

## **Anness**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal rifjut ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal rifjut ippreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini**

### **Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Kynamro**

- Kwistjonijiet ta' kwalità

Il-kwalità ta' dan il-prodott hija meqjusa aċċettabbli. L-aspetti fiżikokimiċi u bijoloġiċi rilevanti għall-prestazzjoni klinika uniformi tal-prodott ġew investigati u huma kkontrollati b'mod sodisfaċenti. Fil-ħin tal-opinjoni, ma hawn l-ebda kwistjoni pendenti dwar il-kwalità tas-sustanza attiva jew tal-prodott mediċinali.

- Kwistjonijiet ta' effikaċja

Kura b'mipomersen twassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 24.7% u ta' 35.9% fil-livelli tal-LDL-C fil-Punt fiż-Żmien Primarju tal-Effikaċja (PET) kontra l-linja bażi f'pazjenti b'iperkolesterolemija omozigota familjali (HoFH) u b'iperkolesterolemija eterozigota familjali severa (HeFH) flimkien ma' statins, rispettivament. Dan jikkorrispondi għal tnaqqis ta' 21% u ta' 48% b'mipomersen meta kkoreġut bi placebo (għal HoFH u HeFH, rispettivament). F'termini assoluti, dan jikkorrispondi għal tnaqqis ikkorreġut bi placebo b'mipomersen ta' -100 – u 114 mg/dl fil-LDL-C fil-PET kontra l-linja bażi, li jista' jitqies ta' rilevanza klinika. Madwar 70% tal-pazjenti fil-gruppi ta' mipomersen fil-provi pivotali kellhom mill-inqas tnaqqis ta' 15% fil-livelli tal-LDL-C mil-linja bażi għall-PET meta mqabbla ma' madwar 20% tal-pazjenti fil-gruppi tal-placebo. Kien osservat ukoll tnaqqis perċentwali statistikament sinifikanti b'mipomersen meta mqabbel ma' placebo għal apo B, TC, u non HDL-C mil-linja bażi għall-PET. Madankollu, abbażi ta' dejta minn studji pivotali u mill-istudju OLE CS6, ir-rati ta' rtirar jistgħu jkunu għoljin sa 50%-70% wara sentejn u l-aktar minħabba intollerabilità għall-kura b'mipomersen, b'hekk, inaqas b'mod sinifikanti r-rata ta' pazjenti li jistgħu jibbenefikaw mill-effett tal-mediċina li tnaqqas il-lipidi fuq tul ta' żmien, li huwa meqjus ta' tħassib maġġuri. FI-HoFH, ir-rata ta' żamma kienet biss ta' 8% wara 3 snin, b'63% jirtiraw minħabba avvenimenti avversi.

Għad baqa' incertezzi dwar l-effetti ta' mipomersen fuq l-effett kardjovaskulari fit-tul. L-effetti negattivi potenzjali fuq fatturi ta' riskju kardjovaskulari jistgħu jinnewtralizzaw l-effett ta' benefiċċju potenzjali fuq l-effett kardjovaskulari minħabba t-tnaqqis fil-LDL-C.

- Kwistjonijiet ta' sigurtà

Id-database dwar is-sigurtà ta' mipomersen mill-programm kliniku li sar hija limitata meta wieħed iqis il-popolazzjoni originali fil-mira li għandha l-intenzjoni li tinkludi pazjenti b'HeFH, anki jekk hija limitata għal każijiet serji, u tqajjem tħassib serju dwar is-sigurtà għaž-żewġ gruppi ta' pazjenti. Għal prodott mediċinali li huwa maħsub li jipproteġi pazjenti f'riskju kardjovaskulari għoli, id-dejta dwar Avvenimenti Kardjaċi Avversi Maġġuri (MACE) matul l-istudji tal-fażi 3 tqajjem tħassib dwar is-sigurtà. Mipomersen inaqas il-livell tal-LDL b'mod rilevanti, iżda meta jintuża fit-tul jista' jikkaġuna tibdil ieħor fil-fatturi ta' riskji kardjovaskulari li jista' jinnewtralizza dan l-effett.

Mipomersen juri effett negattiv fuq il-fwied u ma jistgħux jiġu esklużi mekkaniżmi oħra ta' ħsara fil-fwied lil hinn mill-akkumulazzjoni ta' xaħam. Huwa importanti li

wieħed jinnota li l-istejatożi hija possibbilment korrelata mal-effett fuq il-livelli tal-kolesterol, li tintroduċi dubju addizzjonali fuq is-sostenibbiltà fit-tul ta' din it-terapija, speċjalment f'dawk il-pazjenti fejn l-effett ta' benefiċċju fil-profil tal-lipidi huwa aktar ovvju. Ma hemm l-ebda limitu magħruf li fih l-istejatożi epatika jew l-ammont ta' xaħam fil-fwied iwassal għal infjammazzjoni u mard progressiv tal-fwied, li jagħmel il-monitoraġġ tal-bidu ta' avvenimenti avversi relatati mal-fwied diffiċli.

