

Anexă

**Concluzii științifice și motivele refuzului prezentate de Agenția Europeană
pentru Medicamente**

Concluzii științifice și motivele refuzului prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Rezumat general al evaluării științifice pentru Kynamro

- Aspecte de calitate

Calitatea acestui produs se consideră a fi acceptabilă. Aspectele fizico-chimice și biologice relevante pentru performanța clinică uniformă a produsului au fost investigate și sunt controlate în mod satisfăcător. La momentul avizului, nu există aspecte nerezolvate privind calitatea substanței active sau a medicamentului.

- Aspecte de eficacitate

Tratamentul cu mipomersen concomitent cu statină are ca rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic de 24,7% și 35,9% a nivelurilor de colesterol lipoproteic de mică densitate (LDL-C) la momentul de evaluare a eficacității primare (*Primary Efficacy Time*, PET) față de valoarea inițială la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă (*homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH) și, respectiv, la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă severă (*heterozygous familial hypercholesterolaemia*, HeFH). Aceasta corespunde unei reduceri de 21% și 48% asociate cu mipomersenul când este corectat cu placebo (pentru HoFH și HeFH). În termeni absoluți, aceasta corespunde unei reduceri corectate față de placebo asociate cu mipomersenul de -100 și -114 mg/dl a LDL-C la PET față de valoarea inițială, care poate fi considerată ca având relevanță clinică. Aproximativ 70% din pacienții grupurilor tratate cu mipomersen din studiile pivot au avut o scădere a nivelurilor de LDL-C de cel puțin 15% între valoarea inițială și PET în comparație cu aproximativ 20% din pacienții grupurilor placebo. De asemenea, au fost observate scăderi procentuale semnificative din punct de vedere statistic asociate cu mipomersen în comparație cu placebo, între valoarea inițială și PET, pentru apolipoproteina B, colesterolul total și colesterolul nelegat de lipoproteinele de mare densitate (non-HDL-C). Totuși, pe baza datelor obținute în studiile pivot și în studiul deschis CS6, ratele de întrerupere a tratamentului pot ajunge la 50%-70% după doi ani, în principal din cauza intolerabilității tratamentului cu mipomersen, scăzând astfel considerabil rata pacienților care pot beneficia pe termen lung de efectul hipolipemiant al medicamentului, ceea ce se consideră că reprezintă un motiv de îngrijorare major. În cazul HoFH, rata de menținere în tratament a fost de numai 8% după 3 ani, cu 63% întreruperi datorate evenimentelor adverse.

Se mențin incertitudini cu privire la efectele mipomersenului asupra evoluției cardiovasculare pe termen lung. Potențialele efecte negative asupra factorilor de risc cardiovascular pot neutraliza potențialul efect benefic asupra evoluției cardiovasculare datorat reducerii nivelurilor de LDL-C.

- Aspecte de siguranță

Baza de date privind siguranța în utilizarea mipomersenului rezultată din programul clinic realizat este limitată, ținând cont de populația țintă inițială care intenționa să includă pacienți cu HeFH, chiar dacă se limita la cazuri grave, și ridică motive serioase de îngrijorare pentru ambele grupuri de pacienți. Datele privind evenimentele adverse cardiace majore (EACM) din timpul studiilor de fază 3 ridică un

motiv de îngrijorare privind siguranța pentru un medicament destinat protejării pacienților cu risc cardiovascular ridicat. Mipomersenul reduce nivelul LDL într-un mod relevant, însă la utilizarea pe termen lung poate induce alte modificări în factorii de risc cardiovascular care ar putea neutraliza acest efect.

Mipomersen prezintă reacții adverse asupra ficatului și, pe lângă acumularea de lipide, nu pot fi excluse nici alte mecanisme de afectare hepatică. Este important de menționat faptul că steatoza s-a corelat în mod plauzibil cu efectul asupra nivelurilor de colesterol, ceea ce introduce un motiv de îndoială suplimentar cu privire la durabilitatea pe termen lung a acestui tratament, în special la acei pacienți la care efectul benefic al profilului lipidic este mai marcat. Nu există un prag cunoscut la care steatoza hepatică sau fracțiunea lipidică la nivel hepatic duce la inflamație și boală hepatică progresivă, ceea ce face dificilă monitorizarea debutului evenimentelor adverse care afectează ficatul.

