

## **Anexo**

**Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos**

## Conclusões científicas e fundamentos para a recusa apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

### Resumo da avaliação científica de Kynamro

- Questões de qualidade

A qualidade deste medicamento é considerada aceitável. Foram investigados os aspetos físico-químicos e biológicos pertinentes para um desempenho clínico uniforme do medicamento, tendo-se verificado que estes são controlados de forma satisfatória. No momento do parecer, não existem questões pendentes relativamente à qualidade da substância ativa ou do medicamento.

- Questões de eficácia

O tratamento com o mipomersen resulta num declínio estatisticamente significativo de 24,7 % e 35,9 % dos níveis de LDL-C no ponto temporal de eficácia primário (PET) *versus* nível inicial em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) e hipercolesterolemia familiar heterozigótica grave (HeFH), respetivamente, em associação com estatinas. Isto corresponde a uma redução de 21 % e 48 % com o mipomersen quando corrigido com o placebo (para a HoFH e a HeFH, respetivamente). Em termos absolutos, corresponde a uma redução corrigida por placebo com o mipomersen de -100 e -114 mg/dl de LDL-C no PET *versus* nível inicial, o que pode ser considerado como tendo relevância clínica. Cerca de 70 % dos doentes dos grupos de mipomersen dos ensaios essenciais apresentavam pelo menos uma diminuição de 15 % dos níveis de LDL-C, desde o nível inicial até ao PET, em comparação com cerca de 20 % nos grupos do placebo. Observaram-se igualmente reduções percentuais estatisticamente significativas com o mipomersen em comparação com o placebo para a apo B, TC e não HDL-C, desde o nível inicial até ao PET. Contudo, com base em dados obtidos em estudos essenciais e no estudo de extensão aberto CS6, as taxas de abandono podem atingir os 50 %-70 % aos dois anos e devem-se principalmente à intolerância ao tratamento com o mipomersen, diminuindo, assim, significativamente a taxa de doentes que poderão beneficiar do efeito hipolipemiante do medicamento a longo prazo, o que é considerado uma preocupação importante. Na HoFH, a taxa de retenção foi apenas de 8 % aos 3 anos, com 63 % de abandonos devido a acontecimentos adversos.

Mantêm-se incertezas relativamente aos efeitos do mipomersen no resultado cardiovascular (CV) a longo prazo. Os potenciais efeitos negativos nos fatores de risco cardiovascular podem neutralizar o potencial efeito benéfico no resultado CV devido à redução do LDL-C.

- Questões de segurança

A base de dados de segurança do mipomersen derivada do programa clínico realizado é limitada tendo em conta a população-alvo original que pretende incluir doentes com HeFH, mesmo estando limitada aos casos graves, e gera preocupações de segurança significativas para ambos os grupos de doentes. Dado que se trata de um medicamento concebido para proteger doentes com um elevado risco CV, os dados relativos aos acontecimentos adversos cardíacos *major* (MACE) durante os estudos de fase 3 geram uma preocupação de segurança. O mipomersen reduz o nível de LDL

de forma relevante mas, a longo prazo, poderá induzir outras alterações nos fatores de risco CV passíveis de neutralizar tal efeito.

O mipomersen apresenta efeitos adversos no fígado e não podem ser excluídos outros mecanismos de lesão hepática para além da acumulação de gordura. Mais importante ainda, a esteatose está, plausivelmente, correlacionada com o efeito nos níveis de colesterol, o que introduz uma dúvida adicional quanto à sustentabilidade a longo prazo desta terapêutica, sobretudo nos doentes em que o efeito benéfico no perfil lipídico é mais marcado. Não existe um limiar conhecido no qual a esteatose hepática ou a fração de gordura hepática resultam em inflamação e doença hepática progressiva, o que dificulta a monitorização do início dos acontecimentos adversos relacionados com o fígado.

