

Bijlage

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor weigering opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Kynamro

- **Kwaliteit**

De kwaliteit van dit middel wordt aanvaardbaar geacht. De fysisch-chemische en biologische aspecten die relevant zijn voor een onveranderlijke klinische werking van het middel, zijn onderzocht en worden afdoende beheerst. Op het moment dat het advies wordt uitgebracht, bestaan er geen onopgeloste problemen met betrekking tot de werkzame stof van het geneesmiddel.

- **Werkzaamheid**

De behandeling met mipomersen leidt tot een statistisch significante daling van 24,7% en 35,9% van het LDL-C-gehalte op het primaire effectiviteitseindpunt (PET) ten opzichte van de uitgangswaarde bij patiënten met respectievelijk homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) en ernstige heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) als aanvulling op statines. Dit komt overeen met een daling van 21% en 48% bij gebruik van mipomersen gecorrigeerd voor placebo (voor respectievelijk HoFH en HeFH). In absolute termen komt dit overeen met een placebogecorrigeerde daling van -100 en -114 mg/dl in LDL-C bij gebruik van mipomersen op het PET ten opzichte van de uitgangswaarde, wat als klinisch relevant mag worden beschouwd. In de hoofdonderzoeken trad bij ongeveer 70% van de patiënten in de mipomersengroepen een daling van het LDL-C-gehalte op van minstens 15% ten opzichte van de uitgangswaarde tot het PET terwijl dit in de placebogroepen bij ongeveer 20% van de patiënten het geval was. Er werden ook statistisch significante procentuele dalingen waargenomen bij gebruik van mipomersen ten opzichte van placebo voor apo-B, TC en niet-HDL-C vanaf de uitgangswaarde tot het PET. Op basis van hoofdonderzoeken en het OLE CS6-onderzoek kan het percentage patiënten dat de behandeling beëindigde na twee jaar echter wel 50%-70% zijn, vooral als gevolg van intolerantie voor de behandeling met mipomersen, waardoor het percentage patiënten dat mogelijk baat heeft bij het lipideverlagende effect van het geneesmiddel op lange termijn significant afneemt, wat als een belangrijk punt van zorg wordt beschouwd. Bij HoFH was het retentiepercentage na drie jaar slechts 8% en had 63% van de patiënten de behandeling beëindigd in verband met bijwerkingen.

Er blijven onzekerheden bestaan over het effect van mipomersen op de cardiovasculaire uitkomst op lange termijn. Het potentiële negatieve effect op cardiovasculaire risicofactoren doet het potentiële gunstige effect op de cardiovasculaire uitkomst wegens een daling van het LDL-C mogelijk teniet.

- **Veiligheid**

De veiligheidsgegevensbank van mipomersen op basis van het uitgevoerde klinische programma is beperkt aangezien het de bedoeling is dat in de oorspronkelijke doelpopulatie patiënten met HeFH worden opgenomen, ook al betreft het alleen ernstige gevallen, wat ernstige veiligheidsrisico's met zich meebrengt voor beide patiëntengroepen. Aangezien het gaat om een geneesmiddel dat bedoeld is om patiënten met een hoog cardiovasculair risico te beschermen, wijzen de gegevens

over ernstige cardiale complicaties (MACE) tijdens de fase 3-onderzoeken op een veiligheidsrisico. Mipomersen verlaagt het LDL-gehalte op relevante wijze maar kan bij gebruik op lange termijn andere veranderingen met betrekking tot cardiovasculaire risicofactoren induceren die dit effect tenietdoen.

Bij gebruik van mipomersen blijkt een ongunstig effect op de lever en andere mechanismen van leverschade naast vetophoping niet te kunnen worden uitgesloten. Bovendien bestaat er een aannemelijk verband tussen steatose en het effect op het cholesterolgehalte, waardoor het duurzame effect van deze behandeling nog meer in twijfel kan worden getrokken, vooral wanneer bij patiënten sprake is van een opvallend gunstig effect op het lipideprofiel. Er is geen drempel bekend waarboven hepatische steatose of levervetfractie leidt tot ontstekingen en progressieve leverziekte, zodat moeilijk te controleren is wanneer er levergerelateerde bijwerkingen optreden.