Incidența mai ridicată a tumorilor și cancerului ridică un motiv de îngrijorare suplimentar privind siguranța. Nu există nicio legătură dovedită între tratamentul cu mipomersen și apariția tumorilor, în special datorită ratei de incidență reduse, lipsei unei evaluări sistematice în timpul studiilor și perioadei de timp scurte de la inițierea tratamentului cu mipomersen; se mențin însă incertitudini cu privire la relevanța clinică a acestor constatări. De asemenea, mipomersen este asociat cu o incidență crescută a simptomelor asemănătoare gripei, a efectului asupra markerilor inflamației și a scăderii componentei complementului C3. Mipomersen poate fi imunogen, iar la 65% din pacienții care au luat produsul au fost detectați anticorpi. În plus, activarea complementului a fost mai pronunțată la pacienții cu formare de anticorpi. Totuși, consecințele acestor constatări sunt neclare.

Prin urmare, la 13 decembrie 2012, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu/risc pentru mipomersen este negativ.

Ca urmare a concluziilor științifice ale CHMP, adoptate la 13 decembrie 2012, conform cărora Kynamro nu a putut fi aprobat pentru tratamentul

Kynamro este un inhibitor de sinteză al apolipoproteinei B (apo B) indicat ca adjuvant la doza maximă tolerată a medicamentelor hipolipemiante și la regimul alimentar hipolipidic pentru reducerea colesterolului lipoproteic de mică densitate (LDL-C) la pacienții adulți cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH).

pe baza următoarelor motive de refuz al autorizației de introducere pe piață:

Raportul beneficiu/risc pe termen lung al mipomersenului rămâne nedefinit, chiar dacă indicația este limitată la pacienții cu HoFH.

- Motivul 1 al CHMP: Consecințele pe termen lung ale steatozei hepatice induse de mipomersen reprezintă un motiv de îngrijorare major și sunt dificil de monitorizat în practica clinică prin teste neinvazive;
- Motivul 2 al CHMP: Se mențin incertitudini cu privire la efectele mipomersenului asupra evoluției cardiovasculare pe termen lung. Un motiv de îngrijorare este reprezentat în special de dezechilibrul numeric în totalitatea evenimentelor cardiovasculare, EACM și a spitalizărilor din cauze cardiovasculare. Potențialele efecte negative, în special efectele inflamatorii, reactivitatea imunologică, creșterea tensiunii arteriale și a toxicității renale (astfel cum a indicat proteinuria),

asupra altor factori de risc cardiovascular pot neutraliza potențialul efect benefic asupra evoluției cardiovasculare datorat reducerii nivelurilor de LDL-C;

- Motivul 3 al CHMP: Rata generală crescută de întrerupere a tratamentului cu mipomersen după 2-3 ani, chiar și în cazul numărului limitat de pacienți cu HoFH, rămâne un motiv de îngrijorare major, limitând astfel foarte mult numărul de pacienți care pot obține un potențial beneficiu de la efectul hipolipemiant. Dat fiind faptul că întreruperea tratamentului se datorează în principal intoleranței, este puțin probabil ca ratele de menținere în tratament să poată fi îmbunătățite în practica standard la o populație mai puțin selectată;

La 31 ianuarie 2013, solicitantul a prezentat motive detaliate pentru cererea de reexaminare a avizului CHMP care recomanda refuzul acordării autorizației de introducere pe piață.

Rezumatul motivelor pentru reexaminare prezentate de solicitant:

Solicitantul a cerut reexaminarea avizului CHMP pentru mipomersen, în vederea reevaluării raportului beneficiu/risc la pacienții foarte rari cu hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH) (500 de pacienți, ordin de mărime estimat la nivelul Uniunii Europene) cu o mare necesitate medicală nesatisfăcută. Solicitantul a abordat motivele de îngrijorare ale CHMP cu privire la siguranța hepatică și cardiovasculară, tolerabilitate și menținerea pacienților în tratament, precum și cu privire la planurile de management din perioada post-autorizare, ținând cont de raportul beneficiu/risc la pacienții cu HoFH, pe care solicitantul îl consideră a fi pozitiv.

