

Priedas

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas nesuteikti rinkodaros leidimo

Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas nesuteikti rinkodaros leidimo

Kynamro mokslinio vertinimo bendroji santrauka

- Kokybės klausimai

Šio preparato kokybė laikoma tinkama. Fizikiniai-cheminiai ir biologiniai aspektai, tiesiogiai susiję su nuosekliu klinikiu šio preparato veiksmingumu, ištirti ir yra tinkamai kontroliuojami. Rengiant šią nuomonę nebuvo nė vieno neišspręsto klausimo dėl vaistinio preparato ar veikliosios medžiagos kokybės.

- Veiksmingumo klausimai

Statinais gydomiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija (HoŠH) ir sunkios formos heterozigotine šeimine hipercholesterolemija (HeŠH) sergantiems pacientams paskyrus papildomą gydymą mipomersenu, nustatytas statistiškai reikšmingas MTL (mažo tankio lipidai) cholesterolio kiekio sumažėjimas: nuo gydymo pradžios iki pirminio veiksmingumo vertinimo laiko taško (angl. *Primary Efficacy Time point*, PET), jis sumažėjo atitinkamai 24,7 ir 35,9 %. Tai reiškia, kad pakoregavus pagal placebo, vartojant mipomerseną, MTL cholesterolio kiekis (atitinkamai HoŠH ir HeŠH atveju) sumažėjo 21 ir 48 %. Absoliučiais dydžiais, pagal placebo pakoreguotas MTL kiekio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki PET siekė -100 ir -114 mg/dl, o tai galima laikyti kliniškai svarbiu pokyčiu. Pagrindiniuose tyrimuose ne mažiau kaip 15 % MTL cholesterolio kiekis sumažėjo maždaug 70 % prie mipomerseno grupių ir maždaug 20 % prie placebo grupių priskirtų pacientų. Vartojant mipomerseną taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas procentinis apolipoproteino B, bendro cholesterolio ir ne DTL (didelio tankio lipidai) cholesterolio kiekio sumažėjimas (lyginant su placebo). Tačiau, remiantis pagrindinių tyrimų ir tyrimo OLE CS6 duomenimis, per dvejus metus iš tyrimų galėjo pasitraukti 50–70 % pacientų ir tai daugiausiai nutiko dėl gydymo mipomersenu netoleravimo; taigi, pacientų, kuriems šio lipidų kiekį mažinančio vaisto poveikis galėtų būti naudingas ilgą laiką, yra gerokai mažiau, o tai kelia didelį rūpestį. Praėjus trejiems metams, tyrimuose tebedalyvavo tik 8 % HoŠH sergančių pacientų; 63 % pacientų pasitraukė iš tyrimų dėl nepageidaujamų reiškinių.

Tebėra neaiškumų dėl mipomerseno poveikio ilgalaikiams širdies ir kraujagyslių sistemos (ŠKS) rodikliams. Galimas neigiamas mipomerseno poveikis ŠKS rizikos veiksniams gali nusverti galimą dėl sumažėjusio MTL cholesterolio kiekio pasireiškiantį naudingą poveikį ŠKS rodikliams.

- Saugumo klausimai

Atlikus klinikius tyrimus sukauptų mipomerseno saugumo duomenų bazė yra nedidelė, turint omeny pradinę tikslinę populiaciją, į kurią numatyta įtraukti HeŠH sergančius pacientus, net jei ji būtų apribota sunkios formos ligos atvejais, ir kelia rimtų abejonių dėl vaisto saugumo abiejų grupių pacientams. Kadangi tai vaistinis preparatas skirtas pacientams su didele ŠKS sutrikimų rizika, III fazės tyrimų metu surinkti duomenys apie (SNŠR, angl. *Major Adverse Cardiac Event*, MACE) kelia rūpestį dėl šio vaisto saugumo. Mipomersenas atitinkamai sumažina MTL kiekį, tačiau

ilgai vartojamas gali sukelti kitus ŠKS rizikos veiksnių pokyčius, kurie gali nusverti tokį teigiamą jo poveikį.

Mipomersenas turi nepageidaujamą poveikį kepenims, be to, negalima atmesti kitų kepenims kenkiančių jo veikimo mechanizmų, įskaitant riebalų kaupimąsi, galimybes. Svarbu tai, jog tikėtina, kad steatozė yra susijusi su poveikiu cholesterolio kiekiui, o tai kelia papildomų abejonių dėl galimybės taikyti šią terapiją ilgą laiką, ypač tiems pacientams, kuriems pasireiškė stipresnis teigiamas poveikis lipidų kiekiui. Kokią ribą pasiekus, kepenų steatozė ar kepenyse susikaupusi riebalų dalis sukelia uždegimą ir progresuojančią kepenų ligą, nežinoma, todėl nustatyti su kepenimis susijusių nepageidaujamų reiškinių pradžią yra sunku.

