

## **Príloha**

**Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia predložené Európskou agentúrou  
pre lieky**

## Vedecké závery a odôvodnenie zamietnutia predložené Európskou agentúrou pre lieky

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Kynamro

- Otázky kvality

Kvalita tohto lieku sa považuje za prijateľnú. Fyzikálno-chemické a biologické aspekty týkajúce sa jednotných klinických vlastností lieku sa preskúmali a sú kontrolované uspokojujúcim spôsobom. V čase vydania stanoviska nezostali žiadne nevyriešené otázky v súvislosti s kvalitou účinnej látky alebo lieku.

- Otázky účinnosti

Liečba mipomersenom vedie k štatisticky významnému poklesu hladiny LDL-C v primárnom časovom bode účinnosti (PET) o 24,7 % a 35,9 % v porovnaní s hodnotou na začiatku liečby u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HoFH), resp. závažnou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH) liečených navyše statínmi. To zodpovedá zníženiu o 21 % a 48 % pri liečbe mipomersenom s korekciou pomocou placeba (pre HoFH, resp. HeFH). V absolútnych hodnotách to zodpovedá zníženiu hladiny LDL-C pri liečbe mipomersenom s korekciou placebom o –100 a –114 mg/dl v bode PET oproti hodnote na začiatku liečby, čo možno považovať za klinicky významné. U približne 70 % pacientov v skupine s mipomersenom došlo v hlavných skúšaniach k poklesu hladiny LDL-C medzi začiatkom liečby a bodom PET aspoň o 15 % v porovnaní s približne 20 % pacientov v skupinách s placebom. Štatisticky významné percentuálne zníženie pri liečbe mipomersenom v porovnaní s placebom sa pozorovalo aj pre hladiny apo B, TC a iného cholesterolu ako HDL-C medzi začiatkom liečby a bodom PET. Podľa údajov z hlavných štúdií a štúdie OLE CS6 však môže byť miera predčasného ukončenia liečby až 50 % – 70 % po dvoch rokoch, pričom hlavnou príčinou je netolerancia liečby mipomersenom. Významne sa tým znižuje podiel pacientov, ktorí môžu mať úžitok z dlhodobého účinku lieku na zníženie hladiny lipidov, čo sa považuje za závažný nedostatok. V prípade HoFH bola miera pokračovania v liečbe len 8 % po 3 rokoch, pričom 63 % prípadov predčasného ukončenia bolo v dôsledku nežiaducich udalostí.

Stále sú neisté účinky mipomersenu na dlhodobé kardiovaskulárne výsledky. Potenciálne negatívne účinky na kardiovaskulárne rizikové faktory môžu pôsobiť proti potenciálnemu priaznivému účinku na kardiovaskulárne (KV) výsledky v dôsledku zníženia hladiny LDL-C.

- Otázky bezpečnosti

Databáza údajov o bezpečnosti mipomersenu z uskutočneného klinického programu je obmedzená vzhľadom na pôvodnú cieľovú populáciu, ktorá má zahŕňať pacientov s HeFH, hoci aj táto populácia je obmedzená len na závažné prípady. V prípade oboch skupín pacientov to spôsobuje závažné bezpečnostné obavy. Tento liek je učený na ochranu pacientov s vysokým KV rizikom, ale údaje o významných nežiaducich srdcových udalostiach (MACE) počas štúdií fázy 3 spôsobujú bezpečnostné obavy. Mipomersen významným spôsobom znižuje hladinu LDL, ale pri dlhodobom užívaní môže vyvolávať ďalšie zmeny v KV rizikových faktoroch, ktoré môžu pôsobiť proti tomuto účinku.

Mipomersen má nežiaduce účinky na pečeň a nemožno vylúčiť ani iné mechanizmy poškodenia pečene okrem hromadenia tuku. Čo je dôležité, s účinkom na hladinu cholesterolu pravdepodobne koreluje steatóza, čím vznikajú ďalšie pochybnosti o dlhodobej udržateľnosti tejto liečby najmä u pacientov s výraznejším priaznivým účinkom na lipidový profil. Nie je známa prahová hodnota, pri ktorej steatóza pečene alebo frakcia pečeňového tuku vedú k zápalu a postupujúcej chorobe pečene, čo sťažuje monitorovanie nástupu nežiaducich udalostí súvisiacich s pečeňou.

Ďalšie bezpečnostné obavy spôsobuje číselne vyšší počet nádorov a karcinómov. Nie je dokázaný vzťah medzi liečbou mipomersenom a výskytom nádorov, a to najmä z dôvodu nízkeho výskytu, chýbajúceho systematického hodnotenia počas štúdií a nedostatku času po začiatku liečby mipomersenom, ale neistota v súvislosti s klinickým významom týchto zistení pretrváva. Mipomersen je spojený aj s vyšším výskytom symptómov podobných chrípke, účinkom na zápalové markery a znížením hladiny zložky C3 komplementu. Mipomersen môže byť imunogénny, pričom u 65 % pacientov užívajúcich liek sa zistili protilátky. U pacientov s tvorbou protilátok bola navyše výraznejšia aktivácia komplementu. Dôsledky týchto zistení sú však nejasné.

Dňa 13. decembra 2012 preto výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika mipomersenu je negatívny.

Na základe vedeckých záverov výboru CHMP prijatých 13. decembra 2012, teda že liek Kynamro nemožno schváliť na liečbu nasledujúceho ochorenia:

*Liek Kynamro je inhibítor syntézy apolipoproteínu B (apo B) indikovaný ako prídavný liek k maximálne tolerovaným liekom na zníženie hladiny lipidov a k diéte určený na zníženie cholesterolu prenášaného lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C) u dospelých pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HoFH).*

Na základe nasledujúceho odôvodnenia zamietnutia povolenia na uvedenie lieku na trh:

dlhodobý pomer prínosu a rizika mipomersenu zostáva nestanovený, aj keď sa indikácia obmedzí na pacientov s HoFH.