L-għadd numerikament ogħla ta' neoplażmi u ta' kanċer iqajjem tħassib addizzjonali għas-sigurtà. Ma hemm l-ebda relazzjoni ppruvata bejn kura b'mipomersen u l-okkorrenza ta' neoplażmi, prinċipalment minħabba r-rata baxxa ta' incidenza, innuqqas ta' evalwazzjoni sistematika matul l-istudji, u ż-żmien qasir wara l-bidu ta' mipomersen, iżda incertezzi dwar ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet jibqgħu. Mipomersen huwa wkoll assoċjat ma' incidenza għolja ta' sintomi bħal tal-influenza, effett fuq il-markaturi infjammatorji u tnaqqis fuq il-komponent komplementari C3. Mipomersen jista' jkun immunoġeniku u antikorpi nstabu f'65% tal-individwi li kienu qed jieħdu l-prodott. Barra minn hekk, l-attivazzjoni komplementari kienet aktar evidenti f'pazjenti b'formazzjoni ta' antikorpi. Madankollu, il-konsegwenzi ta' dawn is-sejbiet mhumiex ċari.

Għalhekk, fit-13 ta' Diċembru 2012 is-CHMP ikkonkluda li l-proporzjon tal-benefiċċju/riskju ta' mipomersen huwa negattiv.

Wara l-konkluzjonijiet xjentifiċi tas-CHMP adottati fit-13 ta' Diċembru 2012 li Kynamro ma kienx approvabbli għall-kura ta'

*Kynamro huwa inibitur tas-sintesi tal-apolipoproteina B (apo B) indikat bħala zieda mal-aktar mediċini ittollerati li jbaxxu l-lipidi u mad-dieta biex inaqqas il-kolesterol b'lipoproteina ta' densità baxxa (LDL-C) f'pazjenti adulti b'iperkolesterolemija omozigota familjali (HoFH).*

Abbażi tar-raġunijiet li ġejjin għar-rifjut tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Il-benefiċċju/riskju fit-tul ta' mipomersen jibqa' mhux determinat, anki jekk l-indikazzjoni hija restritta għal pazjenti b'HoFH.

- Raġuni 1 tas-CHMP: Il-konsegwenzi fit-tul ta' stejatożi tal-fwied indotta minn mipomersen huma ta' tħassib kbir u diffiċli biex jiġu mmonitorjati fil-prattika klinika permezz ta' testijiet mhux invażivi;
- Raġuni 2 tas-CHMP: Għad baqa' incertezzi dwar l-effetti ta' mipomersen fuq l-effett kardjovaskulari fit-tul. B'mod partikolari, l-iżbilanċ numeriku fl-avvenimenti kardjovaskulari globali, MACE u dħul l-isptar minħabba raġunijiet kardjovaskulari huma ta' tħassib. Effetti negattivi potenzjali, b'mod partikolari, effetti infjammatorji, reattività immunoloġika, zieda fil-pressjoni tad-demem u tossiċità renali (kif jidher minn proteinurja) fuq fatturi oħra ta' riskju kardjovaskulari jistgħu jinnewtralizzaw l-effett ta' benefiċċju potenzjali fuq l-effett kardjovaskulari minħabba tnaqqis fl-LDL-C;
- Raġuni 3 tas-CHMP: Ir-rata globali għolja ta' rtirar b'mipomersen wara 2-3 snin, anki fil-popolazzjoni ristretta ta' HoFH, tibqa' ta' tħassib kbir, b'hekk tillimita severament l-għadd ta' pazjenti li jistgħu jiksbu benefiċċju potenzjali mill-effett tiegħu li jbaxxi l-lipidi. Minħabba li l-irtirar huwa prinċipalment dovut għall-intolleranza, mhuwiex probabbli li fil-prattika standard, ir-rati ta' żamma jistgħu jitjiebu f'popolazzjoni anqas magħżula;

fil-31 ta' Jannar 2013, l-applikant issottometta r-raġunijiet dettaljati tiegħu għat-talba għal eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni tas-CHMP li tirrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

*Sommarju tar-raġunijiet tal-applikant għal eżaminazzjoni mill-ġdid:*

L-applikant talab eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni tas-CHMP għal mipomersen, biex jerga' jiġi evalwat il-benefiċċju/riskju fil-popolazzjoni rari ħafna tal-Iperkolesterolemija Omozigota Familjali (HoFH) (daqqs stmat fl-Unjoni Ewropea, 500 pazjent) bi ħtieġa medika għolja mhux sodisfatta. L-applikant indirizza t-tħassib tas-CHMP dwar is-sigurtà epatika u kardjovaskulari, it-tollerabilità u ż-żamma ta' pazjenti, kif ukoll il-pjanijiet ta' ġestjoni wara l-approvazzjoni, fid-dawl tal-benefiċċju/riskju fil-popolazzjoni ta' HoFH, li l-applikant jemmen huwa pożittiv.