Padidėjęs neoplazmų skaičius ir vėžys yra dar vienas nerimą dėl mipomerseno saugumo keliantis klausimas. Gydomo mipomersenu ir neoplazmų ryšys neįrodytas, iš esmės dėl to, kad šiuose tyrimuose nustatyta nedaug šios ligos atvejų ir neatliktas sistemingas jų vertinimas, be to, nuo gydymo mipomersenu pradžios praėjo nedaug laiko, tačiau neaiškumai dėl šių rezultatų klinikinės svarbos vis dar neišspręsti. Mipomersenas taip pat siejamas su dideliu į gripą panašių simptomų, poveikio uždegiminiams žymenims ir komplemento komponento C3 kiekio sumažėjimo atvejų paplitimu. Mipomersenas gali sukelti imuninę reakciją – antikūnų aptikta 65 % šį preparatą vartojusių tiriamųjų kraujyje. Be to, komplemento aktyvacija stipriau pasireiškė pacientams, kurių organizme susidarė antikūnų. Tačiau, kokios šių nustatytų faktų pasekmės pacientui, neaišku.

Todėl 2012 m. gruodžio 13 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) priėjo prie išvados, kad mipomerseno naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

2012 m. gruodžio 13 d. CHMP priėmus mokslines išvadas, kad Kynamro negali būti patvirtintas pagal šią indikaciją:

„Kynamro yra apolipoproteino B sintezės inhibitorius, kuris skiriamas kaip papildoma gydymo priemonė suaugusiems homozigotine šeimine hipercholesterolemija (HoŠH) sergantiems pacientams, gydomiems geriausiai toleruojamais lipidų kieki mažinančiais vaistais ir dieta, siekiant sumažinti mažo tankio lipoproteinų (MTL cholesterolio) kiekį.“

atsižvelgdamas į toliau nurodytas priežastis, dėl kurių atsisakyta suteikti rinkodaros leidimą:

Nors į indikaciją įtraukti tik HoŠH sergantys pacientai, ilgalaikis mipomerseno naudos ir rizikos santykis tebėra neaiškus.

- CHMP nurodyta 1-a priežastis. Ilgalaikės mipomerseno sukeltos kepenų steatozės pasekmės kelia didelį rūpestį, be to, klinikinėje praktikoje taikant tik neinvazinius tyrimo metodus jas sunku kontroliuoti;
- CHMP nurodyta 2-a priežastis. Tebėra neaiškumų dėl mipomerseno poveikio ilgalaikiams ŠKS rodikliams. Visų pirma nerimą kelia visų ŠKS reiškinių, SNŠR ir hospitalizavimo dėl ŠKS sutrikimų atvejų skaičių neatitikimai. Galimas neigiamas poveikis, ypač uždegiminis poveikis, imunologinis reaktyvumas, padidėjęs kraujospūdis ir toksinis poveikis inkstams (kaip rodo proteinurija), gali nusverti dėl sumažėjusio MTL cholesterolio kiekio pasireiškiantį naudingą šio vaisto poveikį ŠKS rodikliams;

- CHMP nurodyta 3-ia priežastis. Didelis bendras per 2–3 metus iš tyrimų pasitraukusių pacientų skaičius, net ir tarp pacientų, kuriems gydymas taikytas pagal apribotą HoŠH indikaciją, tebekelia didelį rūpestį; taigi, pacientų, kuriems šio lipidų kiekį mažinančio vaisto poveikis galėtų būti naudingas, yra gerokai mažiau. Atsižvelgiant į tai, kad daugiausia tiriamųjų iš tyrimų pasitraukė dėl vaisto netoleravimo, mažai tikėtina, kad įprastinėje medicininėje praktikoje gydymą tęsiančių pacientų dalis tarp ne taip kruopščiai atrinktų pacientų galėtų būti didesnė;

2013 m. sausio 31 d. pareiškėjas pateikė išsamiai paašškintas prašymo persvarstyti CHMP priimtą nuomonę, kurioje rekomenduota nesuteikti Kynamro rinkodaros leidimo, priežastis.

Pareiškėjo nurodytų prašymo persvarstyti priimtą nuomonę priežasčių santrauka:

Pareiškėjas paprašė persvarstyti CHMP priimtą nuomonę dėl mipomerseno ir pervertinti šio vaisto naudos ir rizikos santykį labai reta homozigotine šeimine hipercholesterolemija (HoŠH) sergančių pacientų populiacijoje (manoma, kad Europos Sąjungoje ja serga maždaug 500 pacientų), kurios didelis terapijos poreikis nėra patenkintas. Pareiškėjas aptarė CHMP nerimą keliančius klausimus, susijusius su mipomerseno saugumu kepenims ir ŠKS, šio vaisto toleravimu ir gydymą juo tęsiančių pacientų skaičiumi, taip pat rizikos valdymo planus, kuriuos būtų galima įgyvendinti vaistą įregistravus, atsižvelgiant į mipomerseno naudos ir rizikos santykį HoŠH populiacijoje, kuris, pareiškėjo nuomone, yra teigiamas.