Het numeriek hogere aantal neoplasmata en gevallen van kanker wijst op extra veiligheidsrisico's. Het verband tussen behandeling met mipomersen en het optreden van neoplasmata is niet bewezen, voornamelijk als gevolg van het lage incidentierisico, het ontbreken van systematische beoordeling tijdens de onderzoeken en de korte tijd na aanvang van de behandeling met mipomersen, maar er bestaat nog steeds onzekerheid over de klinische relevantie van deze bevindingen. Mipomersen wordt ook geassocieerd met een hogere incidentie van griepachtige symptomen, een effect op ontstekingsmarkers en een daling van complementcomponent C3. Mipomersen is mogelijk immunogeen en er werden antilichamen aangetroffen bij 65% van de patiënten die het geneesmiddel gebruikten. Bovendien was de complementactivering meer uitgesproken bij patiënten bij wie antilichaamvorming optrad. Het is echter onduidelijk wat de gevolgen van deze bevindingen zijn.

Daarom concludeerde het CHMP op 13 december 2012 dat de baten-riciöverhouding van mipomersen negatief is.

Na de op 13 december 2012 aangenomen wetenschappelijke conclusies van het CHMP dat Kynamro niet kon worden goedgekeurd voor de indicatie:

“Kynamro is een apolipoproteïne-B (apo-B) syntheseremmer die wordt geïndiceerd als hulpmiddel bij maximaal verdragen lipideverlagende geneesmiddelen en dieet om low-density-lipoproteïne-cholesterol (LDL-C) te verlagen bij volwassen patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH).”

Op basis van de volgende redenen voor weigering van de vergunning voor het in de handel brengen:

de baten-riciöverhouding van mipomersen is op lange termijn nog niet vastgesteld, ook al is de indicatie beperkt tot patiënten met HoFH.

- Reden 1 van het CHMP: het effect van door mipomersen geïnduceerde leversteatose op lange termijn is een belangrijke punt van zorg en in de klinische praktijk moeilijk te controleren door middel van niet-invasieve proeven.
- Reden 2 van het CHMP: er blijven onzekerheden bestaan over het effect van mipomersen op de cardiovasculaire uitkomst op lange termijn. Met name de numerieke disbalans in algemene cardiovasculaire complicaties, MACE en ziekenhuisopnamen in verband met cardiovasculaire complicaties is een punt van

zorg. Het potentiële negatieve effect, vooral inflammatoire gevolgen, immunologische en renale toxiciteit (zoals blijkt uit proteinurie), op andere cardiovasculaire risicofactoren doet het potentiële gunstige effect op de cardiovasculaire uitkomst wegens een daling van het LDL-C mogelijk teniet.

- Reden 3 van het CHMP: het hoge percentage patiënten dat de behandeling met mipomersen na 2-3 jaar had beëindigd, zelfs in de beperkte HoFH-populatie, met als gevolg dat het aantal patiënten dat mogelijk baat heeft bij het lipideverlagende effect van het middel, ernstig wordt beperkt, blijft een belangrijk punt van zorg. Aangezien patiënten de behandeling vooral beëindigen wegens intolerantie, is het onwaarschijnlijk dat het retentiepercentage in een minder geselecteerde populatie in de standaardpraktijk hoger zal zijn.

De aanvrager overlegde op 31 januari 2013 gedetailleerde redenen voor het heronderzoek van het advies van het CHMP om geen handelsvergunning te verlenen.

Samenvatting van de door de aanvrager ingediende redenen voor heronderzoek:

De aanvrager verzocht een heronderzoek van het advies voor mipomersen van het CHMP, om de baten-risicoverhouding voor de populatie met de zeer zeldzame homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH) (geschatte omvang in de Europese Unie 500 patiënten) met een grote onvervulde medische behoefte, opnieuw te beoordelen. De aanvrager ging in op de bedenkingen van het CHMP over de veiligheid voor de lever en de cardiovasculaire veiligheid, verdraagbaarheid en patiëntenretentie, alsook het programma van beheer na de toelating, in het licht van de baten-risicoverhouding voor de HoFH-populatie, die de aanvrager positief acht.

De oorspronkelijk in de aanvraag van de handelsvergunning voor mipomersen voorgestelde indicatie bevatte zowel HoFH als ernstige HeFH. Na de discussies tijdens de bijeenkomst van de Wetenschappelijke Adviesgroep in september 2012 beperkte de aanvrager de indicatie tot HoFH-patiënten, waarbij de levenslange blootstelling aan extreem hoge concentraties low-density-lipoproteïne-cholesterol (LDL-C) verantwoordelijk is voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit op jonge leeftijd. De voordelen van een door mipomersen geïnduceerde verlaging van LDL-C in deze populatie, die een groot risico op prematuur overlijden loopt, zijn naar verwachting groot (op basis van meta-analyse van meerdere klinische proeven een risicoverlaging van potentieel meer dan 50% voor coronaire hartziekte) in tegenstelling tot de bekende en hypothetische risico's van behandeling met mipomersen.