O número mais elevado de neoplasias e cancros gera uma preocupação de segurança adicional. Não existe uma relação comprovada entre o tratamento com o mipomersen e a ocorrência de neoplasia, essencialmente devido à taxa de incidência baixa, à inexistência de uma avaliação sistemática durante os estudos e ao curto período de tempo após o início da administração do mipomersen, mas mantêm-se as incertezas acerca da relevância clínica destes achados. O mipomersen está também associado a uma incidência elevada de sintomas do tipo gripal, efeito nos marcadores inflamatórios e diminuição do componente C3 do complemento. O mipomersen poderá ser imunogénico e foram detetados anticorpos em 65 % dos participantes a tomar o medicamento. Além disso, a ativação do complemento foi mais marcada nos doentes com formação de anticorpos. Contudo, não são claras as consequências destes achados.

Por conseguinte, em 13 de dezembro de 2012, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco do mipomersen é negativa.

Na sequência das conclusões científicas do CHMP adotadas em 13 de dezembro de 2012 de que o Kynamro não poderia ser aprovado para o tratamento de

*O Kynamro é um inibidor da síntese da apolipoproteína B (apo B) indicado como adjuvante dos medicamentos hipolipemiantes de tolerância máxima e da dieta para reduzir o colesterol ligado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) em doentes adultos com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH).*

Com base nos seguintes fundamentos para a recusa da Autorização de Introdução no Mercado:

A relação benefício-risco a longo prazo do mipomersen permanece por determinar, mesmo que a indicação se restrinja a doentes com HoFH.

- Fundamento 1 do CHMP: as consequências a longo prazo da esteatose hepática induzida por mipomersen são extremamente preocupantes e difíceis de monitorizar na prática clínica através de exames não invasivos;
- Fundamento 2 do CHMP: mantêm-se incertezas relativamente aos efeitos do mipomersen no resultado cardiovascular a longo prazo. Em particular, o desequilíbrio numérico a nível dos acontecimentos CV globais, dos MACE e dos internamentos CV é preocupante. Os potenciais efeitos negativos, sobretudo efeitos inflamatórios, reatividade imunológica, aumento da tensão arterial e toxicidade renal (conforme demonstrado pela proteinúria) nos outros fatores de

risco cardiovascular poderão neutralizar o potencial efeito benéfico no resultado CV que resulta da redução do LDL-C;

- Fundamento 3 do CHMP: a elevada taxa de abandono global com o mipomersen após 2 a 3 anos, inclusivamente na população restrita com HoFH, continua a ser uma preocupação importante, limitando assim gravemente o número de doentes que poderão obter um potencial benefício na sequência do seu efeito hipolipemiante. Considerando que os abandonos se devem sobretudo a intolerância, é improvável que as taxas de retenção possam melhorar numa população menos selecionada na prática padrão;

em 31 de janeiro de 2013, o requerente apresentou os seus fundamentos detalhados para o pedido de reexaminação do parecer do CHMP que recomendava a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado.

*Resumo dos fundamentos para reexaminação do requerente:*

O requerente solicitou uma reexaminação do parecer do CHMP relativo ao mipomersen, para a reavaliação da relação benefício-risco na população com a muito rara hipercolesterolemia familiar homozigótica (HoFH) (tamanho estimado na União Europeia: 500 doentes), com uma importante necessidade médica ainda por satisfazer. O requerente abordou as preocupações do CHMP em termos de segurança hepática e cardiovascular, tolerabilidade e retenção do doente, bem como planos de gestão pós-aprovação, à luz da relação benefício-risco na população HoFH, que o requerente acredita ser positiva.