L-indikazzjoni oriġinarjament proposta fl-MAA ta' mipomersen kienet tinkludi kemm HoFH kif ukoll HeFH severa. Wara diskussjonijiet waqt il-laqgħa tal-Grupp ta' Konsulenza Xjentifika (SAG) f'Settembru 2012, l-applikant illimita l-indikazzjoni għal pazjenti b'HoFH biss, li fihom l-espożizzjoni tul il-ħajja għal livelli estremament għoljin ta' kolesterol b'lipoproteina ta' densità baxxa (LDL-C) hija responsabbli għal morbidità kardjovaskulari u mortalità f'età bikrija. Il-benefiċċji ta' tnaqqis fl-LDL-C indott minn mipomersen f'din il-popolazzjoni, li qiegħda f'riskju kbir ta' mewt prematur, huma antiċipati li jkunu kbar (potenzjalment aktar minn tnaqqis ta' 50% fir-riskju ta' mard koronarju tal-qalb, abbażi ta' meta-analiżi ta' bosta provi kliniċi), b'kuntrast mar-riskji magħrufa u ipotetiċi ta' kura b'mipomersen.

Il-kwistjonijiet li ġejjin ġew indirizzati mill-applikant;

- It-tnaqqis medju statistikament sinifikanti fl-LDL-C ta' madwar 25% (tibdil assolut ta' 2.92mmol/L) f'pazjenti b'HoFH li diġà qed jirċievu t-terapija massima ttollerata li tbaxxi l-lipidi huwa rilevanti ħafna għal dan il-grupp żgħir ta' pazjenti bi ħtieġa medika għolja mhux sodisfatta;
- F'ħafna pazjenti l-effetti ta' mipomersen fuq il-fwied (inkluż żidiet fit-transaminażi tal-fwied u xaħam fil-fwied) jonqsu jew jistabilizzaw b'kura kontinwa u jirritornaw għal-linja bażi meta l-pazjenti jwaqqfu l-kura b'mipomersen. L-applikant jippreżenta approċċ komprensiv għall-ġestjoni tar-riskju għall-effetti tal-fwied, inkluż monitoraġġ tat-transaminażi tal-fwied, immaġni tal-fwied biex jevalwa x-xaħam fil-fwied, u osservazzjonijiet ta' sinjali/sintomi kliniċi ta' ħsara possibbli fil-fwied.
- Fil-kuntest tal-għadd żgħir ta' pazjenti ttestjati, iż-żmien ta' kura ta' 6 xhur tal-istudji kkontrollati bi placebo, u ż-żmien ta' segwitu ta' 6 xhur, il-konkluzjonijiet finali dwar l-effetti kardjovaskulari avversi kif dehru fl-istudji kliniċi ma jistgħux jintlaħqu issa, madankollu, ir-rizultati tal-analiżi mwettqa sal-lum ma jipprovdux appoġġ għal differenza fir-rata ta' MACE bejn il-gruppi ta' kura. Dejta addizzjonali sejra tingabar fl-istudji li għaddejjin u fi studji proposti.
- Ir-rati ta' twaqqif mill-kura b'mipomersen (b'kunsiderazzjoni tat-tul ta' kura mogħti b'kunsens mill-pazjent) huma simili għal dawk osservati bi statins u b'terapiji oħra li jbaxxu l-lipidi u b'terapiji SC injettabbli approvati oħra studjati fi studji simili fit-tul, għalkemm, minħabba n-nuqqas ta' kontroll permezz ta' placebo fl-istudju ta' estensjoni fit-tul, mhijiex possibbli li r-rata vera ta' aderenza f'dan l-istudju tiġi evalwata. L-applikant ippropona Programm ta' Appoġġ għall-Pazjent (programm b'appoġġ wiesa' ta' aderenza) biex jgħin jindirizza dan it-tħassib. Filwaqt

li xi pazjenti jistgħu jieqfu jieħdu l-kura, pazjenti li jibqgħu fit-tul huma antiċipati li jirċievu benefiċċju minn tnaqqis sostanzjali fl-LDL-C.

L-applikant ippreżenta l-SmPC u l-RMP aġġornat propost, u studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni (PASS) u jemmen li mipomersen sejjer iservi bħala għażla terapewtika importanti biex jgħin jindirizza l-ħtieġa medika sinifikanti mhux sodisfatta ta' pazjenti b'HoFH.

#### *Is-CHMP qies dan li ġej:*

Is-CHMP evalwa r-raġunijiet dettaljati kollha għal eżaminazzjoni mill-ġdid u l-argumentazzjonijiet ippreżentati mill-applikant u kkunsidra l-opinjoni tal-PRAC (laqgħa tal-PRAC tal-4-7 ta' Frar 2013) u tal-grupp konsultattiv ta' esperti li sar fit-12 ta' Marzu 2013.

#### *Il-pożizzjoni tas-CHMP dwar raġuni 1*

Fil-programm ta' żvilupp kliniku żidiet fit-transaminażi epatici (ALT, AST) u xaħam fil-fwied kienu osservati b'mod frekwenti f'pazjenti li rċewew terapija b'mipomersen.