De volgende punten werden door de aanvrager behandeld:

- Een statistisch significante gemiddelde daling van LDL-C van ongeveer 25% (absolute verandering -2,92 mmol/L) bij patiënten met HoFH die reeds de maximaal verdragen lipideverlagende behandeling krijgen, is zeer relevant voor deze kleine groep patiënten met een grote onvervulde medische behoefte.
- Het effect van mipomersen op de lever (waaronder een stijging van levertransaminases en levervet) neemt af of stabiliseert bij voortgezette behandeling bij de meeste patiënten en keert terug naar de uitgangswaarde wanneer patiënten de behandeling met mipomersen beëindigen. De aanvrager presenteert een alomvattende benadering van risicobeheer in verband met het effect op de lever, waaronder controle op levertransaminase, leverscans om het

levervet te meten en waarnemingen van klinische tekenen/symptomen van mogelijke leverschade.

- Binnen de context van het kleine aantal geteste patiënten, de behandelingsduur van zes maanden van placebogecontroleerde onderzoeken en de follow-up-tijd van zes maanden kunnen er op dit moment geen definitieve conclusies worden getrokken met betrekking tot cardiovasculaire bijwerkingen zoals die in de klinische onderzoeken naar voren kwamen; de resultaten van tot op heden uitgevoerde analyses bieden echter geen ondersteuning voor een verschil in het percentage MACE tussen de verschillende behandelgroepen. Er zullen aanvullende gegevens worden verzameld in lopende en voorgestelde onderzoeken.

- Het percentage patiënten dat de behandeling met mipomersen beëindigde (rekening houdend met de behandelingsduur waarmee de patiënt had ingestemd) is vergelijkbaar met het percentage dat werd waargenomen bij statines en andere lipideverlagende behandelingen en bij andere goedgekeurde subcutaan injecteerbare behandelingen die in vergelijkbare langlopende studies werden onderzocht, hoewel de werkelijke therapietrouw in dit onderzoek niet kan worden beoordeeld doordat het langlopende extensieonderzoek niet placebogecontroleerd was. De aanvrager heeft een ondersteuningsprogramma voor patiënten (een breed programma ter ondersteuning van de therapietrouw) voorgesteld om dit punt van zorg te helpen aanpakken. Sommige patiënten zullen de behandeling mogelijk beëindigen, maar bij de patiënten die de behandeling op lange termijn voortzetten zal naar verwachting een aanzienlijke LDL-C-verlaging optreden.

De aanvrager overlegde een bijgewerkt(e) voorgesteld(e) SPC en risicobeheerplan en de veiligheidsstudie na de toelating (PASS), en is van mening dat mipomersen als een belangrijke behandelmogelijkheid zou kunnen dienen om tegemoet te komen aan de significante onvervulde medische behoefte van patiënten met HoFH.

Het CHMP heeft de volgende punten in overweging genomen:

Het CHMP beoordeelde alle gedetailleerde redenen voor heronderzoek en bewijsvoeringen gepresenteerd door de aanvrager, en nam de opvattingen van het PRAC (PRAC-vergadering van 4-7 februari 2013) en de op 12 maart 2013 gehouden bijeenkomst van de adviesgroep van deskundigen, in overweging.

CHMP-standpunt over reden 1

In het klinische ontwikkelingsprogramma werden regelmatig verhogingen van levertransaminases (ALT, AST) en levervet waargenomen bij patiënten die mipomersen toegediend kregen.

Verhoogde leverenzymwaarden

Met betrekking tot de verhoging van ALT en AST worden de resultaten van de samengevoegde fase 3-onderzoeken (mipomersen n=261, placebo n=129, waarbij patiënten met HoFH en HeFH betrokken waren) samengevat. In de samengevoegde fase 3-onderzoeken trad bij 36 (13,8%) van de met mipomersen behandelde patiënten een verhoging van het ALT en AST op die overeenkwam met de in het protocol gedefinieerde controle- en veiligheidsregels voor leverchemie. Voor 14 (5,4%) van deze patiënten werd de toediening van mipomersen beëindigd (de regels voor beëindiging waren $\geq 8 \times$ ULN voor AST/ALT in één geval, $\geq 5 \times$ ULN voor AST/ALT over een periode van 7 dagen of $\geq 3 \times$ ULN voor AST/ALT en verhoogde bilirubine).