Iš pradžių paraiškoje gauti mipomerseno rinkodaros leidimą pasiūlytoje indikacijoje nurodyta ir HoŠH, ir sunkios formos HeŠH. Po 2012 m. rugsėjo mėn. Mokslinės patiriamosios grupės (SAG) posėdyje įvykusių diskusijų pareiškėjas apribojo indikaciją, joje nuroydamas tik HoŠH sergančius pacientus; MTL cholesterolio kiekis šių pacientų kraujyje išlieka labai didelis visą gyvenimą, o tai lemia jų sergamumą ŠKS ligomis ir ankstyvą mirtingumą dėl ŠKS sutrikimų. Manoma, kad mipomerseno paskatintas MTL cholesterolio kiekio sumažėjimas turėtų didelės naudos (kelių klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, koronarinės širdies ligos rizika galėtų sumažėti daugiau kaip 50 %) šios populiacijos pacientams, kuriems iškilusi didelė ankstyvos mirties rizika, o tai yra svarbiau už žinomą ir hipotetinę gydymo mipomersenu keliamą riziką.

Pareiškėjas aptarė šiuos klausimus:

- HoŠH sergantiems pacientams, kuriems jau taikoma geriausiai toleruojama lipidų kiekį mažinančių vaistų terapija, nustatytas statistiškai reikšmingas vidutinis 25 % MTL cholesterolio kiekio sumažėjimas (absolūtus pokytis – -2,92 mmol/l) yra labai svarbus šiai nedidelei pacientų grupei, kurios didelis terapijos poreikis nėra patenkintas.
- Tęsiant gydymą, mipomerseno poveikis kepenims (įskaitant kepenų transaminazių kiekio ir riebalų kiekio kepenyse padidėjimą) dauguma atvejų sumažėja arba stabilizuojasi, o gydymą mipomersenu nutraukus, atsistato pradiniai rodikliai. Pareiškėjas pateikia visapusišką požiūrį į poveikio kepenims rizikos valdymą, kuris apima kepenų transaminazių kiekio tikrinimą, kepenų apžiūrą riebalų kiekiui kepenyse įvertinti, ir galimo kepenų pakenkimo klinikinių požymių ir (arba) simptomų stebėjimą.
- Atsižvelgiant į nedidelį tirtų pacientų skaičių ir į tai, kad atliekant placebo

kontroliuojamus tyrimus, gydymas ir tolesnis stebėjimas buvo tęsiamas po 6 mėnesius, šiuo metu negalima padaryti galutinių išvadų dėl klinikinių tyrimų metu nustatytų nepageidaujamų ŠKS reiškinių; tačiau lig šiol atliktų analizių rezultatai nepatvirtina skirtingose gydymo grupėse nustatytų SNŠR rodiklio skirtumų. Daugiau duomenų bus surinkta atlikus šiuo metu dar vykdomus ir pasiūlytus tyrimus.

- Pacientų, kurių gydymas mipomersenu buvo nutrauktas (atsižvelgiant į laiką, kurį pacientas sutiko tęsti gydymą), skaičiai panašūs į nustatytus taikant gydymą statiniais ir kitais lipidų kieki mažinančiais vaistais arba kitais patvirtintais po oda švirkščiamais vaistais, kurie buvo tiriami panašiuose ilgalaikiuose tyrimuose, nors tęsiant vieną ilgalaikį tyrimą placebo grupė nebuvo sudaryta ir dėl to neįmanoma nustatyti, kiek tiksliai šiame tyrime dalyvavę pacientai laikėsi gydymo nurodymų. Pareiškėjas pasiūlė įgyvendinti plataus masto pacientų rėmimo programą (skirtą padėti pacientams laikytis gydymo nurodymų, angl. *adherence support programme*), kuri padėtų išspręsti šį nerimą keliantį klausimą. Nors kai kurie pacientai gali nutraukti gydymą, manoma, kad pacientams, kurie tęs gydymą ilgą laiką, dėl gerokai sumažėjusio MTL cholesterolio kiekio gydymas šiuo vaistu bus naudingas.

Pareiškėjas pateikė atnaujintą siūlomą preparato charakteristikų santrauką ir rizikos valdymo planą, taip pat poregistracinį vaisto saugumo tyrimą, ir laikosi nuomonės, kad mipomersenas yra svarbi galimo gydymo priemonė, kuri padėtų išspręsti svarbų HoŠH sergančių pacientų terapijos trūkumo klausimą.

CHMP apsvairstė šiuos aspektus:

CHMP įvertino visas pareiškėjo pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priežastis ir argumentus ir apsvairstė 2013 m. vasario 4–7 d. įvykusio PRAC posėdžio metu patvirtintą šio komiteto bei 2013 m. kovo 12 d. sušauktos patariamąsios ekspertų grupės nuomonės.

CHMP nuomonė dėl 1-os priežasties:

Klinikiniuose tyrimuose pacientų, kuriems taikyta mipomerseno terapija, grupėje kepenų transaminazių (ALT, AST) kiekio ir riebalų kiekio kepenyse padidėjimas buvo dažnas šalutinis reiškinys.