A indicação originalmente proposta no pedido de AIM relativo ao mipomersen incluía a HoFH e a HeFH grave. Após discussões na reunião do Grupo de Aconselhamento Científico (SAG) que teve lugar em setembro de 2012, o requerente restringiu a indicação apenas aos doentes com HoFH, nos quais a exposição ao longo de toda a vida a níveis extremamente altos do colesterol ligado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) é responsável pela morbilidade CVS e pela mortalidade precoce. Prevê-se que os benefícios das reduções induzidas pelo mipomersen no LDL-C nesta população, em grande risco de morte prematura, sejam grandes (potencialmente superiores a uma redução de 50 % do risco de doença cardíaca coronária (DCC), com base na meta-análise de diversos ensaios clínicos), ao contrário dos riscos conhecidos e hipotéticos do tratamento com o mipomersen.

As seguintes questões foram abordadas pelo requerente:

- Uma redução média estatisticamente significativa do LDL-C de cerca de 25 % (alteração absoluta de -2,92 mmol/l) nos doentes com HoFH já a receber a terapêutica hipolipemiante máxima tolerada é altamente relevante para este pequeno grupo de doentes com uma importante necessidade médica ainda por satisfazer.
- Os efeitos do mipomersen no fígado (incluindo aumentos das transaminases hepáticas e da gordura hepática) diminuem ou estabilizam com um tratamento continuado na maioria dos doentes e regressam ao nível inicial quando os doentes suspendem o tratamento com o mipomersen. O requerente apresenta uma abordagem abrangente à gestão dos riscos no caso dos efeitos hepáticos, incluindo monitorização das transaminases hepáticas, imagiologia hepática para avaliação da gordura hepática e observação de sintomas/sinais clínicos de possíveis lesões hepáticas.

- No contexto do reduzido número de doentes testados, do tempo de tratamento de 6 meses nos estudos controlados por placebo e do tempo de acompanhamento de 6 meses, não é possível, para já, chegar a conclusões finais relativas aos efeitos adversos CVS, conforme demonstrado nos estudos clínicos; contudo, os resultados das análises realizadas até à data não fornecem suporte para uma diferença a nível da taxa de MACE entre grupos de tratamento. Serão recolhidos dados adicionais em estudos em curso e estudos propostos.
- As taxas de descontinuação do tratamento com o mipomersen (tomando em linha de conta a duração consentida de tratamento do doente) são semelhantes às observadas com as estatinas e outras terapêuticas hipolipemiantes e com outras terapêuticas injetáveis SC aprovadas que foram analisadas em estudos semelhantes a longo prazo, ainda que, devido à inexistência de um controlo por placebo no estudo de extensão a longo prazo, não seja possível avaliar a verdadeira taxa de adesão neste estudo. O requerente propôs um Programa de Apoio ao Doente (um vasto programa de apoio à adesão) para ajudar a abordar esta preocupação. Ainda que alguns doentes possam abandonar o tratamento, prevê-se que os doentes que o recebam durante mais tempo beneficiem de reduções substanciais do LDL-C.

O requerente apresentou um RCM e um PGR propostos atualizados, bem como o estudo de segurança pós-autorização (PASS), e acredita que o mipomersen seria uma opção terapêutica importante para ajudar a responder à falta de terapêuticas para doentes com HoFH.

*O CHMP considerou o seguinte:*

O CHMP avaliou todos os fundamentos detalhados para a reexaminação e argumentações apresentados pelo requerente e teve em conta os pareceres do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) (reunião do PRAC de 4-7 de fevereiro de 2013) e do grupo de aconselhamento de peritos reunido em 12 de março de 2013.

*Posição do CHMP relativamente ao fundamento 1*

No programa de desenvolvimento clínico, observaram-se com frequência aumentos das transaminases hepáticas (ALT e AST) e da gordura hepática nos doentes que receberam a terapêutica com o mipomersen.