Indicația propusă inițial în cererea de autorizație de introducere pe piață pentru mipomersen a inclus atât HoFH, cât și HeFH severă. În urma dezbatelor din cadrul reuniunii Grupului științific consultativ din septembrie 2012, solicitantul a limitat indicația numai la pacienții cu HoFH, la care expunerea de-a lungul întregii vieți la niveluri foarte ridicate de LDL-C este responsabilă pentru morbiditatea de cauză cardiovasculară și de mortalitatea la vârste timpurii. Se anticipează că beneficiile reducerii nivelurilor de LDL-C induse de mipomersen la acești pacienți, care sunt expuși unui risc ridicat de deces prematur, vor fi mari (potențial mai mari decât reducerea cu 50% a riscului de boală coronariană, pe baza metaanalizei a numeroase studii clinice), spre deosebire de riscurile cunoscute și ipotetice ale tratamentului cu mipomersen.

Solicitantul a abordat următoarele aspecte:

- o reducere medie semnificativă din punct de vedere statistic a nivelurilor de LDL-C de aproximativ 25% (modificare absolută -2,92 mmol/l) la pacienții cu HoFH cărora li s-a administrat deja tratament hipolipemiant cu doza maximă tolerată este mult mai relevantă pentru acest grup redus de pacienți cu o mare necesitate medicală nesatisfăcută;
- efectele mipomersenului asupra ficatului (inclusiv creșteri ale transaminazelor hepatice și ale lipidelor hepatice) scad sau se stabilizează în cazul continuării tratamentului la majoritatea pacienților și revin la valorile inițiale când pacienții întrerup tratamentul cu mipomersen. Solicitantul prezintă o abordare exhaustivă cu privire la gestionarea riscurilor pentru efectele hepatice, inclusiv monitorizarea transaminazelor hepatice, controlul imagistic al ficatului pentru evaluarea lipidelor hepatice și observări ale semnelor/simptomelor clinice de posibilă afectare a

ficatului;

- În contextul numărului mic de pacienți la care s-a efectuat testul, al perioadei de tratament de 6 luni a studiilor controlate cu placebo și al perioadei de urmărire de 6 luni, în acest moment nu pot fi obținute concluzii finale privind reacțiile adverse cardiovasculare, astfel cum au fost demonstrate în studiile clinice; totuși, rezultatele analizelor efectuate până în prezent nu susțin o diferență în rata EACM între grupurile de tratament. Vor fi colectate date suplimentare în studiile în curs de desfășurare și în cele propuse;
- ratele de întrerupere a tratamentului cu mipomersen (ținând cont de durata tratamentului la care pacientul consimțise) sunt similare celor observate la tratamentul cu statină și la alte tratamente hipolipemiante, precum și celor observate la alte tratamente injectabile administrate subcutanat evaluate în cadrul studiilor de lungă durată similare, cu toate că, din cauza lipsei grupului de control cu placebo în cadrul studiului de extensie de lungă durată, nu poate fi evaluată rata reală de aderare la tratament din acest studiu. Solicitantul a propus un program de sprijin pentru pacienți (un vast program de susținere a aderenței la tratament) pentru a ajuta la abordarea acestui motiv de îngrijorare. Deși este posibil ca unii pacienți să întrerupă tratamentul, se preconizează că pacienții care rămân pe termen lung vor obține beneficii datorită reducerilor substanțiale ale nivelurilor de LDL-C.

Solicitantul a prezentat o propunere actualizată pentru rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și planul de management al riscului (PMR) și pentru studiul de siguranță în perioada post-autorizare (*post-authorisation safety study*, PASS) și consideră că mipomersen va servi drept opțiune terapeutică pentru a ajuta la abordarea necesității medicale nesatisfăcute semnificative a pacienților cu HoFH.

CHMP a luat în considerare următoarele:

CHMP a evaluat toate motivele detaliate pentru reexaminare și argumentele prezentate de solicitant și a examinat opiniile Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) (reuniunea PRAC din 4-7 februarie 2013) și ale Grupului consultativ de experți întrunit în data de 12 martie 2013.

Poziția CHMP privind motivul 1

În programul de dezvoltare clinică, creșterea nivelurilor de transaminaze hepatice (ALT, AST) și lipide hepatice a fost observată în mod frecvent la pacienții cărora li se administrase tratamentul cu mipomersen.

Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice

Referitor la creșterea valorilor ALT și AST, sunt centralizate rezultatele obținute din studiile de fază 3 cumulate (mipomersen n=261, placebo n=129, incluzând pacienți cu HoFH și HeFH). În studiile de fază 3 cumulate, 36 (13,8%) din pacienții tratați cu mipomersen au prezentat creșteri ale valorilor ALT și AST care au satisfăcut regulile de monitorizare/siguranță definite prin protocol pentru parametrii biochimici ai ficatului. Pentru 14 (5,4%) din acești pacienți a fost sistată administrarea de mipomersen [regulile de sistare au fost $\geq 8 \times$ LSVN (limita superioară a valorilor normale) pentru AST/ALT o singură dată, $\geq 5 \times$ LSVN pentru AST/ALT timp de 7 zile sau $\geq 3 \times$ LSVN pentru AST/ALT și valori crescute ale bilirubinei]. Dintre cei 22 de pacienți din grupul tratat cu mipomersen cu valori ale ALT $\geq 3 \times$ LSVN, 19 au prezentat scăderi ale valorilor ALT sub $3 \times$ LSVN în timpul continuării tratamentului.

În studiul de extensie deschis, pacienții au prezentat creșteri ale ALT (18%), creșteri ale AST (16%), creșteri ale enzimelor hepatice (3%), teste funcționale hepatice anormale (2%) și creșteri ale transaminazelor (0,7%). Un număr de 22 (15,6%) de pacienți au prezentat creșteri ale valorilor ALT și AST care au satisfăcut regulile de monitorizare/siguranță definite prin protocol pentru parametrii biochimici ai ficatului; pentru 8 (5,7%) dintre acești pacienți administrarea de mipomersen a fost sistată.

Solicitantul susține că la majoritatea pacienților valorile ALT și AST se stabilizează sau chiar scad odată cu continuarea tratamentului sau acestea revin la (aproape de) valorile inițiale după întreruperea tratamentului cu mipomersen. Este posibil să nu fie așa pentru toți pacienții, iar pentru cei care prezintă o creștere continuă a valorilor ALT sau AST, riscul în ceea ce privește afectarea hepatică rămâne încă neclar. De asemenea, din datele disponibile este neclar dacă valorile ALT sau AST ale pacienților au atins un efect maxim (platou). În toate studiile de fază 3, pacienții au fost excluși din cauza „boli hepatice semnificative”. În cazul studiului pivot la pacienții cu HoFH (ISIS 301012-CS5) au fost excluși, de asemenea, pacienții cu antecedente confirmate de boală hepatică, ciroză hepatică sau steatoză hepatică. Totodată, au fost aplicate criteriile de excludere pentru a asigura funcția hepatică normală, pe baza rezultatelor de laborator (ALT, ALT > 1,5 x LSVN).

Steatoză

CHMP a reținut că în cele două studii de fază 3 (ISIS 301012-CS7 și ISIS 301012-CS12) fracțiunea lipidică la nivel hepatic a fost evaluată prin imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la valoarea inițială și în săptămâna 28 (sau întreruperea prematură):

- s-a observat o creștere medie a fracțiunii lipidice la nivel hepatic de 9,6% la pacienții tratați cu mipomersen față de 0,02% la pacienții tratați cu placebo,
- 61,8% (63/102) dintre pacienții tratați cu mipomersen în studiile dublate cu IRM au prezentat o creștere a lipidelor hepatice $\geq 5\%$ față de valoarea inițială.

În studiul deschis, numărul de pacienți pentru care au fost disponibile date la momentul inițial și pentru săptămâna 26, săptămâna 52 și săptămâna 72 este prea mic pentru a trage concluzii ferme cu privire la efectele pe termen lung ale tratamentului cu mipomersen asupra acumulării de lipide hepatice. În studiul pivot la pacienți cu HoFH (ISIS 301012-CS5), lipidele hepatice nu au fost măsurate în mod regulat după momentul inițial; totuși, conform solicitantului, au existat 11 pacienți din CS5 cărora li s-a evaluat conținutul de lipide hepatice la momentul inițial și după 12 luni sau mai mult de tratament cu mipomersen.

A existat o asociere între creșterile mai mari ale conținutului de lipide hepatice și procentajele mai ridicate ale reducerilor de apo B concordante cu mecanismul de acțiune al mipomersenului, sugerând o relație directă între nivelul efectului hipolipemiant al mipomersenului și gradul de steatoză, pe care CHMP îl consideră a fi un motiv de îngrijorare care nu este tratat încă în mod adecvat.