#### *Żieda fl-enzimi tal-fwied*

Fir-rigward taż-żidiet fl-ALT u fl-AST, ir-riżultati mill-istudji miġbura tal-fażi 3 (mipomersen n=261, placebo n=129, li kienu jinkludu pazjenti b'HoFH u b'HeFH) ġew imqassra. Fl-istudji miġbura tal-fażi 3, 36 (13.8%) pazjent li rċewew kura b'mipomersen esperjenzaw żidiet fl-ALT u fl-AST li laħqu regoli definiti mill-protokoll għall-monitoraġġ/sigurtà għall-kimika tal-fwied. Għal 14 (5.4%) minn dawn il-pazjenti, l-għoti ta' dozi ta' mipomersen twaqqaf (regoli għat-twaqqif kienu ta'  $\geq 8$  x ULN għall-AST/ALT f'okkażjoni waħda, ta'  $\geq 5$  x ULN għall-AST/ALT fuq 7 ijiem, jew ta'  $\geq 3$  x ULN għall-AST/ALT u żieda fil-bilirubin). Mit-22 pazjent fil-grupp ta' mipomersen b'livelli tal-ALT ta'  $\geq 3$  x ULN, 19 esperjenzaw tnaqqis fil-livelli tal-ALT taħt 3 x ULN matul kura kontinwa. Fl-istudju ta' Estensjoni b'Tikketta Miftuha, pazjenti wrew żidiet fl-ALT (18%), żidiet fl-AST (16%), żidiet fl-enzimi epatici (3%), testijiet abnormali tal-funzjoni tal-fwied (2%), u żidiet fit-transaminażi (0.7%). 22 (15.6%) pazjent esperjenzaw żidiet fl-ALT u fl-AST li laħqu regoli definiti mill-protokoll għal monitoraġġ/sigurtà għall-kimika tal-fwied; għal 8 (5.7%) minn dawk il-pazjenti, l-għoti ta' dozi ta' mipomersen twaqqaf.

L-applikant isostni li fil-maġġoranza tal-pazjenti l-livelli tal-ALT u tal-AST jistabbilizzaw jew jonqsu anke b'kura kontinwa jew jirritornaw (qrib ta') għal-linja bażi wara li l-kura b'mipomersen titwaqqaf. Dan jista' ma jkunx il-każ għall-pazjenti kollha u għal pazjenti b'żidiet sostnuti fil-livell tal-ALT jew tal-AST ir-riskju f'termini ta' ħsara fil-fwied xorta jibqa' mhux ċar. Mill-informazzjoni disponibbli, mhuwiex ċar ukoll jekk il-livelli tal-ALT jew tal-AST tal-pazjenti laħqux l-effett massimu (*plateau*). Fl-istudji kollha tal-fażi 3, pazjenti b'"mard sinifikanti tal-fwied" kienu esklużi. Fil-każ tal-istudju pivotali fuq pazjenti b'HoFH (ISIS 301012-CS5) pazjenti bi storja dokumentata ta' mard tal-fwied, ċirrozi tal-fwied, jew stejatoži tal-fwied kienu wkoll esklużi. Kien hemm ukoll fis-seħħ kriterji ta' esklużjoni biex jiżguraw funzjoni epatika adegwata abbażi ta' riżultati tal-laboratorju (ALT, ALT > 1.5 x ULN).

#### *Stejatoži*

Is-CHMP innota li f'żewġ studji tal-fażi 3 (ISIS 301012-CS7 u ISIS 301012-CS12) l-ammont ta' xaħam fil-fwied ġie evalwat b'immaġni b'riżonanza manjetika (MRI) fil-linja bażi u fil-Ġimgħa 28 (jew terminazzjoni bikrija):

- zieda medjana ta' 9.6% kienet osservata fl-ammont ta' xaħam fil-fwied f'pazjenti li rċevew kura b'mipomersen kontra 0.02% f'pazjenti li rċevew placebo,
- 61.8% (63/102) tal-pazjenti li rċevew kura b'mipomersen meta mqabbla ma' studji b'MRI esperjenzaw zieda ta'  $\geq 5\%$  mil-linja baži fix-xaħam fil-fwied.

Fl-istudju OLE, l-għadd ta' pazjenti li kellhom dejta disponibbli fil-linja baži u fil-ġimgħa 26, fil-ġimgħa 52 u fil-ġimgħa 72 huwa żgħir wisq biex ikunu jistgħu jingibdu konkluzjonijiet konkreti dwar l-effetti fit-tul fuq l-akkumulazzjoni ta' xaħam fil-fwied b'kura b'mipomersen. Fl-istudju pivotali fuq pazjenti b'HoFH (ISIS 301012-CS5), ix-xaħam fil-fwied ma ġiex imkejjel regolarment wara l-linja baži, madankollu, skont l-applikant, kien hemm 11-il pazjent minn CS5 li ġew evalwati għall-kontenut ta' xaħam fil-fwied fil-linja baži u wara 12-il xahar jew aktar fuq kura b'mipomersen.

Kien hemm rabta bejn l-ogħla židiet fil-kontenut ta' xaħam fil-fwied u tnaqqis perċentwali akbar fl-apo B konsistenti mal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' mipomersen, li tissuggerixxi relazzjoni diretta bejn il-livell tal-effett ta' mipomersen li jbaxxi l-lipidi u l-livell ta' stejatoži, li s-CHMP iqis li huwa tħassib li għadu ma ġiex adegwatament indirizzat.