Kepenų fermentų kiekio padidėjimas

Dėl ALT ir AST kiekio padidėjimo, apibendrinti kelių III fazės tyrimų, kurių duomenys buvo sujungti, rezultatai (mipomersenas: n=261, placebo: n=129, įskaitant HoŠH ir HeŠH pacientus). Atliekant šiuos tris III fazės tyrimus, kurių duomenys buvo sujungti, 36 (13,8 %) mipomersenu gydytiems pacientams nustatytas ALT ir AST kiekio padidėjimas, kuris atitiko protokole nustatytas stebėjimo (saugumo) taisykles dėl kepenų cheminių rodiklių. Keturiolikos (5,4 %) iš šių pacientų gydymas mipomersenu buvo nutrauktas (pagal taisykles gydymą reikia nutraukti, jeigu AST ir (arba) ALT kiekis kurio nors metu 8 ir daugiau kartų viršija viršutinę normos ribą (VNR), jeigu AST ir (arba) ALT kiekis 7 dienas viršija VNR 5 ir daugiau kartų arba jeigu AST ir (arba) ALT kiekis viršija VNR 3 ir daugiau kartų, o bilirubino kiekis padidėjęs). Devyniolikai iš 22 mipomerseno grupės pacientų, kurių kraujyje ALT kiekis viršijo VNR 3 ir daugiau kartų, tęsiant gydymą ALT kiekis sumažėjo ir nebevirsijo VNR 3 kartus. Atviro tyrimo tęsinio metu ALT kiekio padidėjimas nustatytas 18 % pacientų, AST kiekio padidėjimas – 16 %, kepenų fermentų kiekio padidėjimas – 3 %, kepenų rodiklių nukrypimas nuo normos – 2 %, o transaminazių

kiekio padidėjimas – 0,7 % pacientų. Dvidešimt dviem (15,6 %) pacientams pasireiškė ALT ir AST kiekio padidėjimas, kuris atitiko protokole nustatytas stebėjimo (saugumo) taisykles dėl kepenų cheminių rodiklių; 8 (5,7 %) iš šių pacientų gydymas mipomersenu buvo nutrauktas.

Pareiškėjas teigia, kad net ir tęsiant gydymą, ALT ir AST kiekis daugumos pacientų kraujyje stabilizavosi arba sumažėjo arba, nutraukus gydymą mipomersenu, (beveik) sugrįžo į pradinę padėtį. Taip gali nutikti ne visiems pacientams, be to, vis dar neaišku, kokia kepenų pakenkimo rizika kyla pacientams, kurių ALT ar AST kiekis padidėjęs ilgą laiką. Iš turimų duomenų taip pat neaišku, ar pacientams nustatytas ALT ar AST kiekis pasiekė maksimalaus poveikio ribą (nuostoviąją būseną). Visuose III fazės tyrimuose nebuvo pacientų, sergančių „sunkia kepenų liga“. Pagrindiniame tyrime su HoSH sergančiais pacientais (ISIS 301012-CS5), į tyrimą taip pat nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems praeityje buvo diagnozuota kepenų liga, kepenų cirozė ar kepenų steatozė. Be to, buvo nustatyti laboratoriniais tyrimais grindžiami neįtraukimo į tyrimą kriterijai, kuriais siekta užtikrinti sklandžią kepenų veiklą (ALT ir (arba) ALT negali viršyti VNR daugiau kaip 1,5 karto).

Steatozė

CHMP atkreipė dėmesį, kad atliekant du III fazės tyrimus (ISIS 301012-CS7 ir ISIS 301012-CS12) riebalų dalis kepenyse buvo vertinama magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) gydymo pradžioje ir 28-ą savaitę (arba nutraukus tyrimą pirmiau laiko):

- mipomersenu gydytų pacientų kepenyse riebalų dalis padidėjo vidutiniškai 9,6 %, o placebo gydytų pacientų – 0,02 %;
- 61,8 % (63 iš 102) mipomersenu gydytų pacientų, kuriems buvo atlikti du MRT tyrimai, riebalų kiekis kepenyse nuo gydymo pradžios padidėjo ≥ 5 %.

Pacientų, kurie dalyvavo atvirame tyrimo tęsinyje ir kurių duomenis pavyko surinkti tyrimo pradžioje bei 26-ą, 52-ą ir 72-ą gydymo savaitę, pernelyg mažai, kad būtų galima padaryti tvirtas išvadas dėl ilgalaikio gydymo mipomersenu poveikio riebalų kaupimuisi kepenyse. Atliekant pagrindinį tyrimą su HoSH sergančiais pacientais (ISIS 301012-CS5), po gydymo pradžios kepenyse susikaupęs riebalų kiekis nebuvo nuolat matuojamas, tačiau, pasak pareiškėjo, vienuolikai tyrime CS5 dalyvavusių pacientų riebalų kiekis kepenyse matuotas gydymo pradžioje ir praėjus 12 ar daugiau gydymo mipomersenu savaitėms.

Nustatyta didesnio riebalų kiekio kepenyse padidėjimo ir didesnio procentinio apolipoproteino B kiekio sumažėjimo sąsaja, kuri atitinka mipomerseno veikimo mechanizmą; tai leidžia manyti, kad mipomerseno poveikio lipidų kiekio mažėjimui stiprumas tiesiogiai susijęs su steatozės laipsniu, o tai, CHMP nuomone, yra vis dar neišsamiai aptartas nerimą keliantis klausimas.