*Aumento das enzimas hepáticas*

Relativamente aos aumentos das ALT e AST, segue-se um resumo dos resultados dos estudos agregados de fase 3 (mipomersen n=261, placebo n=129, incluindo doentes com HoFH e HeFH). Nos estudos agregados de fase 3, trinta e seis (13,8 %) doentes tratados com mipomersen apresentaram aumentos das ALT e AST em conformidade com as regras de monitorização/segurança definidas pelo protocolo para a química hepática. Em 14 (5,4 %) destes doentes, o tratamento com o mipomersen foi descontinuado (os critérios de interrupção foram  $\geq 8 \times$  LSN para AST/ALT numa ocasião,  $\geq 5 \times$  LSN para AST/ALT ao longo de 7 dias ou  $\geq 3 \times$  LSN para AST/ALT e bilirrubina elevada). Dos 22 doentes no grupo do mipomersen com níveis de ALT  $\geq 3 \times$  LSN, 19 apresentaram diminuições dos níveis de ALT inferiores a  $3 \times$  LSN durante o tratamento continuado. No estudo de extensão aberto, os doentes mostraram aumentos da ALT (18 %), aumentos da AST (16 %), aumentos das enzimas hepáticas (3 %), testes anormais da função hepática (2 %) e aumentos das transaminases (0,7 %). Vinte e dois (15,6 %) doentes apresentaram aumentos das

ALT e AST em conformidade com as regras de monitorização/segurança definidas pelo protocolo para a química hepática; em 8 (5,7 %) destes doentes, o tratamento com o mipomersen foi descontinuado.

O requerente afirma que, na maioria dos doentes, os níveis de ALT e AST estabilizam ou diminuem, mesmo com tratamento continuado, ou regressam ao nível inicial (ou próximo deste) após a descontinuação do tratamento com o mipomersen. É possível que tal não suceda em todos os doentes e, nos doentes com um aumento sustentado do nível de ALT ou AST, o risco de lesões hepáticas ainda não é claro. Com base nos dados disponíveis, também não é claro se os níveis de ALT ou AST dos doentes alcançaram um nível máximo (*plateau*). Em todos os estudos de fase 3, foram excluídos doentes por «doença hepática significativa». No caso do estudo essencial nos doentes com HoFH (ISIS 301012-CS5), foram igualmente excluídos os doentes com um historial documentado de doença hepática, cirrose hepática ou esteatose hepática. Foram também implementados critérios de exclusão para assegurar uma função hepática adequada com base nos valores laboratoriais (ALT, ALT > 1,5 x LSN).

### *Esteatose*

O CHMP constatou que, em dois estudos de fase 3 (ISIS 301012-CS7 e ISIS 301012-CS12), a fração da gordura hepática foi avaliada com imagiologia por ressonância magnética (IRM) no nível inicial e na Semana 28 (ou abandono precoce):

- observou-se um aumento mediano da fração de gordura hepática de 9,6 % nos doentes tratados com o mipomersen *versus* 0,02 % nos doentes tratados com placebo,
- 61,8 % (63/102) dos doentes tratados com o mipomersen com estudos de IRM emparelhados apresentaram um aumento  $\geq 5$  % desde o nível inicial em termos de gordura hepática.

No estudo de extensão aberto, o número de doentes com dados disponíveis no nível inicial e nas semanas 26, 52 e 72 é demasiado restrito para se chegar a conclusões sólidas relativamente aos efeitos a longo prazo do tratamento com o mipomersen na acumulação de gordura hepática. No estudo essencial em doentes com HoFH (ISIS 301012-CS5), a gordura hepática não foi medida a intervalos regulares após o nível inicial. Contudo, de acordo com o requerente, no estudo CS5, foi avaliado o teor de gordura hepática de 11 doentes tratados com mipomersen, no nível inicial e aos 12 meses ou mais.

Observou-se uma associação entre os maiores aumentos do teor de gordura hepática e as maiores reduções percentuais da apo B consistentes com o mecanismo de ação do mipomersen, o que sugere a existência de uma relação direta entre o grau do efeito hipolipemiante do mipomersen e o grau de esteatose, que o CHMP considera ser uma preocupação ainda não abordada de forma adequada.