Skont il-letteratura (eż. kif imqassar fil-linja gwida tal-AWMF dwar l-istopatoloġija ta' mard tal-fwied xaħmi mhux alkoħoliku u alkoħoliku; Soċjetà Ġermaniża tal-Patoloġija, 2009), il-kors naturali tal-istejatoži epatika/mard ta' xaħam fil-fwied mhux alkoħoliku (NAFLD) f'pazjenti individwali mhuwiex prevedibbli; huwa indikat li l-istejatoži tista' tipprogressa għal *steatohepatitis*/NASH f'madwar 10-20% tal-każijiet, u minn dawn inqas minn 5% eventwalment jiżviluppaw ċirroži. Peress li fil-programm ta' studju b'mipomersen ma saritx bijopsija tal-fwied fuq baži regolari, mhuwiex ċar jekk kienx hemm proporzjon żgħir jew sinifikanti ta' pazjenti bi stejatoži indotta minn mipomersen li kellhom ukoll bidliet infjammatorji u fibroži, jiġifieri jistgħu jiżviluppaw *steatohepatitis*, li ma tistax tkun reversibbli wara li l-kura titwaqqaf.

Għalhekk, is-CHMP ikkonkluda li fir-rigward tal-epatotossicità ta' mipomersen, l-applikant ma pprezenta l-ebda aspett ieħor ħlief għal dawk diġà evalwati fil-proċedura inizjali, li jistgħu jwasslu għal konkluzjonijiet differenti. Il-kura b'Mipomersen tista' tikkawża zieda fl-enzimi tal-fwied u stejatoži epatika u dan jista' jikkawgħa *steatohepatitis*. Għad baqa' tħassib li din tista' tipprogressa għal fibroži epatika u eventwalment ċirroži, matul il-kors ta' żmien twil. Meta wieħed iqis li l-akkumulazzjoni ta' xaħam fil-fwied hija relatata mal-effetti tiegħu fuq l-LDL, dan l-effett epatiku huwa probabbli li sejjer jidher fi kważi l-pazjenti kollha li fuqhom il-medicina tkun qiegħda teżercita effetti sinifikanti.

Il-kwistjoni kruċjali hija dwar kif wieħed jidentifika pazjenti f'riskju partikolari ta' ħsara fit-tul fil-fwied u jekk tistax tevolvi epatotossicità persistenti għal xi pazjenti li t-transaminaži u ż-zieda fl-ammont ta' xaħam fil-fwied tagħhom ma jirritornawx għal-linja baži wara li l-kura b'mipomersen titwaqqaf u li għalhekk qegħdin f'riskju li jiżviluppaw mard progressiv tal-fwied. Għalkemm dan il-mard tal-fwied jista' jiżviluppa wara kura fit-tul, u għalhekk il-pazjenti jistgħu jkunu esperjenzaw benefiċċju kardjovaskulari, l-epatotossicità tista' wkoll tiżviluppa bħala riżultat taż-żidiet fl-enzimi tal-fwied wara kura fuq perjodu qasir biss, anke jekk il-pazjenti jkunu waqfu l-kura kmieni. Dawn il-pazjenti ma jkunu esperjenzaw l-ebda benefiċċju kardjovaskulari. Mipomersen huwa medicina maħsuba għall-għoti tul il-ħajja; għalhekk aktar tagħrif fit-tul dwar is-sigurtà epatika f'pazjenti b'HoFH huwa essenzjali qabel mal-

awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tkun tista' tingħata. Is-CHMP ikkonkluda li din id-dejta għadha ma gietx ipprezentata mill-applikant f'dan il-punt fiż-żmien.

*Il-pożizzjoni tas-CHMP dwar raġuni 2:*

*Riskju kardjovaskulari retrospettivament analizzat*

L-istudji pivotali b'mipomersen la ġew ippjanati prospettivament u lanqas aġġudikati għar-riżultat tas-sigurtà kardjovaskulari u għalhekk, jistgħu jinġibdu biss konkluzjonijiet limitati mid-dejta pprezentata. Dan huwa meqjus mis-CHMP bħala nuqqas kbir, u ġie kkritikat ukoll mill-grupp konsultattiv ta' esperti.

Il-Linja Gwida adottata dwar Prodotti Mediċina fil-Kura ta' Disturbi fil-Lipidi (CPMP/EWP/3020/03/2004), tiddikjara fuq il-kwistjoni li d-database dwar is-sigurtà għandha tkun kbira biżżejjed biex b'mod raġonevoli teskludi kwalunkwe suspett ta' effetti detrimental tal-mediċina l-ġdida fuq il-mortalità u li dan ir-rekwiżit jikseb rilevanza speċjali fil-każ ta' mediċini li jagħmlu parti minn klassi terapewtika ġdida. Barra minn hekk, il-linja gwida tgħid ukoll li "aġent ġdid li jimmodifika l-lipidi huwa aċċettabbli biss għall-awtorizzazzjoni jekk ma jkun hemm l-ebda suġġeriment ta' effetti detrimental fuq il-morbidità u l-mortalità. Inkella, studji addizzjonali li jiċċaraw l-effett tal-mediċina fuq dawn il-parametri jkunu obligatorji." Il-kwistjoni ta' ippjanar prospettiv għar-riżultat tas-sigurtà kardjovaskulari ġiet saħansitra indirizzata b'mod aktar speċifiku fl-Abbozz riċenti tal-Linja Gwida dwar l-Investigazzjoni Klinika ta' Prodotti Mediċinali fil-Kura ta' Disturbi tal-Lipidi (EMA/CHMP/718840/2012).