Remiantis moksline literatūra (pvz., kaip apibendrinta Vokietijos mokslinių medicinos draugijų asociacijos (vok. *Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften*, AWMF) parengtose alkoholinės ir nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos histopatologijos gairėse; Vokietijos patologų draugija, 2009 m.), nuspėti natūralią pavienių pacientų kepenų steatozės (nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos, NSKL) eigą neįmanoma; teigiama, kad maždaug 10–20 % atvejų steatozė gali progresuoti ir komplikotis į steatohepatitą (nealkoholinį steatohepatitą), o iš jų, mažiau nei 5 % atvejų, pacientams galiausiai išsivysto cirozė. Kadangi mipomerseno tyrimų metu kepenų biopsija nebuvo nuolat atliekama, nėra aišku, ar daug

mipomerseno sukelta steatoze sergančių pacientų taip pat išsivystė uždegiminiai pokyčiai ir fibrozė, t. y. ar daug pacientų steatozė gali komplikuotis į steatohepatitą, kurio sukeltų pakitimų nutraukus gydymą gali nebepavykdyti pašalinti.

Taigi, CHMP priėjo prie išvados, kad kalbant apie mipomerseno toksinį poveikį kepenims, be tų aspektų, kurie jau buvo įvertinti per pirminę procedūrą, pareiškėjas nepateikė jokių papildomų aspektų, į kuriuos atsižvelgiant būtų galima padaryti kitokias išvadas. Gydymas mipomersenu gali sukelti kepenų fermentų kiekio padidėjimą ir kepenų steatozę, o tai gali sukelti steatohepatitą. Nerimą kelia tai, kad per likusius kelerius gyvenimo metus ši liga gali progresuoti ir komplikuotis į kepenų fibrozę ir galiausiai kepenų cirozę. Turint omeny, kad riebalų kaupimasis kepenyse susijęs su vaisto poveikiu MTL, tikėtina, kad šis poveikis kepenims pasireiškis iš esmės visiems pacientams, kuriems pasireiškia stiprus vaisto poveikis.

Esminis klausimas yra, kaip nustatyti pacientus, kuriems iškilusi ypač didelė ilgalaikio kepenų pakenkimo rizika, ir ar nuolatinis toksinis poveikis kai kurių pacientų, kurių transaminazių kiekis kraujyje ir padidėjusi riebalų kepenyse dalis nutraukus gydymą mipomersenu nesugrįžta į pradinę padėtį, kepenims gali progresuoti ir, ar jiems dėl to kyla pavojus susirgti progresuojančia kepenų liga. Nors tokia kepenų liga galėtų išsivystyti po ilgalaikio gydymo ir tokiu atveju pacientai pajustų naudingą mipomerseno poveikį ŠKS, toksinis šio vaisto poveikis kepenims gali išsivystyti kaip padidėjusio fermentų kiekio pasekmė po trumpalaikio gydymo, nei jei pacientų gydymas būtų nutrauktas pirma laiko. Šie pacientai naudingo šio vaisto poveikio ŠKS nepajustų. Mipomersenas yra vaistas, skirtas vartoti visą gyvenimą; todėl prieš suteikiant rinkodaros leidimą, itin svarbu įvertinti tolesnius ilgalaikius saugumo HoŠH sergančių pacientų kepenims duomenis. CHMP priėjo prie išvados, kad pareiškėjas kol kas nepateikė tokių duomenų.

CHMP nuomonė dėl 2-os priežasties:

Retrospektyvinės analizės būdu vertinta ŠKS reiškinių rizika

Pagrindiniai mipomerseno tyrimai suplanuoti nenumatant galimų šio vaisto saugumo ŠKS rodiklių ir nenustačius ŠKS reiškinių kriterijų, todėl remiantis pateiktais duomenimis, galima padaryti tik labai neišsamias išvadas. Tai CHMP laiko dideliu trūkumu; kritiką šiuo klausimu išreiškė ir patarimoji ekspertų grupė.

Priimtose vaistinių preparatų, kuriais gydomi lipidų sutrikimai, klinikinių tyrimų gairėse (CPMP/EWP/3020/03/2004) šiuo klausimu teigiama, kad saugumo duomenų bazė turėtų būti pakankamai didelė, kad būtų galima pagrįstai atmesti bet kokį įtarimą, kad naujasis vaistas gali turėti neigiamą poveikį mirtingumo rodikliui ir kad šis reikalavimas yra itin svarbus, jeigu tai yra naujos terapinės klasės vaistas. Be to, šiose gairėse taip pat teigiama, kad *naujo lipidų kiekį modifikuojančio vaisto rinkodaros leidimą galima suteikti tik jeigu nėra jokių užuominų apie neigiamą jo poveikį sergamumo ir mirtingumo rodikliams. Priešingu atveju būtina atlikti papildomus tyrimus, kad būtų galima išsiaiškinti to vaisto poveikį šiems parametrams.* Perspektyvinio saugumo ŠKS rodiklių planavimo klausimas dar išsamiau aptariamas neseniai parengtame vaistinių preparatų, kuriais gydomi lipidų sutrikimai, klinikinių tyrimų gairių projekte (EMA/CHMP/718840/2012).