În conformitate cu literatura de specialitate (de exemplu, astfel cum este prezentată pe scurt în ghidul AWMF privind histopatologia steatozei hepatice non-alcoolice și alcoolice; Societatea Germană de Patologie, 2009), evoluția naturală a steatozei hepatice/steatozei hepatice non-alcoolice la pacienți individuali nu este predictibilă; se indică faptul că steatoza poate evolua la steatohepatită/ steatohepatită non-alcoolică în aproximativ 10-20% din cazuri, iar dintre acestea sub 5% în cele din

urmă dezvoltă ciroză. Întrucât biopsia ficatului nu s-a realizat în mod regulat în programul de studiu pentru mipomersen, nu este clar dacă un număr mic sau o parte semnificativă dintre pacienții cu steatoză indusă de mipomersen au avut, de asemenea, modificări inflamatorii și fibroze, adică ar fi putut dezvolta steatohepatită, care poate fi ireversibilă după sistarea tratamentului.

Astfel, CHMP a concluzionat că, în ceea ce privește hepatotoxicitatea mipomersenului, solicitantul nu a prezentat alte aspecte care ar putea conduce la concluzii diferite, în afara celor deja evaluate în cadrul procedurii inițiale. Tratamentul cu mipomersen poate duce la creșteri ale enzimelor hepatice și steatoză hepatică, iar aceasta poate induce steatohepatită. Există motive de îngrijorare, care se mențin în continuare, cu privire la faptul că aceasta ar putea evolua la fibroză hepatică și, în cele din urmă, în decurs de câțiva ani, la ciroză. Ținând cont de faptul că acumularea de lipide hepatice se corelează cu efectele acesteia asupra LDL, acest efect hepatic este posibil să apară practic la toți pacienții la care medicamentul exercită un efect semnificativ.

Întrebarea decisivă este cum pot fi identificați pacienții care prezintă risc specific de afectare a ficatului pe termen lung și dacă hepatotoxicitatea persistentă poate evolua la anumiți pacienți la care transaminazele și fracțiunea lipidică la nivel hepatic nu revin la valorile inițiale după întreruperea tratamentului și care prezintă astfel riscul de a dezvolta boală hepatică progresivă. Chiar dacă această afecțiune hepatică s-ar putea dezvolta după tratamentul de lungă durată și chiar dacă pacienții ar fi putut să prezinte beneficii cardiovasculare, pe lângă acestea ar putea să apară hepatotoxicitatea ca rezultat al creșterilor enzimelor hepatice doar în urma tratamentului de scurtă durată, chiar dacă pacienții întrerup tratamentul prematur. Acești pacienți nu ar fi prezentat niciun beneficiu cardiovascular. Mipomersen este un medicament destinat administrării pe parcursul întregii vieți; prin urmare, înainte ca autorizația de introducere pe piață să poată fi acordată, sunt esențiale date suplimentare pe termen lung privind siguranța hepatică la pacienții cu HoFH. CHMP a concluzionat că, în acest stadiu, solicitantul nu a prezentat aceste date.

Poziția CHMP privind motivul 2:

Riscul cardiovascular analizat retrospectiv

Studiile pivot cu mipomersen nu au fost nici planificate prospectiv, nici atribuite efectelor privind siguranța cardiovasculară; prin urmare, din datele prezentate, pot fi trase numai concluzii limitate. Acest fapt este privit de CHMP ca o deficiență majoră și a fost criticat, de asemenea, de către Grupul consultativ de experți.

Ghidul adoptat privind investigarea clinică a medicamentelor în tratamentul tulburărilor lipidice (*Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders*, CPMP/EWP/3020/03/2004) menționează în această situație că baza de date privind siguranța trebuie să fie suficient de mare pentru a elimina în mod rezonabil orice suspiciune privind un efect negativ al noului medicament asupra mortalității și faptul că această cerință capătă o importanță specială în cazul medicamentelor care aparțin unei noi clase terapeutice. În plus, ghidul menționează și faptul că „un nou medicament lipidomodulator este acceptat pentru autorizare numai dacă nu există nicio ipoteză cu privire la un efect negativ asupra morbidității și mortalității. În caz contrar, sunt obligatorii studiile suplimentare pentru a clarifica efectul medicamentului asupra acestor parametri”. Aspectul planificării prospective pentru efectele asupra siguranței cardiovasculare este abordat

în mod specific în recentul Proiect de ghid privind investigarea clinică a medicamentelor în tratamentul tulburărilor lipidice (*Draft Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders*, EMA/CHMP/718840/2012).