Is-CHMP irrikonoxxa li f'popolazzjoni żgħira bħal dik ta' pazjenti b'HoFH, il-ġabra ta' database kbira mhuwiex probabbli; madankollu l-importanza tal-monitoraġġ ta' dejta ta' sigurtà kardjovaskulari kif enfasizzat f'din il-linja gwida għadha tapplika. Għalhekk, in-nuqqas ta' aġġudikazzjoni stabbilita minn qabel ta' avvenimenti kardjovaskulari huwa biċ-ċar nuqqas u, jekk tiġi osservata differenza ovvja fl-avvenimenti kardjovaskulari, din tista' jgħajjem tħassib minkejja database żgħira.

*Żbilanċ numeriku fl-avvenimenti kardjovaskulari*

Minkejja l-fatt li l-analiżi ta' avvenimenti kardjovaskulari saru *post hoc*, l-iżbilanċ osservat fil-provi pivotali huwa ta' tħassib. Min-naħa l-oħra, minħabba n-nuqqas ta' avvenimenti fil-fergħat tal-placebo tal-istudji pivotali kkombinati tal-fażi 3 fuq pazjenti f'riskju kardjovaskulari għoli ħafna, id-daqs relattivament żgħir tal-kampjun u t-tul qasir tal-istudju, dan ir-riżultat jista' jiġi wkoll attribwit għal koinċidenza. Dan huwa bbażat fuq il-kunsiderazzjoni li f'popolazzjoni f'riskju għoli wieħed jista' jistenna proporzjon akbar ta' avvenimenti anki fil-grupp tal-placebo. Tabilhaqq, rata ta' avvenimenti annwali ta' 6% ġiet deskritta għall-endpoint kompost ta' infart mijokardijaku (MI) mhux fatali u mewt kardijaku f'popolazzjoni komparabbli (Grupp Skandinavu ta' Studju ta' Sopravivenza b'Simvastatin, 1995, Lancet). Rata simili jew anke ogħla ta' avvenimenti tista' tiġi mistennija għal MACE (inkluż infart mijokardijaku akut, puplesija jew CVA, anġina instabbli, PCI, u CABG) f'popolazzjoni ta' pazjenti bħal dik li ħadet sehem fl-istudji pivotali tal-fażi 3 (pazjenti b'HoFH u b'HeFH severa). Barra minn hekk, fil-fergħa tal-placebo tal-popolazzjoni *pooled* tal-prova tal-fażi 2 u 3 li fiha ħadu sehem pazjenti b'riskju kardjovaskulari kemxejn aktar baxx (meta mqabbel mar-riskju kardjovaskulari għoli ħafna f'pazjenti b'HoFH), kien innotat għadd kbir ta' MACE, li għal darb'oħra potenzjalment jindika li n-nuqqas ta' MACE fil-fergħat tal-placebo tal-istudji pivotali li ġeneralment kienu ta' daqs żgħir jista' jkun riżultat b'kombinazzjoni. Madankollu, ir-rilevanza tat-tqabbil dirett ma'

mipomersen fiż-żewġ provi ma jistax jiġi injorat.

### *Effett potenzjali ta' tnaqqis fl-LDL*

L-applikant isostni li l-grad ta' tnaqqis fl-LDL osservat bil-kura b'mipomersen huwa mistenni li jwassal għal tnaqqis potenzjali fir-riskju ta' mard koronarju tal-qalb ta' aktar minn 50%, li huwa bbażat fuq meta analiżi ta' dejta minn bosta studji (Baigent, 2010, *the Lancet*). Is-CHMP ħass li din il-preżunzjoni tkun timplika li l-benefiċċji ta' kura b'mipomersen f'pazjenti b'HoFH jegħlbu l-effett detrimental mhux magħruf ta' din is-sustanza l-ġdida. Madankollu, filwaqt li huwa aċċettat li t-tnaqqis fl-LDL jipprevedi tnaqqis fit-tul ta' riskju kardjovaskulari, id-daqs impliċitu ta' tnaqqis ta' 50% fir-riskju ta' CHD huwa spekulattiv. Ma jistax jittieħed bħala fatt li l-estrapolazzjonijiet proposti japplikaw, jiġifieri jekk it-tnaqqis fl-LDL osservat f'pazjenti b'HoFH, li jibda mil-livelli tal-LDL fin-naħa ta' fuq tal-iskala, sejjer isarraf fi tnaqqis ugwalmart kbir fir-riskji kardjovaskulari kif iddikjarat għall-popolazzjonijiet wiesa' b'iperlipidimja li kienu qed jirċievu kura bi statin fi stati differenti ta' saħħa. Din il-fehma kienet ukoll appoġġjata mill-esperti li kkunsidraw l-estrapolazzjoni bħala ipotetika biss.