Bij 19 van de 22 patiënten in de mipomersengroep met een ALT-spiegel $\geq 3 \times$ ULN trad een verlaging van de ALT-spiegel op tot onder $3 \times$ ULN tijdens de voortgezette behandeling. In het open-label extensieonderzoek trad bij patiënten een verhoging van het ALT (18%), een verhoging van het AST (16%), een leverenzymverhoging (3%), abnormale leverfunctietests (2%) en een transaminaseverhoging (0,7%) op. Bij 22 (15,6%) van de patiënten trad een verhoging van het ALT en AST op die overeenkwam met de in het protocol gedefinieerde controle- en veiligheidsregels voor leverchemie; bij 8 (5,7%) van deze patiënten werd de toediening van mipomersen beëindigd.

De aanvrager claimt dat bij de meeste patiënten de ALT- en AST-spiegels stabiliseren of dalen, zelfs wanneer ze de behandeling voortzetten, of dat ze (nagenoeg) terugkeren naar de uitgangswaarde nadat de behandeling met mipomersen was beëindigd. Dit is mogelijk niet het geval bij alle patiënten en bij patiënten bij wie de stijging van de ALT- of AST-spiegel aanhoudt, blijft het risico in termen van leverschade onduidelijk. Uit de beschikbare gegevens blijkt ook niet of de ALT- of AST-spiegel van patiënten een maximaal effect (plateau) bereikte. In alle fase 3-onderzoeken werden patiënten met "significante leverziekte" uitgesloten. In het geval van het hoofdonderzoek met HoFH-patiënten (ISIS 301012-CS5) werden patiënten met een gedocumenteerde voorgeschiedenis van leverziekte, levercirrose of leversteatose ook uitgesloten. Er werden ook uitsluitingscriteria toegepast om te zorgen voor een adequate leverfunctie op basis van laboratoriumwaarden (ALT, ALT $> 1,5 \times$ ULN).

Steatose

Het CHMP merkte op dat in twee fase 3-onderzoeken (ISIS 301012-CS7 en ISIS 301012-CS12) de levervetfractie werd gemeten met magnetic resonance imaging (MRI) bij aanvang van de behandeling en in week 28 (of vroegtijdige beëindiging):

- er werd een gemiddelde stijging van de levervetfractie van 9,6% waargenomen bij patiënten die met mipomersen behandeld werden ten opzichte van 0,02% bij met placebo behandelde patiënten,
- bij 61,8% (63/102) van de met mipomersen behandelde patiënten met gepaarde MRI-onderzoeken trad een stijging van het levervet op van $\geq 5\%$ vanaf de uitgangswaarde.

In het OLE-onderzoek is het aantal patiënten van wie gegevens beschikbaar zijn die zijn verkregen bij aanvang van de behandeling en in week 26, week 52 en week 72, te klein om duidelijke conclusies te kunnen trekken over de langetermijneffecten op de levervetophoping bij de behandeling met mipomersen. In het hoofdonderzoek met HoFH-patiënten (ISIS 301012-CS5) werd levervet niet standaard gemeten na aanvang van de behandeling, maar volgens de aanvrager waren er in onderzoek CS5 11 patiënten bij wie het levervetgehalte werd gemeten bij aanvang van de behandeling en nadat mipomersen 12 maanden of langer was toegediend.

Er was een verband tussen de sterkere stijging van het levervetgehalte en het hogere percentage dalingen van het apo-B dat overeenkwam met het werkingsmechanisme van mipomersen. Dit wijst op een rechtstreeks verband tussen de omvang van het lipideverlagende effect van mipomersen en de mate van steatose, wat het CHMP beschouwt als een punt van zorg dat nog steeds niet afdoende is

behandeld.

Volgens de literatuur (bijv. zoals samengevat in het AWMF-richtsnoer inzake de histopathologie van niet-alcoholische en alcoholische leververvetting; Duitse Vereniging voor Pathologie, 2009) kan het natuurlijke verloop van leversteatose/niet-alcoholische leververvetting (NAFLD) bij individuele patiënten niet worden voorspeld; er wordt op gewezen dat steatose in ongeveer 10-20% van de gevallen kan overgaan in steatohepatitis/NASH en dat minder dan 5% van die gevallen uiteindelijk cirrose ontwikkelt. Aangezien er in het mipomersenonderzoeksprogramma geen herhaalde leverbiopsieën werden uitgevoerd, is het niet duidelijk of bij een klein of een significant percentage van de patiënten met door mipomersen geïnduceerde steatose ook inflammatoire veranderingen en fibrose optraden, met andere woorden of deze patiënten mogelijk steatohepatitis ontwikkelden, die mogelijk irreversibel is na beëindiging van de behandeling.