CHMP a admis că, la o populație redusă cum este cea a pacienților cu HoFH, colectarea unei baze de date mari nu este posibilă; cu toate acestea, persistă importanța monitorizării datelor privind siguranța cardiovasculară, astfel cum este subliniată în acest ghid. Prin urmare, lipsa atribuirii predefinite a evenimentelor cardiovasculare reprezintă în mod clar o deficiență și, dacă se constată o diferență în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare observate, aceasta poate ridica un motiv de îngrijorare în pofida unei baze de date de dimensiuni reduse.

Dezechilibrul numeric privind evenimentele cardiovasculare

În pofida faptului că analizele evenimentelor cardiovasculare s-au efectuat *post hoc*, dezechilibrul observat în studiile pivot este îngrijorător. Pe de altă parte, dată fiind absența evenimentelor la pacienții cu risc cardiovascular foarte ridicat din grupurile placebo ale studiilor pivot de fază 3 combinate, dimensiunea relativ mică a eșantionului și durata redusă a studiului, această constatare ar putea fi atribuită, de asemenea, hazardului. Aceasta se bazează pe considerentul că, la o populație cu risc foarte ridicat, o mare parte a evenimentelor ar putea fi de așteptat și în grupul placebo. Într-adevăr, a fost descrisă o incidență anuală a evenimentelor de 6% pentru un criteriu final compus de infarct miocardic non-letal și deces din cauză cardiacă la o populație comparabilă (*Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group*, 1995, *Lancet*). O incidență a evenimentelor similară sau chiar mai mare ar putea fi așteptată pentru EACM [inclusiv infarct miocardic acut, accident vascular cerebral (AVC), angină instabilă, intervenție coronariană percutanată (ICP) și by-pass coronarian (CABG)] la o populație de pacienți cum este cea înrolată în studiile pivot de fază 3 (pacienți cu HoFH și HeFH severă). În plus, la populația din studiu în brațul placebo al fazelor 2 și 3 cumulate, care a inclus pacienți cu risc cardiovascular ceva mai redus (comparativ cu riscul cardiovascular foarte ridicat la pacienții cu HoFH), s-a constatat un număr mare de EACM, indicând probabil din nou faptul că lipsa EACM din brațele placebo ale studiilor pivot, în general de dimensiuni reduse, ar putea fi o constatare datorată hazardului. Cu toate acestea, relevanța comparației directe cu mipomersenul în cadrul celor două studii nu trebuie neglijată.

Efectul potențial al reducerii LDL

Solicitantul argumentează că gradul de reducere a LDL observat în tratamentul cu mipomersen ar trebui să aibă drept consecință o reducere potențială mai mare de 50% a riscului de boală coronariană, pe baza metaanalizei datelor obținute din numeroase studii (Baigent, 2010, *Lancet*). CHMP a considerat că această ipoteză ar presupune că beneficiile tratamentului cu mipomersen la pacienții cu HoFH depășesc un efect negativ necunoscut al acestei substanțe noi. Totuși, deși s-a acceptat că reducerea LDL este un factor de prognostic al reducerii pe termen lung a riscului cardiovascular, amploarea sugerată a reducerii cu 50% a riscului de boală coronariană este speculativă. Nu poate fi luat drept sigur faptul că extrapolarea propusă se aplică, adică dacă reducerea LDL observată la pacienții HoFH, pornind de la niveluri ale LDL situate în zona superioară a intervalului, se va transpune în reduceri ale riscului cardiovascular la fel de mari cum sunt cele revendicate pentru populațiile hiperlipidemice extinse, având stări de sănătate diferite, tratate cu statină.

Această opinie a fost susținută, de asemenea, de experți care au considerat extrapolarea ca fiind doar ipotetică.

În plus, trebuie să se țină întotdeauna cont de faptul că estimările rezultă de la un grup mic de pacienți cu HoFH și, chiar dacă efectul tratamentului asupra reducerii LDL este demonstrat, amploarea acestei estimări este în continuare expusă la o anumită variabilitate. În final, reducerea LDL este doar unul dintre mecanismele care afectează riscul cardiovascular și, astfel cum s-a discutat mai sus, nu trebuie să fie prezent niciun efect negativ care ar putea neutraliza aceste ameliorări.