CHMP pripažino, kad tikimybė sukaupti daug duomenų tiriant tokią nedidelę kaip ši HoŠH sergančių pacientų populiaciją, yra labai nedidelė; nepaisant to, kaip pabrėžiama šiose gairėse, stebėti vaisto saugumą ŠKS yra labai svarbu. Todėl tai,

kad atliekant tyrimus iš anksto nebuvo nustatyti ŠKS reiškinių kriterijai yra akivaizdus trūkumas, o jeigu nustatomas ryškus ŠKS reiškinių skirtumas, nors tai yra nedidelė duomenų bazė, gali sukelti abejonių.

ŠKS reiškinių skaičių neatitikimai

Nepaisant to, kad ŠKS reiškinių analizės atliktos *post hoc*, pagrindiniuose tyrimuose nustatyti neatitikimai kelia nerimą. Viena vertus, atsižvelgiant į palyginti nedidelį imties dydį, trumpą tyrimo trukmę ir į tai, kad sujungtų pagrindinių III fazės tyrimų su pacientais, kuriems iškilusi labai didelė ŠKS sutrikimų rizika, placebo atšakose nepageidaujamų reiškinių nenustatyta, šį rezultatą taip pat galima priskirti prie atsitiktinumų. Tokia išvada pagrįsta samprotavimu, kad didesnės dalies prie didelės rizikos grupės priskiriamų pacientų populiacijoje numatytų reiškinių galima tikėtis ir placebo grupėje. Iš tiesų vertinant sudėtinį kritinį atskaitos tašką, kuris apima nemirtiną miokardo infarktą ir mirtį dėl širdies veiklos sutrikimų, panašioje populiacijoje buvo nustatytas 6 % metinis ŠKS reiškinių rodiklis (Skandinavijos simvastatinu gydytų pacientų išgyvenamumo tyrimo grupė, 1995 m.; „The Lancet“). Panašaus arba net didesnio ŠKS reiškinių rodiklio galima tikėtis analizuojant SNŠR (įskaitant ūmų miokardo infarktą, insultą ar smegenų kraujotakos sutrikimą, nestabilią krūtinės anginą, perkutaninę koronarinę intervenciją ir širdies vainikinių kraujagyslių šuntavimo operaciją), tiriant tokius pacientus, kurie buvo įtraukti į pagrindinius III fazės tyrimus (HoŠH ir sunkios formos HeŠH sergančius pacientus). Be to, sujungtų II ir III fazės tyrimų populiacijos placebo atšakoje, į kurią buvo įtraukti prie šiek tiek mažesnės ŠKS sutrikimų rizikos grupės priskiriami pacientai (palyginti su HoŠH sergantiems pacientams kylančia labai didele ŠKS sutrikimų rizika), nustatytas didesnis SNŠR skaičius, ir tai tikriausiai tik dar kartą patvirtina, jog tai, kad iš esmės nedidelio dydžio pagrindinių tyrimų placebo atšakose SNŠR nenustatyta, gali būti atsitiktinumas. Nepaisant to, tiesioginio palyginimo su mipomersenu atliekant minėtus du tyrimus svarbos negalima nepaisyti.

Galimas MTL kiekio sumažėjimo poveikis

Remdamasis kelių tyrimų duomenų metaanalize (Baigent, 2010; „The Lancet“), pareiškėjas tvirtina, kad MTL kiekiui sumažėjus tiek, kiek sumažėjo taikant gydymą mipomersenu, koronarinės širdies ligos rizika galėtų sumažėti daugiau kaip 50 %. CHMP vertinimu, ši prielaida reiškia, kad mipomerseno nauda gydant HoŠH sergančius pacientus bus didesnė už žinomą žalingą šios naujos medžiagos poveikį. Tačiau, nors sutariama, kad pagal MTL kiekio sumažėjimą galima prognozuoti ilgalaikį ŠKS sutrikimų rizikos sumažėjimą, numatytas 50 % koronarinės širdies ligos rizikos sumažėjimas kelia abejonių. Negalima neatsižvelgti į tai, kad šiuo atveju taikomos pareiškėjo pasiūlytos ekstrapoliacijos, t. y. vertinama, ar įvykus nustatytam MTL kiekio sumažėjimui HoŠH sergančių pacientų kraujyje, pradedant MTL kiekiu viršutinėje skalės dalyje, ŠKS sutrikimų rizikos sumažėjimas bus toks pat didelis, kaip nurodyta kalbant apie statiniais gydytų įvairios sveikatos būklės hiperlipidemija sergančių pacientų populiacijas. Tokiai nuomonei pritarė ir ekspertai, kurie laikėsi nuomonės, jog ši ekstrapoliacija tėra hipotetinė.

Be to, taip pat būtina atsižvelgti į tai, kad šie įverčiai gauti analizuojant nedidelę HoŠH sergančių pacientų grupę, ir nors gydymo poveikis MTL kiekio sumažėjimui buvo nustatytas, šio įverčio dydis vis tiek gali būti šiek tiek nepastovus. Galiausiai, MTL kiekio sumažėjimas yra tik vienas iš mipomerseno veikimo mechanizmų, kurie turi įtaką ŠKS sutrikimų rizikai, o kaip aptarta pirmiau, vaistas neturėtų turėti nė

vieno žalingo poveikio, kuris gali nusverti tokį teigiamą jo poveikį.