Het CHMP concludeerde derhalve dat de aanvrager met betrekking tot de hepatotoxiciteit van mipomersen geen aspecten die tot andere conclusies zouden kunnen leiden, had overgelegd anders dan de aspecten die tijdens de oorspronkelijke procedure al waren beoordeeld. De behandeling met mipomersen kan leverenzymstijgingen en leversteatose veroorzaken en dat kan steatohepatitis induceren. Men is van mening dat er een risico bestaat dat dit na verloop van een aantal jaren overgaat in leverfibrose en uiteindelijk in cirrose. Aangezien levervetophoping correleert met het effect ervan op LDL, zal dit hepatische effect waarschijnlijk optreden bij vrijwel alle patiënten bij wie het geneesmiddel een significant effect bewerkstelligt.

De cruciale vraag is hoe kan worden vastgesteld welke patiënten een bepaald risico op langdurige leverschade lopen en of aanhoudende hepatotoxiciteit kan ontstaan bij sommige patiënten bij wie de transaminases en de verhoogde levervetfractie na beëindiging van de behandeling met mipomersen niet terugkeren naar de uitgangswaarde en die dus het risico lopen progressieve leverziekte te ontwikkelen. Hoewel een dergelijke leverziekte kan ontstaan na langdurige behandeling en patiënten mogelijk dus cardiovasculair voordeel hebben gehad, kan hepatotoxiciteit ook ontstaan als gevolg van leverenzymstijgingen na een slechts kortdurende behandeling, zelfs als patiënten de behandeling eerder beëindigen. Deze patiënten zouden geen cardiovasculair voordeel hebben gehad. Mipomersen is een geneesmiddel bedoeld voor levenslange toediening; verdere langetermijngegevens over de hepatische veiligheid bij HoFH-patiënten zijn derhalve van belang voordat een handelsvergunning kan worden verleend. Het CHMP concludeerde dat dergelijke gegevens op dit moment niet door de aanvrager zijn overgelegd.

CHMP-standpunt over reden 2

Retrospectief geanalyseerd cardiovasculair risico

De hoofdonderzoeken met mipomersen zijn niet prospectief gepland of beoordeeld met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheidsuitkomst en derhalve kunnen er slechts beperkte conclusies worden getrokken uit de overgelegde gegevens. Dit wordt door het CHMP beschouwd als een belangrijke tekortkoming en werd ook bekritiseerd door de adviesgroep van deskundigen.

In het goedgekeurde richtsnoer voor onderzoeken naar geneesmiddelen voor de behandeling van lipide aandoeningen (CPMP/EWP/3020/03/2004) wordt hierover

opgemerkt dat de veiligheidsgegevensbank groot genoeg moet zijn om ieder vermoeden van een schadelijk effect van het nieuwe geneesmiddel op de mortaliteit redelijkerwijs uit te sluiten en dat dit vereiste speciale betekenis krijgt in het geval van geneesmiddelen die behoren tot een nieuwe therapeutische groep. Verder wordt in het richtsnoer aangegeven dat goedkeuring van een nieuw lipidemodificerend middel alleen aanvaardbaar is als niets wijst op een schadelijk effect op de morbiditeit en mortaliteit. Anders is aanvullend onderzoek om het effect van het geneesmiddel op deze parameters te verduidelijken, verplicht. De prospectieve planning met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheidsuitkomst komt nog specifiek aan de orde in het recente ontwerprichtsnoer voor onderzoeken naar geneesmiddelen voor de behandeling van lipide aandoeningen (EMA/CHMP/718840/2012).

Het CHMP erkent dat het in een kleine populatie zoals die van HoFH-patiënten niet waarschijnlijk is dat er een grote gegevensbank zal worden samengesteld; desalniettemin wordt nog steeds veel belang gehecht aan controle van de cardiovasculaire veiligheidsgegevens, zoals benadrukt in dit richtsnoer. Het ontbreken van een vooraf gedefinieerde beoordeling van cardiovasculaire complicaties is derhalve duidelijk een tekortkoming en als er een opvallend verschil in cardiovasculaire complicaties wordt waargenomen, kan dit een reden tot bezorgdheid zijn ook al is er sprake van een kleine gegevensbank.