Pentru a concluziona asupra motivului 2, dezbateră prezentată de solicitant pentru reexaminarea Kynamro nu furnizează o perspectivă nouă față de evaluarea anterioară a CHMP privind tratamentul cu mipomersen și riscul cardiovascular. Studiile clinice nu au fost planificate prospectiv, nici atribuite efectelor privind siguranța cardiovasculară, astfel că din datele prezentate pot fi trase numai concluzii limitate. Chiar dacă se menține o incertitudine considerabilă, în general analizele sugerează un efect nefavorabil al tratamentului cu mipomersen asupra mai multor factori de risc cardiovascular. De asemenea, CHMP a reținut că experții nu au primit asigurări cu privire la faptul că mipomersen nu este asociat în mod definitiv afectării renale și cardiovasculare și a concluzionat că o reducere >50% a riscului de boală coronariană în decurs de 5 ani, astfel cum a preconizat solicitantul pentru tratamentul cu mipomersen, este pur ipotetică. În plus, deși riscurile relevante (în afară de utilizarea fără respectarea indicațiilor) sunt identificate în PMR, PRAC consideră că acesta este insuficient pentru identificarea în mod adecvat a riscului cardiovascular. Nu a fost demonstrat un efect negativ al mipomersenului asupra riscului cardiovascular, dar acesta nu poate fi exclus întrucât datele sunt prea limitate.

Poziția CHMP privind motivul 3

Concentrându-se asupra populației țintă cu HoFH, CHMP a reținut că rata de întrerupere a tratamentului pentru pacienții cu HoFH care se înrolaseră în studiul pilot CS5, dublu orb, cu durata de 6 luni, și care consimțiseră să participe în continuare în studiul de extensie deschis CS6 (timp de unul sau doi ani, inclusiv perioada aferentă CS5), a fost de aproximativ 60% (23/38) în primii doi ani. Rata de întrerupere a tratamentului a fost similară la pacienții cu HoFH și la nivelul întregii populații din studiul deschis CS6 (56%). În decurs de (maximum) 2 ani de tratament, aproximativ 50% (18/38) dintre pacienții cu HoFH au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse, în special din cauza reacțiilor la locul injectării, simptomelor asemănătoare gripei și creșterilor enzimelor hepatice.

Rata de întrerupere a tratamentului – chiar dacă „similară cu cea observată la tratamentul cu statină și la alte tratamente hipolipemiante, precum și cu cea observată la alte tratamente injectabile administrate subcutanat evaluate în cadrul studiilor de lungă durată similare”, conform declarațiilor solicitantului – trebuie considerată în contextul motivelor de îngrijorare privind siguranța identificate și al populației limitate studiate.

Referitor la programul de sprijin pentru pacienți asociat cu Kynamro, CHMP a considerat că utilitatea, oportunitatea și aplicabilitatea acestuia în diferite țări din UE sunt dificil de anticipat.

Referitor la motivul 3, CHMP a concluzionat că rata mare de întrerupere a

tratamentului nu este considerată *per se* ca fiind un motiv suficient pentru refuza aprobarea unei opțiuni de tratament eficace la o populație cu un risc cardiovascular foarte ridicat, însă tolerabilitatea scăzută la nivelul populației, care a avut ca rezultat o aderare redusă la tratament, va avea un impact negativ asupra utilității unui tratament destinat utilizării de lungă durată/pe parcursul întregii vieți. Pentru pacienții individuali, scenariul cel mai pesimist ar putea fi ca aceștia să nu obțină beneficiul potențial din tratamentul cu mipomersen din punct de vedere al reducerii morbidității/mortalității de cauză cardiovasculară, deoarece nu pot tolera tratamentul de lungă durată, dar ar putea fi afectați de boala hepatică progresivă care rezultă din steatohepatita indusă de mipomersen. În plus, CHMP a analizat rezultatele reuniunii grupului de experți și a observat că experții au fost de acord cu privire la faptul că tolerabilitatea tratamentului cu mipomersen a fost scăzută. Totuși, experții au considerat că este posibil ca un program de prescriere restrictivă, în centre speciale, capabile să furnizeze asistență individuală pentru fiecare pacient în parte, ar putea fi util.