Taigi, kalbant apie 2-ą priežastį, mokslinėje diskusijoje, kurią pareiškėjas pateikė prašydamas pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę dėl Kynamro, nebuvo pateikta jokių naujų įžvalgų anksčiau CHMP atlikto gydymo mipomersenu ir ŠKS sutrikimų rizikos vertinimo klausimais. Klinikiniai tyrimai buvo suplanuoti nenumatant galimų šio vaisto saugumo ŠKS rodiklių ir nenustačius ŠKS reiškinių kriterijų, todėl remiantis pateiktais duomenimis, galima padaryti tik neišsamias išvadas. Nors tebėra daug neaiškumų, atsižvelgiant į analizių duomenis, iš esmės galima teigti, kad gydymas mipomersenu turi neigiamą poveikį keliems ŠKS rizikos veiksniams. CHMP taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad ekspertų nepavyko įtikinti, jog mipomersenas nėra įtikinamai susijęs su inkstų ir ŠKS pakenkimu, ir priėjo prie išvados, kad pareiškėjo numatytas didesnis kaip 50 % koronarinės širdies ligos rizikos sumažėjimas per 5 gydymo mipomersenu metus yra visiškai hipotetinis. Be to, nors rizikos valdymo plane įvardyta su šiuo vaistu tiesiogiai susijusi rizika (ne tik jo vartojimo ne pagal patvirtintas indikacijas keliamas pavojus), PRAC laikosi nuomonės, kad jame pateikta nepakankamai informacijos, pagal kurią būtų galima tinkamai nustatyti ŠKS sutrikimų riziką. Neigiamo mipomerseno poveikio ŠKS sutrikimų rizikai nenustatyta, tačiau tokios rizikos galimybės negalima atmesti, kadangi šiuo klausimu buvo sukaupta pernelyg mažai duomenų.

CHMP nuomonė dėl 3-ios priežasties

Kalbėdamas apie tikslinę HoSH sergančių pacientų populiaciją, CHMP atkreipė dėmesį, kad maždaug 60 % (23 iš 38) iš HoSH sergančių pacientų, kurie buvo įtraukti į pagrindinį 6 mėnesių trukmės abipusiai aklą tyrimą CS5 ir sutiko toliau dalyvauti atvirame tyrimo tęsinyje CS6 (vieną arba dvejus metus, įskaitant dalyvavimo CS5 laikotarpį), iškrito iš šių tyrimų per pirmus dvejus metus. Iš tyrimo pasitraukusių pacientų skaičius tarp HoSH sergančių pacientų ir visų atvirame tyrimo tęsinyje CS6 dalyvavusių pacientų buvo panašus (56 %). Per (ne daugiau kaip) dvejus gydymo metus beveik 50 % (18 iš 38) šių HoSH sergančių pacientų pasitraukė iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinių, daugiausia dėl injekcijos vietos reakcijų, į gripą panašių simptomų ir padidėjusio kepenų fermentų kiekio.

Iš tyrimo pasitraukusių pacientų skaičių – net jei jis, pasak pareiškėjo, panašus „į nustatytus taikant gydymą statiniais ir kitais lipidų kiekį mažinančiais vaistais arba kitais patvirtintais po oda švirkščiamais vaistais, kurie buvo tiriami atliekant panašius ilgalaikius tyrimus“ – būtina vertinti atsižvelgiant į nustatytus nerimą keliančius saugumo klausimus ir nedidelį tirtos populiacijos dydį.

Dėl Kynamro pacientų paramos programos, CHMP laikėsi nuomonės, kad jos naudingumą, tinkamumą ir galimybę pritaikyti ją skirtingose ES šalyse, sunku numatyti.

Dėl 3-ios priežasties, CHMP priėjo prie išvados, kad didelis iš tyrimų pasitraukusių pacientų skaičius savaime nėra pakankama priežastis nepatvirtinti vaisto, kuris gali būti veiksmingas gydant prie labai didelės ŠKS sutrikimų rizikos grupės priskiriamus pacientus, tačiau, vertinant visą populiaciją, prastas šio vaisto toleravimas, dėl kurio pacientai linkę nesilaikyti gydymo nurodymų, turės neigiamą poveikį šios ilgalaikiam vartojimui (vartojimui visą gyvenimą) skirtos gydymo priemonės naudingumui. Susiklosčius blogiausio atvejo scenarijui pavieniams pacientams gali nepasireikšti galima mipomerseno nauda, susijusi su sumažėjusiu sergamumu ŠKS ligomis ir mirtingumu dėl ŠKS sutrikimų, nes jie gali netoleruoti ilgalaikio gydymo, tačiau jie

gali susirgti progresuojančia kepenų liga, kurią sukelia mipomerseno sukiamas steatohepatitas. Be to, CHMP apsvarstė ekspertų grupės posėdžio metu pateiktą informaciją ir atkreipė dėmesį, jog ekspertai sutarė, kad mipomersenas yra prastai toleruojamas vaistas. Tačiau, ekspertų nuomone, riboto išrašymo programa, kurią reikėtų vykdyti specialiuose centruose, kur specialistai galėtų padėti kiekvienam pacientui atskirai, galėtų būti naudinga.