Barra minn hekk, għandu jiġi kkunsidrat ukoll li l-istimi ġejjin minn sett żgħir ta' pazjenti b'HoFH, u għalkemm l-effett tal-kura fuq it-tnaqqis fl-LDL intwera, id-daqs ta' din l-istima għadu suxxettibbli għal xi varjabbiltà. Fl-aħħar nett, it-tnaqqis fl-LDL huwa biss mekkanizmu wieħed li jaffettwa r-riskju kardjovaskulari u kif diskuss hawn fuq, l-ebda effett detrimental ma għandu jkun preżenti li jista' jinnewtralizza titjib bħal dan.

Biex jikkonkludi dwar raġuni 2, id-diskussjoni pprovduta mill-applikant għall-eżaminazzjoni mill-ġdid ta' Kynamro ma tipprovi l-ebda għarfien ġdid lill-evalwazzjoni preċedenti tas-CHMP dwar kura b'mipomersen u r-riskju kardjovaskulari. Studji kliniċi ma ġewx ippjanati prospettivament u lanqas aġġudikati għar-riżultati tas-sigurtà kardjovaskulari u għalhekk jistgħu jinġibdu biss konkluzjonijiet limitati mid-dejta ppreżentata. Għalkemm għad baqa' incertezza konsiderevoli, b'mod ġenerali l-analiżi tissuggerixxi effett sfavorevoli tal-kura b'mipomersen fuq bosta fatturi ta' riskji kardjovaskulari. Is-CHMP innota wkoll li l-esperti ma ġewx assigurati li mipomersen mhuwiex konklussivament marbut ma' ħsara renali u kardjovaskulari, u kkonkluda li t-tnaqqis ta' >50% fir-riskju ta' mard koronarju tal-qalb fuq 5-snin kif previst mill-applikant għall-kura b'mipomersen huwa purament ipotetiku. Barra minn hekk, għalkemm ir-riskji rilevanti (apparti mill-użu bla tikketta) ġew identifikati fl-RMP, il-PRAC iqis li l-RMP mhuwiex biżżejjed biex b'mod adegwat jidentifika riskju kardjovaskulari. Effett detrimental ta' mipomersen fuq ir-riskju kardjovaskulari ma ntweriex imma ma jistax jiġi eskluż peress li d-dejta hija limitata wisq.

### *Il-pożizzjoni tas-CHMP fuq raġuni 3*

Waqt li ffoka fuq il-popolazzjoni fil-mira b'HoFH, is-CHMP innota li r-rata ta' rtirar għal pazjenti b'HoFH li kienu ħadu sehem fl-istudju pivotali DB CS5 fuq 6 xhur u kienu taw il-kunsens tagħhom biex anke jipparteċipaw fl-istudju ta' estensjoni OL CS6 (għal sena jew sentejn, inkluż iż-żmien f'CS5), kienet ta' madwar 60% (23/38) fl-ewwel sentejn. Ir-rata ta' rtirar kienet simili f'pazjenti b'HoFH u fil-popolazzjoni sħiħa ta' OLE CS6 (56%). Fi żmien (massimu) sentejn ta' kura, kważi 50% (18/38) ta' dawn il-pazjenti b'HoFH irtiraw mill-kura minħabba avvenimenti avversi, prinċipalment minħabba reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ISRs), sintomi bħal tal-influenza (FLS) u



żieda fl-enzimi tal-fwied.

Ir-rata ta' rtirar - anki jekk "simili għal dik osservata bi statins u terapiji oħra li jibaxxu l-lipidi u b'terapiji SC injettabbli approvati oħra studjati fi studji simili fit-tul" kif iddikjarat mill-applikant - għandha titqies fil-kuntest tat-tħassib identifikat għas-sigurtà u l-popolazzjoni limitata studjata.

Fir-rigward tal-programm ta' Appoġġ għall-Pazjent ta' Kynamro, is-CHMP ikkunsidra li huwa diffiċli li wieħed jipprevedi l-utilità, l-adeqwatezza u l-applikabilità tiegħu fil-pajjiżi differenti tal-UE.

Fir-rigward tar-raġuni 3, is-CHMP ikkonkluda li fiha nnifisha, ir-rata għolja ta' rtirar mhijiex raġuni biżżejjed biex tinzamm approvazzjoni ta' għażla ta' kura effettiva f'popolazzjoni b'riskju kardjovaskulari għoli ħafna, imma, fuq livell ta' popolazzjoni, it-tollerabilità baxxa li twassal għal aderenza baxxa mal-kura sejra jkollha impatt negattiv fuq l-utilità ta' kura maħsuba għall-użu fit-tul/tul il-ħajja. Għall-pazjent individwali, l-aġġar sitwazzjoni possibbli tista' tkun li jistgħu ma jiksbox il-benefiċċju potenzjali ta' mipomersen f'termini ta' tnaqqis fil-morbidità/mortalità kardjovaskulari minħabba li ma jistgħux jittolleraw kura fit-tul, imma jistgħu jiġu pperikolati minn mard progressiv tal-fwied li ġej minn *steatohepatitis* indott minn mipomersen. Barra minn hekk, is-CHMP ikkunsidra l-kontribut mil-laqqgħa tal-grupp ta' esperti u nnota li kien hemm qbil fost l-esperti li t-tollerabilità ta' kura b'mipomersen kienet fqira. L-esperti ħassew, madankollu, li potenzjalment programm ta' preskrizzjoni restritta f'ċentri apposta li kapaċi jipprovdu appoġġ fuq bażi individwali jista' jkun utli.