În cadrul dezbaterilor, CHMP a analizat posibilitatea acordării unei autorizații de introducere pe piață în condiții excepționale pentru Kynamro pentru indicația limitată revendicată, astfel cum a fost prezentată de către solicitant în cursul explicațiilor orale. CHMP a concluzionat că acest tip de autorizație de introducere pe piață nu ar putea fi recomandat în cazul de față, deoarece acesta nu satisface cerințele de la articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în special fiindcă solicitantul ar putea furniza date exhaustive privind eficacitatea și siguranța în condiții normale de utilizare a Kynamro.

De asemenea, CHMP a analizat posibilitatea acordării unei autorizații de introducere pe piață condiționate pentru indicația limitată revendicată. Nici aceasta nu a fost considerată aplicabilă, chiar dacă ar fi fost posibilă în conformitate cu articolul 2 din Regulamentul (CE) nr. 507/2006 al Comisiei, întrucât cerințele, astfel cum sunt definite la articolul 4 din regulamentul menționat, nu erau îndeplinite, în special demonstrarea de către solicitant a unui raport beneficiu/risc pozitiv pentru medicament și a probabilității de a furniza date clinice exhaustive prin obligații speciale. Prin urmare, o astfel de autorizație de introducere pe piață condiționată nu ar putea fi recomandată.

În general, pe baza evaluării motivelor detaliate de reexaminare furnizate de solicitant, inclusiv a propunerilor revizuite de management al riscului pentru monitorizarea lipidelor hepatice și toxicității hepatice și a indicației limitate revizuite, astfel cum a fost revendicată de către solicitant, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu/risc pentru Kynamro se menține nefavorabil.

Motivele refuzului

Întrucât

Raportul beneficiu/risc pe termen lung pentru mipomersen rămâne nedefinit, chiar dacă indicația este limitată la pacienții cu HoFH. Deși majoritatea riscurilor relevante sunt identificate în cadrul PMR, sistemul de management al riscului este considerat inadecvat, iar măsurile propuse de reducere la minim a riscurilor prezintă deficiențe într-o serie de domenii importante. Studiile propuse sunt definite în mod nesatisfăcător și este discutabil faptul că acestea pot soluționa motivele de îngrijorare de interes deosebit, cum sunt evenimentele cardiovasculare/toxicitatea hepatică.

1. Se mențin incertitudini cu privire la efectele mipomersenului asupra rezultatului cardiovascular pe termen lung. În special, reprezintă motive de îngrijorare dezechilibrul numeric în totalitatea evenimentelor cardiovasculare, EACM și spitalizărilor din cauze cardiovasculare. Potențialele efecte negative, în special efectele inflamatorii, toxicitatea imunologică și renală (astfel cum a indicat proteinuria), asupra altor factori de risc cardiovascular pot neutraliza potențialul efect benefic asupra evoluției cardiovasculare datorat reducerii nivelurilor de LDL-C.
2. Nu a fost furnizată nicio dovadă concludentă în susținerea ipotezei că steatoza hepatică indusă de mipomersen, care este asociată cu mecanismul de acțiune al acestuia, are o evoluție benignă. Se menține motivul de îngrijorare cu privire la evoluția potențială a steatozei la steatohepatită și fibroză, pentru care monitorizarea pacienților cu risc de dezvoltare a modificărilor inflamatorii și fibrotice include biopsie hepatică repetată. În plus, există un risc potențial de ireversibilitate a afectării hepatice chiar dacă tratamentul cu mipomersen este sistat.
3. Rata generală crescută de întrerupere a tratamentului cu mipomersen după 2-3 ani, chiar și la numărul redus de pacienți cu HoFH, rămâne un motiv de îngrijorare, limitând astfel foarte mult numărul de pacienți care pot obține un potențial beneficiu de la efectul hipolipemiant. Dat fiind faptul că întreruperea tratamentului se datorează în principal intoleranței, este puțin probabil ca ratele de menținere în tratament să poată fi îmbunătățite în practica clinică.

CHMP consideră că siguranța și eficacitatea medicamentului menționat anterior nu sunt demonstrate în mod adecvat sau suficient.

Prin urmare, în conformitate cu articolul 12 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, CHMP a recomandat refuzul acordării autorizației de introducere pe piață pentru Kynamro.