De acordo com a literatura (por exemplo, conforme resumido nas orientações da AWMF relativas à histopatologia da doença do fígado gordo alcoólica e não alcoólica; Sociedade Alemã de Patologia, 2009), o curso natural da esteatose hepática/doença do fígado gordo não alcoólica (DFGNA) em doentes individuais não é previsível; vem indicado que a esteatose pode progredir para a esteatohepatite/esteatohepatite não alcoólica (EHNA) em cerca de 10 a 20 % dos casos e, destes, menos de 5 % acabam por desenvolver cirrose. Como a biopsia hepática não foi realizada de forma regular

no programa de estudos com o mipomersen, não é claro se uma proporção pequena ou significativa de doentes com esteatose induzida pelo mipomersen apresentava também alterações inflamatórias e fibrose, ou seja, se poderá desenvolver esteatohepatite, a qual poderá não ser reversível após a descontinuação do tratamento.

Deste modo, o CHMP concluiu que, relativamente à hepatotoxicidade do mipomersen, o requerente não apresentou outros aspetos além daqueles já avaliados no procedimento inicial, que poderiam levar a conclusões diferentes. O tratamento com o mipomersen pode causar aumentos das enzimas hepáticas e esteatose hepática, o que pode induzir a ocorrência de esteatohepatite. Existe a preocupação de que esta possa progredir para fibrose hepática e, em última análise, para cirrose, ao longo de vários anos. Considerando que a acumulação de gordura hepática está correlacionada com os seus efeitos no LDL, é provável que este efeito hepático surja praticamente em todos os doentes nos quais o fármaco exerce um efeito significativo.

A questão crucial consiste em saber como identificar doentes com risco específico de lesões hepáticas a longo prazo e se a hepatotoxicidade persistente pode evoluir em alguns doentes cujas transaminases e fração aumentada da gordura hepática não regressam ao nível inicial após a descontinuação do tratamento com o mipomersen e que estão, por esse motivo, em risco de desenvolver doença hepática progressiva. Ainda que tal doença hepática se possa desenvolver após o tratamento a longo prazo e, como tal, os doentes possam ter tido um benefício CVS, a hepatotoxicidade poderá também desenvolver-se como sequela dos aumentos das enzimas hepáticas após apenas um tratamento a curto prazo, mesmo se os doentes descontinuarem precocemente o tratamento. Esses doentes não teriam tido qualquer benefício CVS. O mipomersen é um fármaco destinado a uma administração para toda a vida. Por conseguinte, são essenciais dados adicionais a longo prazo relativamente à segurança hepática em doentes com HoFH, antes de ser possível conceder a Autorização de Introdução no Mercado. O CHMP concluiu que, até à data, o requerente não apresentou tais dados.

#### *Posição do CHMP relativamente ao fundamento 2*

##### *Risco CVS analisado de forma retrospectiva*

Os estudos essenciais com o mipomersen não foram planeados de forma prospetiva nem adjudicados em termos de resultado de segurança CVS e, como tal, só foi possível chegar a conclusões limitadas a partir dos dados apresentados. Tal é considerado pelo CHMP como uma deficiência substancial, tendo sido igualmente criticado pelo grupo de aconselhamento de peritos.

Nas orientações adotadas sobre a investigação clínica de medicamentos no tratamento de dislipidemias (CPMP/EWP/3020/03/2004), afirma-se que a base de dados de segurança deverá ser suficientemente grande para excluir de forma razoável qualquer suspeita de um efeito prejudicial do novo fármaco na taxa de mortalidade e que este requisito adquire uma relevância especial no caso dos fármacos pertencentes a uma nova classe terapêutica. Além disso, as orientações estabelecem também que «um novo agente modificador dos lípidos só é aceitável para autorização se não existir qualquer sugestão de um efeito prejudicial na morbidade e na mortalidade. Caso contrário, são obrigatórios estudos adicionais para esclarecer o efeito do medicamento nestes parâmetros». A questão do planeamento prospetivo para o resultado de segurança CVS é abordada de forma

ainda mais específica no recente projeto de orientações relativas à investigação clínica de medicamentos no tratamento de dislipidemias (EMA/CHMP/718840/2012).