Bħala parti mid-diskussjonijiet tagħhom, is-CHMP iddiskuta jekk Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq taħt ċirkostanzi ta' eċċezzjoni għal Kynamro fl-indikazzjoni ristretta ddikjarata kif ipprezentata mill-applikant matul l-ispjegazzjoni orali tistax tiġi kkunsidrata. Is-CHMP ikkonkluda li din it-tip ta' Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ma tistax tiġi rakkomandata fil-każ preżenti peress li ma tissodisfax ir-rekwiżiti tal-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, b'mod partikolari, peress li l-applikant jkun jista' jipprovdi dejta komprensiva dwar l-effikaċja u s-sigurtà taħt kundizzjonijiet normali ta' użu ta' Kynamro.

Is-CHMP iddiskuta wkoll jekk Awtorizzazzjoni kundizzjonali għat-Tqegħid fis-Suq għall-indikazzjoni ristretta ddikjarata tistax tiġi kkunsidrata. Lanqas din ma tqieset applikabbli, anki jekk possibbli fl-ambitu tal-Artikolu 2 tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 507/2006, peress li r-rekwiżiti definiti fl-Artikolu 4 tar-Regolament imsemmi ma kinux sodisfatti, b'mod partikolari t-turija mill-applikant ta' bilanċ pożittiv bejn ir-riskji u l-benefiċċji tal-prodott mediċinali u l-probabbiltà li tiġi pprovdata dejta klinika komprensiva permezz ta' obbligi speċifiċi. Din l-Awtorizzazzjoni kundizzjonali għat-Tqegħid fis-Suq għalhekk ma setgħetx tiġi rakkomandata.

B'mod generali, abbażi tal-evalwazzjoni tar-raġunijiet dettaljati għal eżaminazzjoni mill-ġdid sottomessa mill-applikant, inkluż il-proposti riveduti għall-ġestjoni tar-riskju għall-monitoraġġ tal-lipidi fil-fwied u t-tossiċità tal-fwied, u l-indikazzjoni restritta riveduta, kif applikata mill-applikant, is-CHMP ikkonkluda li l-benefiċċju/riskju ta' Kynamro jibqa' sfavorevoli.

## **Raġunijiet għar-rifjut**

Billi

II-benefiċċju/riskju ta' mipomersen fit-tul jibqa' mhux determinat, anki jekk l-indikazzjoni hija limitata għal pazjenti b'HoFH. Għalkemm ħafna mir-riskji rilevanti ġew identifikati fil-pjan għall-ġestjoni tar-riskju, is-sistema tal-ġestjoni tar-riskju hija meqjusa inadegwata u l-miżuri proposti għall-minimizzazzjoni tar-riskju għandhom nuqqasijiet f'għadd ta' oqsma importanti. L-istudji proposti ma ġewx definiti sew u hemm dubji jekk dawn jistgħux isolvu t-tħassib ta' interess partikolari bħal avvenimenti kardjovaskulari/tossicità epatika.

1. Għad baqa' incertezzi dwar l-effetti ta' mipomersen fuq l-effett kardjovaskulari fit-tul. B'mod partikolari, l-iżbilanċ numeriku fl-avvenimenti kardjovaskulari globali, MACE u dħul l-isptar minħabba avvenimenti kardjovaskulari huma ta' tħassib. Effetti negattivi potenzjali, b'mod partikolari, tossicità immunoloġika u renali (kif jidher minn proteinurja) fuq fatturi oħra ta' riskju kardjovaskulari jistgħu jinnewtralizzaw l-effett ta' benefiċċju potenzjali fuq l-effett kardjovaskulari minħabba tnaqqis fl-LDL-C.
2. L-ebda evidenza konkluziva ma ġiet ipprovduta biex tappoġġa s-suppożizzjoni li stejatoži tal-fwied indotta minn mipomersen, assoċjata mal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, għandha kors beninn. Għad baqa' tħassib dwar il-progressjoni potenzjali ta' mard b'xaħam fil-fwied għal *steatohepatitis* u fibrozi, li għalihom monitoraġġ ta' pazjenti f'riskju li jiżviluppaw tibdil infjammatorju u fibrotiku jinkludi bijopsiji ripetuti tal-fwied. Barra minn hekk, hemm riskju potenzjali ta' irreversibbiltà tal-mard tal-fwied anki jekk il-kura b'mipomersen titwaqqaf.
3. Ir-rata globali għolja ta' rtirar b'mipomersen wara 2-3 snin, anki fil-popolazzjoni restritta ta' HoFH, tibqa' ta' tħassib, u b'hekk tillimita sew l-għadd ta' pazjenti li jistgħu jiksbu benefiċċju potenzjali mill-effett tiegħu li jbaxxi l-lipidi. Minħabba l-fatt li l-irtirar huwa l-aktar minħabba intolleranza, mhuwiex probabbli li r-rati ta' żamma jistgħu jitjiebu fil-prattika klinika.

Is-CHMP huwa tal-opinjoni li s-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali msemmi hawn fuq ma ntwerietx sew jew biżżejjed.

Għalhekk, skont l-Artikolu 12 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Kynamro.