Numerieke disbalans in cardiovasculaire complicaties

Ondanks het feit dat cardiovasculaire complicaties achteraf werden geanalyseerd, is de in de hoofdonderzoeken waargenomen disbalans een punt van zorg. Anderzijds kan deze bevinding mogelijk ook aan toeval worden toegeschreven, gezien het ontbreken van complicaties in de placeboarmen van de gecombineerde fase 3-hoofdonderzoeken bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico, de betrekkelijk kleine onderzoekspopulatie en de korte duur van het onderzoek. Hierbij wordt uitgegaan van de overweging dat in een hoogrisicopopulatie een groter percentage van de complicaties ook in de placebogroep te verwachten is. Het percentage complicaties beschreven voor een samengesteld eindpunt voor niet-fataal hartinfarct en cardiale dood in een vergelijkbare populatie (Scandinavische studiegroep inzake overleving bij gebruik van simvastatine, 1995, Lancet) dat zich per jaar voordoet, is namelijk 6%. Voor MACE (waaronder acuut myocardinfarct, beroerte of CVA, instabiele angina, PCI en CABG) is een vergelijkbaar of nog hoger percentage complicaties te verwachten in een patiëntenpopulatie zoals die van de fase 3-hoofdonderzoeken (HoFH- en ernstige HeFH-patiënten). Verder werd in de placeboarm van de samengevoegde populatie van de fase 2- en 3-onderzoeken, waaronder patiënten met een iets lager cardiovasculair risico (ten opzichte van het zeer hoge cardiovasculaire risico bij HoFH-patiënten) een groter aantal gevallen van MACE waargenomen, wat er opnieuw op wijst dat het ontbreken van MACE in de placeboarmen van de hoofdonderzoeken, die in het algemeen gering van omvang waren, mogelijk aan toeval kan worden toegeschreven. Desalniettemin mag de relevantie van de rechtstreekse vergelijking met mipomersen in de twee onderzoeken niet worden genegeerd.

Mogelijk effect van LDL-verlaging

De aanvrager stelde dat de mate van LDL-verlaging die werd waargenomen bij de behandeling met mipomersen naar verwachting zal resulteren in een mogelijke

verlaging van het aantal gevallen waarbij het risico op coronaire hartziekten groter dan 50% is. Hierbij werd uitgegaan van meta-analyses van gegevens uit meerdere onderzoeken (Baigent, 2010, Lancet). Het CHMP was van oordeel dat deze aanname zou betekenen dat de voordelen van de behandeling met mipomersen bij HoFH-patiënten zouden opwegen tegen een onbekend schadelijk effect van deze nieuwe stof. Hoewel men het erover eens is dat de LDL-verlaging een voorspellende waarde heeft voor een verlaging van het cardiovasculaire risico op lange termijn, is de gesuggereerde omvang van de verlaging van het risico op coronaire hartziekte van 50% speculatief. Er kan niet als vanzelfsprekend worden aangenomen dat de voorgestelde extrapolaties van toepassing zijn, d.w.z. dat de waargenomen LDL-verlaging bij HoFH-patiënten, beginnend bij het LDL-gehalte aan de bovenkant van de schaal, zich laat vertalen in een even grote verlaging van het cardiovasculaire risico, zoals wordt geclaimd voor brede hyperlipidemische populaties met verschillende gezondheidstoestanden die met statines worden behandeld. Deze mening werd ondersteund door de deskundigen die de extrapolatie slechts als hypothetisch beschouwden.

Bovendien moet ook in overweging worden genomen dat de schattingen zijn gedaan op basis van een kleine groep HoFH-patiënten en hoewel een behandelings-effect op de LDL-verlaging is aangetoond, is de omvang van deze schatting nog steeds aan enige variatie onderhevig. Tot slot is LDL-verlaging slechts één van de mechanismen die van invloed zijn op het cardiovasculaire risico en zoals hierboven besproken, mag er geen sprake zijn van een schadelijk effect dat dergelijke verbeteringen teniet doet.