O CHMP reconheceu que, numa população de pequena dimensão como a dos doentes com HoFH, é improvável constituir uma base de dados considerável; não obstante, continua a aplicar-se a importância da monitorização dos dados de segurança CVS, conforme enfatizado nesta diretriz. Por conseguinte, a inexistência de adjudicação predefinida de acontecimentos CVS é claramente uma deficiência e, caso se observe uma diferença marcada a nível dos acontecimentos CVS, tal pode gerar uma preocupação, apesar da base de dados de reduzidas dimensões.

#### *Desequilíbrio numérico dos acontecimentos CVS*

Ainda que as análises dos acontecimentos CVS tenham sido realizadas *post-hoc*, o desequilíbrio observado nos ensaios essenciais é preocupante. Por outro lado, dada a ausência de acontecimentos nos braços de placebo dos estudos essenciais combinados de fase 3 em doentes com um risco cardiovascular muito elevado, o tamanho relativamente pequeno da amostra e a curta duração do estudo, este achado poderá ser igualmente atribuído a um acaso. Tal baseia-se na consideração de que, numa população de alto risco, pode esperar-se uma proporção maior de acontecimentos também no grupo do placebo. Uma taxa de acontecimentos anual de 6 % foi efetivamente descrita para um parâmetro de avaliação final composto de enfarte do miocárdio não fatal e morte cardíaca, numa população comparável (*Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet*). Poderá ser de esperar uma taxa de acontecimentos semelhante ou até maior no caso dos MACE (incluindo enfarte agudo do miocárdio, AVC, angina de peito instável, intervenção coronária percutânea e cirurgia de *bypass* coronário) numa população de doentes como a incluída nos estudos essenciais de fase 3 (doentes com HoFH e HeFH grave). Além disso, no braço de placebo da população agregada dos ensaios de fase 2 e 3, incluindo doentes com um risco CVS ligeiramente mais baixo (em comparação com o risco CV muito elevado nos doentes com HoFH), observou-se um número mais elevado de MACE, mais uma vez indicando potencialmente que a ausência de MACE nos grupos de placebo dos estudos essenciais de pequena dimensão poderá ser um achado aleatório. Não obstante, não se deve ignorar a relevância da comparação direta com o mipomersen no contexto dos dois ensaios.

#### *Potencial efeito de redução das LDL*

O requerente defende que se prevê que o grau de redução das LDL observado no tratamento com o mipomersen resulte numa potencial redução do risco de doença cardíaca coronária superior a 50 %, de acordo com meta-análises de dados derivados de vários estudos (Baigent, 2010, *the Lancet*). O CHMP considerou que este pressuposto implicaria que os benefícios do tratamento com o mipomersen nos doentes com HoFH fossem superiores a um efeito prejudicial desconhecido desta substância nova. Contudo, ainda que se reconheça que a redução das LDL pode fazer prever uma redução do risco CVS a longo prazo, a dimensão implícita de redução de 50 % do risco de DCC é especulativa. Não se pode tomar por garantido que se aplicam as extrapolações propostas, ou seja, que a redução de LDL observada nos doentes com HoFH, a partir dos níveis de LDL na extremidade superior da escala, se irá traduzir em reduções do risco CVS igualmente elevadas, conforme afirmado relativamente às vastas populações hiperlipidémicas tratadas com estatinas, com estados de saúde diferentes. Este parecer foi igualmente apoiado pelos peritos que



consideraram que a extrapolação era apenas hipotética.

Além disso, também é necessário considerar que as estimativas resultam de um pequeno grupo de doentes com HoFH e, apesar da demonstração de um efeito do tratamento na redução das LDL, a dimensão desta estimativa apresenta ainda predisposição para alguma variabilidade. Por último, a redução das LDL é apenas um mecanismo que afeta o risco cardiovascular e, tal como previamente referido, não deve estar presente qualquer efeito prejudicial que possa neutralizar tais melhorias.