Diskusijų komitete metu CHMP nariai aptarė, ar būtų galima svarstyti galimybę išimtinėmis sąlygomis suteikti pagal apribotą indikaciją, kurią pareiškėjas pristatė žodinio paaiškinimo metu, vartojamo Kynamro rinkodaros leidimą. CHMP priėjo prie išvados, kad šiuo atveju tokio rinkodaros leidimo negalima rekomenduoti, nes jis neatitinka Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalyje nustatytų reikalavimų, visų pirma dėl to, kad pareiškėjas galės pateikti išsamius duomenis apie įprastomis vartojimo sąlygomis vartojamo Kynamro veiksmingumą ir saugumą.

CHMP taip pat aptarė, ar būtų galima suteikti sąlyginį pagal paraiškoje nurodytą apribotą indikaciją vartotino Kynamro rinkodaros leidimą, tačiau nusprendė, kad tokio rinkodaros leidimo taip pat negalima suteikti, net jei tai būtų galima padaryti pagal Komisijos reglamento (EK) Nr. 507/2006 2 straipsnį, nes neįvykdyti minėto reglamento 4 straipsnyje nustatyti reikalavimai, t. y. pareiškėjas neįrodė, kad vaistinio preparato rizikos ir naudos santykis yra teigiamas ir kad vykdydamas specialius įsipareigojimus galėtų pateikti išsamius klinikinių tyrimų duomenis. Todėl komitetas negalėjo rekomenduoti suteikti tokį sąlyginį rinkodaros leidimą.

Apskritai, atsižvelgdamas į pareiškėjo pateiktą išsamiai paaiškintą prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę priešasčių, įskaitant peržiūrėtus pasiūlymus dėl rizikos valdymo, susijusius su lipidų kiekiu ir toksinio poveikio kepenims stebėjimu, bei peržiūrėtą apribotą indikaciją, kurią pareiškėjas nurodė paraiškoje, vertinimą, CHMP priėjo prie išvados, kad Kynamro naudos ir rizikos santykis tebėra neigiamas.

Pagrindas nesuteikti rinkodaros leidimo

Kadangi

nors indikacijoje nurodyti tik HoSH sergantys pacientai, ilgalaikis mipomerseno naudos ir rizikos santykis tebėra neaiškus. Nors rizikos valdyme plane įvardyta dauguma tiesiogiai susijusių pavojų, rizikos valdymo sistema laikoma netinkama, o pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės daugelio svarbių klausimų požiūriu turi trūkumų. Tyrimai, kuriuos pasiūlyta atlikti, aprašyti neišsamiai, ir abejojama, ar jais pavyktų išspręsti itin svarbius nerimą keliančius klausimus, kaip antai susijusius su ŠKS reiškiniais ar toksiniu poveikiu kepenims;

1. tebėra neaiškumų dėl mipomerseno poveikio ilgalaikiams ŠKS rodikliams. Visų pirma nerimą kelia visų ŠKS reiškinų, SNŠR ir hospitalizavimo dėl ŠKS sutrikimų atvejų skaičių neatitikimai. Galimas neigiamas poveikis, ypač uždegiminis poveikis, toksinis poveikis imuninei sistemai ir inkstams (kaip matyti iš itin didelio baltymo kiekio šlapime), poveikis kitiems ŠKS rizikos veiksniams, gali nusverti dėl sumažėjusio MTL cholesterolio kiekio pasireiškiantį naudingą šio vaisto poveikį ŠKS rodikliams;
2. nepateikta jokių įtikinamų įrodymų, kuriais būtų galima patvirtinti prielaidą, kad mipomerseno sukeltos kepenų steatozės, kuri siejama su šio vaisto veikimo mechanizmu, eiga gali pasisukti teigiama linkme. Nerimą tebekelia

galimas suriebėjusių kepenų ligos progresavimas ir komplikavimasis į steatohepatitą ir fibrozę; stebint, ar pacientams, kuriems iškilusi uždegiminių ir fibrozinų pokyčių rizika, nesivysto steatohepatitas ir fibrozė, atliekama pakartotinė kepenų biopsija;

3. didelis bendras per 2–3 metus iš tyrimų pasitraukusių pacientų skaičius, net ir tarp pacientų, kuriems gydymas taikytas pagal apribotą HoSH indikaciją, tebekelia rūpestį; taigi, pacientų, kuriems šio lipidų kiekį mažinančio vaisto poveikis galėtų būti naudingas, yra gerokai mažiau. Atsižvelgiant į tai, kad daugiausia tiriamųjų pasitraukė iš tyrimų dėl vaisto netoleravimo, mažai tikėtina, kad klinikinėje praktikoje gydymą tęsiančių pacientų skaičiai galėtų būti didesni;

CHMP laikosi nuomonės, kad minėto vaistinio preparato saugumo ir veiksmingumo įrodymai netinkami arba jų nepakanka.

Todėl vadovaudamasis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 12 straipsniu CHMP rekomendavo nesuteikti Kynamro rinkodaros leidimo.