Ter afronding van reden 2: de door de aanvrager overgelegde discussie voor de herbeoordeling van Kynamro biedt geen nieuw inzicht in de eerdere CHMP-beoordeling van de behandeling met mipomersen en het cardiovasculaire risico. Klinische onderzoeken zijn niet prospectief gepland of beoordeeld met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheidsuitkomsten zodat slechts beperkte conclusies kunnen worden getrokken uit de overgelegde gegevens. Er is weliswaar nog steeds sprake van grote onzekerheid, maar over het geheel wijzen de analyses op een ongunstig effect van de behandeling met mipomersen op verschillende cardiovasculaire risicofactoren. Het CHMP merkte ook op dat de deskundigen er niet van overtuigd waren dat er geen verband bestaat tussen het gebruik van mipomersen enerzijds en nierrisico en cardiovasculair risico anderzijds, en concludeerde dat een verlaging van >50% van het risico op coronaire hartziekte over vijf jaar zoals de aanvrager verwacht voor de behandeling met mipomersen volledig hypothetisch is. Verder is het PRAC van oordeel dat het risicobeheerplan onvoldoende is om het cardiovasculaire risico op toereikende wijze vast te stellen, hoewel de relevante risico's (afgezien van het 'off label'-gebruik) binnen het risicobeheerplan zijn vastgesteld. Een schadelijk effect van mipomersen op het cardiovasculaire risico werd niet aangetoond, maar kan niet worden uitgesloten aangezien de gegevens te beperkt zijn.

CHMP-standpunt over reden 3

Gericht op de specifieke HoFH-populatie merkte het CHMP op dat van de HoFH-patiënten die hadden deelgenomen aan het zes maanden durende dubbelblinde hoofdonderzoek CS5 en ermee hadden ingestemd om daarna (gedurende één of twee jaar, met inbegrip van de tijd in CS5) deel te nemen aan het open-label extensieonderzoek CS6, het percentage dat de behandeling tijdens de eerste twee jaar beëindigde ongeveer 60% (23/38) was. Het percentage HoFH-patiënten dat de

behandeling beëindigde was vergelijkbaar met dat van de volledige populatie van OLE CS6 (56%). Binnen (maximaal) twee jaar behandeling beëindigde bijna 50% (18/38) van deze HoFH-patiënten de behandeling wegens bijwerkingen, vooral in verband met reacties op de injectieplaats, griepachtige symptomen en leverenzymstijgingen.

Het percentage patiënten dat de behandeling beëindigde, moet worden gezien in de context van de vastgestelde veiligheidsrisico's en de beperkte populatie die werd onderzocht, zelfs al is dat percentage "vergelijkbaar met het percentage dat werd waargenomen bij statines en andere lipideverlagende behandelingen en bij andere goedgekeurde subcutaan injecteerbare behandelingen die in vergelijkbare langlopende studies werden onderzocht", zoals de aanvrager claimt.

Wat het Kynamro-ondersteuningsprogramma voor patiënten betreft, was het CHMP van oordeel dat de bruikbaarheid, geschiktheid en toepasselijkheid ervan in verschillende EU-lidstaten moeilijk te voorzien zijn.

Met betrekking tot reden 3 concludeerde het CHMP dat het hoge percentage patiënten dat de behandeling beëindigde niet per se wordt beschouwd als voldoende reden om de goedkeuring van een effectieve behandelmogelijkheid in een populatie met een zeer hoog cardiovasculair risico niet te verlenen, maar op populatieniveau zal de lage verdraagbaarheid met als gevolg een lage therapietrouw een negatief effect hebben op de bruikbaarheid van een behandeling die bedoeld is voor langdurig/levenslang gebruik. Voor individuele patiënten is het mogelijke worstcasescenario dat ze geen potentieel voordeel hebben van mipomersen in termen van verlaagde cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit omdat ze geen langdurige behandeling verdragen, maar dat er een progressieve leverziekte kan optreden als gevolg van door mipomersen geïnduceerde steatohepatitis. Verder heeft het CHMP de inbreng van de bijeenkomst van de groep van deskundigen in overweging genomen en merkte op dat de deskundigen het erover eens waren dat de verdraagbaarheid van de behandeling met mipomersen slecht was. De deskundigen waren echter van oordeel dat een beperkt voorschrijfprogramma in hiervoor aangewezen centra die in staat zijn individuele patiënten ondersteuning te bieden, zinvol kan zijn.