Para concluir quanto ao fundamento 2, a discussão fornecida pelo requerente para a reexaminação do Kynamro não fornece novos conhecimentos relativamente à avaliação anterior do CHMP sobre o tratamento com o mipomersen e o risco CVS. Os estudos clínicos não foram planeados de forma prospetiva nem adjudicados para os resultados de segurança CVS, pelo que só é possível chegar a conclusões limitadas a partir dos dados apresentados. Ainda que permaneça uma incerteza considerável, globalmente, as análises sugerem um efeito desfavorável do tratamento com o mipomersen a nível de diversos fatores de risco CVS. O CHMP constatou ainda que os peritos não ficaram tranquilizados com o facto de o mipomersen não ser ligado de forma conclusiva a lesões renais e CVS, tendo concluído que uma redução >50 % do risco de DCC aos 5 anos, conforme pretendido pelo requerente para o tratamento com o mipomersen, é puramente hipotética. Além disso, ainda que os riscos relevantes (excluindo a utilização não conforme) sejam identificados no PGR, o PRAC considera o PGR insuficiente para identificar adequadamente o risco CVS. Não foi demonstrado qualquer efeito prejudicial do mipomersen sobre o risco CVS mas, considerando que os dados são demasiado limitados, o mesmo não pode ser excluído.

### *Posição do CHMP relativamente ao fundamento 3*

Centrando-se na população HoFH visada, o CHMP constatou que a taxa de abandono dos doentes com HoFH incluídos no estudo essencial CS5 de 6 meses em dupla ocultação e que consentiram em participar adicionalmente no estudo de extensão aberto CS6 (durante um ou dois anos, incluindo a duração do CS5), foi de cerca de 60 % (23/38) nos primeiros dois anos. A taxa de abandono foi semelhante nos doentes com HoFH e na população total do estudo de extensão aberto CS6 (56 %). Durante 2 anos de tratamento (no máximo), praticamente 50 % (18/38) destes doentes com HoFH abandonou o tratamento devido a acontecimentos adversos, essencialmente por causa de reações no local da injeção (RLI), sintomas do tipo gripal (STG) e aumentos das enzimas hepáticas.

A taxa de abandono – ainda que «semelhante à observada com as estatinas e outras terapêuticas hipolipemiantes e com outras terapêuticas aprovadas injetáveis por via SC que foram analisadas em estudos semelhantes a longo prazo», conforme reivindicado pelo requerente – deve ser interpretada no contexto das preocupações de segurança identificadas e da população limitada estudada.

No que se refere ao Programa de Apoio ao Doente do Kynamro, o CHMP considerou ser difícil prever a sua utilidade, adequação e capacidade de aplicação em diferentes países da UE.

Relativamente ao fundamento 3, o CHMP concluiu que a elevada taxa de abandono não é, *per se*, considerada como motivo suficiente para suspender a aprovação de uma opção de tratamento eficaz numa população com um risco CVS muito elevado

mas, a nível da população, a baixa tolerabilidade resultante numa fraca adesão ao tratamento terá um impacto negativo na utilidade de um tratamento destinado a uma utilização a longo prazo/para toda a vida. Para o doente individual, o pior cenário possível poderá ser a impossibilidade de obter o potencial benefício do mipomersen em termos de morbilidade/mortalidade CVS reduzidas porque não consegue tolerar o tratamento a longo prazo, mas poderá ser prejudicado pela doença hepática progressiva resultante da esteatohepatite induzida pelo mipomersen. Além disso, o CHMP considerou os dados abordados na reunião do grupo de peritos e constatou existir uma concordância entre os peritos quanto à fraca tolerabilidade ao tratamento com o mipomersen. No entanto, os peritos consideraram que um programa de prescrição restrito em centros dedicados com capacidade para fornecer apoio individual a cada doente poderia ser útil.

