP pozíciója az 3. indokra vonatkozóan*

A HoFH-célpopulációra összpontosítva a CHMP megjegyezte, hogy a pivotális 6 hónapos DB CS5 vizsgálatba bevont és az OL CS6 kiterjesztett vizsgálatban való (egy vagy két éves) részvételhez (beleértve a CS5 vizsgálatban töltött időt) hozzájáruló HoFH-betegek kilépési aránya megközelítőleg 60% (23/38) volt az első két év során. A HoFH-betegek és az OLE CS6 teljes populációjának kilépési aránya (56%) hasonló volt. A kezelés elindításától számított (legfeljebb) 2 éven belül a HoFH-betegek csaknem 50%-a (18/38) abbahagyta a kezelést a nemkívánatos események, főként az az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók, az influenzaszerű tünetek és a májenzimek emelkedése miatt.

A kilépési arányt az azonosított biztonságossági aggályok és a vizsgálatban tanulmányozott korlátozott populáció figyelembe vételével kell értelmezni, még akkor is, ha az a kérelmező állítása szerint „hasonló a sztatinokéhoz és egyéb lipidcsökkentő terápiákéhoz, valamint a hosszú távú vizsgálatokban tanulmányozott egyéb engedélyezett szubkután injektálható terápiákéhoz”.

A Kynamro betegtámogatási programjára vonatkozóan a CHMP véleménye az volt, hogy nehezen megjósolható a program hasznossága, megfelelősége és alkalmazhatósága a különféle EU országokban.

A 3. indokra vonatkozóan a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a magas kilépési arány önmagában nem tekinthető megfelelő indoknak a nagyon magas szív- és érrendszeri kockázatú populációnak szánt hatásos kezelési opció engedélyezésének megtagadására, de a populáció szintjén az alacsony adherenciát eredményező alacsony tolerálhatóság negatív hatással lesz a hosszú távú/élethosszig tartó használatra szánt kezelés hasznosságára. Az egyéni beteg számára a legrosszabb eset az lehet, hogy a csökkent szív- és érrendszeri morbiditás/mortalitás szempontjából nem származik potenciális előnyük a mipomerszenből, mivel nem képesek tolerálni a hosszú távú kezelést, de a mipomerszen által indukált steatohepatitis eredményeképpen progresszív májbetegségben szenvedhetnek. Továbbá, a CHMP figyelembe vette a szakértői csoport véleményét, és megjegyezte, hogy a szakértők egybehangzó véleménye szerint rossz volt a mipomerszen-kezelés

tolerálhatósága. A szakértők azonban úgy vélték, hogy hasznos lehet az egyedi beteg szintjén támogatást biztosítani képes, kijelölt központokban végrehajtott korlátozott felírási program.

A megbeszélések részeként a CHMP megvitatta, hogy megfontolandó-e a Kynamro-ra vonatkozó kivételes forgalomba hozatali engedély kiadása a kérelmező által a szóbeli magyarázat közben bemutatott, korlátozott kérelmezett javallatokban. A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a jelen esetben nem javasolható az ilyen forgalomba hozatali engedély, mivel nem elégíti ki a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdésében foglalt követelményeket, különösen azért, mivel a kérelmező átfogó adatokat tudna benyújtani a normál körülmények között alkalmazott Kynamro hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan.

A CHMP azt is megvitatta, hogy vajon megfontolható-e a kérelmezett korlátozott javallatra vonatkozó feltételes forgalomba hozatali engedély. A Bizottság ezt a megoldást sem tartotta megfelelőnek annak ellenére, hogy lehetőség lenne rá a 507/2006/EK sz. bizottsági rendelet 2. cikke értelmében, mivel nem elégülnek ki az említett rendelet 4. cikkének követelményei, különösen az a követelmény, miszerint a kérelmezőnek ki kell mutatnia a gyógyszerkészítmény pozitív előny/kockázat profilját, illetve a konkrét kötelezettségek útján nyert átfogó klinikai adatok benyújtásának valószínűségére vonatkozó követelmény. Ennél fogva nem javasolható a feltételes forgalomba hozatali engedély.

Összességében, a kérelmező által az újraértékeléshez benyújtott részletes indoklás (beleértve a májlipidek és a májtoxicitás monitorozására vonatkozó felülvizsgált kezelési javaslatokat, valamint a kérelmező által kérelmezett, felülvizsgált korlátozott indikációt) alapján a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a Kynamro előny/kockázat profilja továbbra is kedvezőtlen.

### **Az elutasítás indoklása**

Mivel:

A mipomerszen hosszú távú előny/kockázat profilja továbbra is meghatározatlan, még olyan esetben is, ha HoFH-betegekre korlátozzák. Bár a kockázatkezelési terv azonosította a releváns kockázatok többségét, a kockázatkezelési terv nem tekinthető megfelelőnek, és a javasolt kockázatminimalizálási intézkedések több területen is hiányosak. A javasolt vizsgálatok nem konkrétak, és megkérdőjelezhető, hogy megoldással szolgálnak a különösen fontos problémákra, mint a szív- és érrendszeri események és a májtoxicitás.

1. Továbbra is bizonytalan, hogy milyen hatással van a mipomerszen a hosszú távú kardiovaszkuláris kimenetelre. Ezen belül aggályos az összes szív- és érrendszeri esemény, a MACE és a szív- és érrendszeri okból bekövetkező kórházi kezelések számbeli aránytalansága. A potenciális negatív hatások, különösképpen a gyulladással járó hatások, az immunológiai és a vesetoxicitás (amint az a proteinuria jelzi), vagy egyéb szív- és érrendszeri kockázati tényezők ellensúlyozhatják az LDL-C csökkenése által a kardiovaszkuláris kimenetelre gyakorolt potenciális előnyös hatást.
2. Nem nyújtottak be meggyőző bizonyítékot annak a feltételezésnek az alátámasztására, hogy a mipomerszen által indukált, és a hatásmechanizmusához kapcsolódó máj steatosis jóindulatú lefolyást követ. Továbbra is maradnak azonban aggályok azzal kapcsolatban, hogy a zsírmáj

betegség steatohepatitisbe és fibrosisba progrediál, esetükben a gyulladássos és fibrotikus elváltozás kockázatának kitett betegek monitorozásának részét képezi az ismételt májbiopszia. Továbbá, még a mipomerszen-kezelés abbahagyása mellett is fennáll a májbetegség irreverzibilitásának potenciális kockázata.

3. A mipomerszen esetében 2-3 év után talált magas összes kilépési arány még a korlátozott HoFH populáció esetében is aggodalomra ad okot, és ily módon nagymértékben korlátozza azon betegek számát, akiknek potenciálisan előnye származhat lipidcsökkentő hatásából. Mivel a kilépést főként az intolerancia okozta, nem valószínű, hogy a betegvisszatartási arány javulna a klinikai gyakorlatban;

A CHMP arra a véleményre jutott, hogy a fent említett gyógyszerkészítmény biztonságossága és hatásossága nem megfelelően vagy nem kellő mértékben bizonyított.

Ennél fogva, a 726/2004/EK rendelet 12. cikke értelmében a CHMP a Kynamro forgalomba hozatali engedélyének megtagadását javasolta.