In het kader van hun discussies bespraken de leden van het CHMP of een handelsvergunning onder uitzonderlijke omstandigheden voor Kynamro kon worden overwogen voor de geclaimde beperkte indicatie die de aanvrager tijdens de mondelinge toelichting had gepresenteerd. Het CHMP concludeerde dat een dergelijke handelsvergunning in het onderhavige geval niet kon worden geadviseerd aangezien met name niet wordt voldaan aan de eisen van artikel 14, lid 8, van Verordening (EG) nr. 726/2004, aangezien de aanvrager in staat zou zijn om uitgebreide gegevens te overleggen over de werkzaamheid en veiligheid van Kynamro onder normale gebruiksomstandigheden.

Het CHMP besprak ook de vraag of een voorwaardelijke handelsvergunning voor de geclaimde beperkte indicatie kon worden overwogen. Dit werd ook niet toepasselijk geacht, ook al was het mogelijk binnen het toepassingsgebied van artikel 2 van Verordening (EG) nr. 507/2006, aangezien niet werd voldaan aan de in artikel 4 van de genoemde verordening omschreven eisen, met name de specifieke verplichting dat de aanvrager moet aantonen dat de afweging van de voordelen en de risico's van het geneesmiddel positief is en dat het waarschijnlijk is dat de aanvrager de volledige

klinische gegevens kan verstrekken. Een dergelijke voorwaardelijke handelsvergunning kon derhalve niet worden geadviseerd.

Over het geheel concludeerde het CHMP, op basis van de beoordeling van de door de aanvrager overgelegde gedetailleerde redenen voor heronderzoek, waaronder de herziene voorstellen inzake risicobeheer met betrekking tot de controle van leverlipiden en levertoxiciteit en de door de aanvrager aangevraagde herziene beperkte indicatie, dat de baten-risicoverhouding van Kynamro ongunstig blijft.

Redenen voor weigering

Overwegende dat

de baten-risicoverhouding van mipomersen op lange termijn nog niet is vastgesteld, ook al is de indicatie beperkt tot patiënten met HoFH. Hoewel de meeste relevante risico's worden vastgesteld binnen het programma voor risicobeheer, wordt het risicobeheersysteem ontoereikend geacht en schieten de voorgestelde risicobeperkende maatregelen op een aantal belangrijke terreinen tekort. De voorgestelde onderzoeken zijn slecht omschreven en het is de vraag of deze de belangrijke bedenkingen, bijvoorbeeld over cardiovasculaire complicaties/levertoxiciteit, kunnen wegnemen.

1. Er blijven onzekerheden bestaan over het effect van mipomersen op de cardiovasculaire uitkomst op lange termijn. Vooral de numerieke disbalans in algemene cardiovasculaire complicaties, MACE en ziekenhuisopnamen in verband met cardiovasculaire complicaties is een punt van zorg. Het potentiële negatieve effect, vooral het inflammatoire effect en de immunologische en renale toxiciteit (zoals blijkt uit proteïnurie), op andere cardiovasculaire risicofactoren doet mogelijk het potentiële gunstige effect op de cardiovasculaire uitkomst wegens een daling van het LDL-C teniet.
2. Er werd geen doorslaggevend bewijs geleverd ter ondersteuning van de aanname dat door mipomersen geïnduceerde leversteatose, die geassocieerd wordt met het werkingsmechanisme ervan, een goedaardig verloop heeft. Er heerst nog steeds bezorgdheid over de mogelijke progressie van leververvetting naar steatohepatitis en fibrose. Met het oog hierop moeten patiënten die het risico lopen inflammatoire en fibrotische veranderingen te ontwikkelen, onder andere worden gecontroleerd door middel van herhaalde leverbiopsieën. Verder bestaat er een potentieel risico op irreversibele leverziekte, zelfs als de behandeling met mipomersen wordt beëindigd.
3. Het hoge percentage patiënten dat de behandeling met mipomersen na 2-3 jaar had beëindigd, zelfs in de beperkte HoFH-populatie, blijft een punt van zorg, waardoor het aantal patiënten dat mogelijk baat heeft bij het lipideverlagende effect van het middel, ernstig wordt beperkt. Aangezien patiënten de behandeling vooral beëindigen wegens intolerantie, is het onwaarschijnlijk dat het retentiepercentage in de klinische praktijk hoger zal zijn.

Het CHMP is van mening dat de veiligheid en werkzaamheid van het bovengenoemde geneesmiddel niet correct of voldoende wordt aangetoond.

Het CHMP heeft uit hoofde van artikel 12 van Verordening (EG) nr. 726/2004 daarom geadviseerd geen handelsvergunning voor Kynamro te verlenen.