No âmbito das suas discussões, o CHMP abordou a possibilidade de considerar uma Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais para o Kynamro, na indicação restrita reivindicada, conforme apresentado pelo requerente durante a explicação oral. O CHMP concluiu que esse tipo de Autorização de Introdução no Mercado não poderia ser recomendado no presente caso, dado que não cumpre os requisitos do n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, nomeadamente, na medida em que o requerente estaria em condições de fornecer dados abrangentes sobre a eficácia e a segurança do Kynamro, em condições normais de utilização.

O CHMP abordou também a possibilidade de considerar uma Autorização de Introdução no Mercado condicional para a indicação restrita reivindicada. Tal também não foi considerado aplicável, apesar de ser possível no âmbito do artigo 2.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 da Comissão, na medida em que os requisitos definidos no artigo 4.º do dito Regulamento não eram respeitados, nomeadamente a demonstração pelo requerente de uma relação benefício-risco positiva do medicamento e a probabilidade de fornecimento de dados clínicos completos na sequência de obrigações específicas. Por conseguinte, tal Autorização de Introdução no Mercado condicional não poderia ser recomendada.

Globalmente, com base na avaliação dos fundamentos detalhados para reexaminação apresentados pelo requerente, incluindo as propostas revistas de gestão dos riscos para monitorização dos lípidos hepáticos e da toxicidade hepática e a indicação restrita revista, conforme solicitado pelo requerente, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco do Kynamro se mantém desfavorável.

### **Fundamentos para a recusa**

Considerando que

A relação benefício-risco a longo prazo do mipomersen permanece por determinar, mesmo que a indicação se restrinja a doentes com HoFH. Ainda que a maioria dos riscos relevantes sejam identificados no plano de gestão dos riscos, o sistema de gestão dos riscos é considerado inadequado e as medidas propostas de minimização dos riscos são tidas como deficientes numa série de áreas importantes. Os estudos propostos apresentam-se fracamente definidos e questiona-se se os mesmos poderão dissipar as preocupações de particular interesse, como os acontecimentos CVS/toxicidade hepática.

1. Mantêm-se incertezas relativamente aos efeitos do mipomersen no resultado

cardiovascular a longo prazo. Em particular, o desequilíbrio numérico a nível dos acontecimentos CVS globais, dos MACE e dos internamentos CVS é preocupante. Os potenciais efeitos negativos, sobretudo efeitos inflamatórios, reatividade imunológica e toxicidade renal (conforme demonstrado pela proteinúria), noutros fatores de risco cardiovascular poderão neutralizar o potencial efeito benéfico no resultado CVS que resulta da redução do LDL-C.

2. Não foram fornecidas evidências conclusivas que apoiem o pressuposto de que a esteatose hepática induzida por mipomersen, a qual está associada ao seu mecanismo de ação, tem uma evolução benigna. Mantêm-se as preocupações quanto à potencial progressão da doença do fígado gordo para esteatohepatite e fibrose, para as quais a monitorização dos doentes em risco de desenvolvimento de alterações inflamatórias e fibróticas inclui biopsias hepáticas repetidas. Além disso, existe um risco potencial de irreversibilidade da doença hepática, mesmo se o tratamento com o mipomersen for interrompido.
3. A elevada taxa de abandono global com o mipomersen decorridos 2 a 3 anos, mesmo na população restrita com HoFH, continua a ser uma preocupação, limitando assim gravemente o número de doentes que poderão obter um potencial benefício do seu efeito hipolipemiante. Considerando que os abandonos se devem sobretudo a intolerância, é improvável que as taxas de retenção possam melhorar na prática clínica.

O CHMP considera que a segurança e a eficácia do medicamento supramencionado não foram demonstradas de forma adequada ou de forma suficiente.

Por conseguinte, nos termos do artigo 12.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o CHMP recomendou a recusa da concessão da Autorização de Introdução no Mercado para o medicamento Kynamro.