- Odôvodnenie výboru CHMP č. 1: dlhodobé dôsledky steatózy pečene vyvolanej mipomersenom vyvolávajú závažné obavy, pričom je náročné monitorovať ich v klinickej praxi pomocou neinvazívnych testov.
- Odôvodnenie výboru CHMP č. 2: stále sú neisté účinky mipomersenu na dlhodobé kardiovaskulárne výsledky. Obavy spôsobuje predovšetkým číselná nerovnováha v celkovom výskyte KV udalostí, MACE a počte KV hospitalizácií. Potenciálne negatívne účinky, najmä zápalové účinky, imunologická reaktivita, zvýšenie krvného tlaku a renálna toxicita (na základe proteinúrie), na ďalšie kardiovaskulárne rizikové faktory môžu pôsobiť proti priaznivému účinku na KV výsledky v dôsledku zníženia hladiny LDL-C.
- Odôvodnenie výboru CHMP č. 3: veľké obavy naďalej spôsobuje vysoká celková miera predčasného ukončenia liečby pri liečbe mipomersenom po 2 – 3 rokoch, a to aj v obmedzenej populácii s HoFH, čo výrazne obmedzuje počet pacientov, pre ktorých môže účinok zníženia hladiny lipidov predstavovať potenciálny prínos. Vzhľadom na to, že predčasné ukončenia sú hlavne dôsledkom netolerancie, je

nepravdepodobné, že v bežnej praxi by bolo možné zlepšiť mieru pokračovania v liečbe v prípade menej selektovanej populácie.

Dňa 31. januára 2013 žiadateľ predložil podrobné odôvodnenie žiadosti o opätovné preskúmanie stanoviska výboru CHMP, v ktorom sa odporúčalo zamietnuť udelenie povolenia na uvedenie lieku na trh.

#### *Súhrn odôvodnenia opätovného preskúmania zo strany žiadateľa:*

Žiadateľ požiadal o opätovné preskúmanie stanoviska výboru CHMP v súvislosti mipomersenom s cieľom prehodnotiť pomer prínosu a rizika v populácii s veľmi zriedkavou homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HoFH) (odhadovaná veľkosť v Európskej únii: 500 pacientov) s vysokou neuspokojenou potrebou liečby. Žiadateľ reagoval na výhrady výboru CHMP týkajúce sa pečenej a kardiovaskulárnej bezpečnosti, tolerancie, miery pokračovania pacientov v liečbe a plánov riadenia po schválení v súvislosti s pomerom prínosu a rizika v populácii s HoFH, ktorý žiadateľ považuje za pozitívny.

Indikácia, ktorá bola pôvodne navrhovaná v žiadosti o povolenie na uvedenie na trh pre mipomersen, zahŕňala HoFH i závažnú HeFH. V nadväznosti na diskusie na stretnutí Vedeckej poradnej skupiny (SAG) v septembri 2012 žiadateľ obmedzil indikáciu len na pacientov s HoFH, u ktorých je celoživotné vystavenie mimoriadne vysokej hladine cholesterolu prenášaného lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C) zodpovedné za morbiditu kardiovaskulárneho systému (KVS) a mortalitu KVS v skorom veku. Predpokladá sa, že prínos zníženia hladiny LDL-C vyvolaný mipomersenom v tejto populácii, ktorej hrozí veľké riziko predčasnej smrti, je veľký (potenciálne zníženie rizika koronárnej choroby srdca o viac než 50 % podľa metaanalýzy viacerých klinických skúšaní), čo je v rozpore so známymi a hypotetickými rizikami liečby mipomersenom.

Žiadateľ sa zaoberal nasledujúcimi otázkami:

- štatisticky významné priemerné zníženie hladiny LDL-C o približne 25 % (absolútna zmena  $-2,92$  mmol/l) u pacientov s HoFH, ktorí už dostávajú maximálne tolerované lieky na zníženie hladiny lipidov, je mimoriadne dôležité pre túto malú skupinu pacientov s vysokou neuspokojenou potrebou liečby;
- účinky mipomersenu na pečeň (vrátane zvýšenia hladiny pečenej transamináz a pečenej tuky) sa s pokračujúcou liečbou u väčšiny pacientov znižujú alebo stabilizujú, pričom keď pacienti prerušia liečbu mipomersenom, vrátia sa na hodnoty na začiatku liečby. Žiadateľ predstavil komplexný prístup k riadeniu rizík súvisiacich s účinkami na pečeň vrátane monitorovania pečenej transamináz, zobrazovacích vyšetrení pečene na účely hodnotenia pečenej tuky a pozorovania klinických príznakov/symptómov možného poškodenia pečene;
- vzhľadom na nízky počet testovaných pacientov, 6-mesačnú dobu liečby v štúdiách kontrolovaných placebom a 6-mesačnú dobu následných kontrol nie je v súčasnosti možné dospieť ku konečným záverom v súvislosti s nežiaducimi účinkami na KVS, ktoré sa zistili v klinických štúdiách, ale výsledky doterajších analýz nepodporujú tvrdenie o rozdieli v miere MACE medzi liečebnými skupinami. Ďalšie údaje sa budú získavať v prebiehajúcich a navrhovaných štúdiách;
- miera predčasného ukončenia liečby mipomersenom (zohľadňujúca dĺžku liečby, s ktorou súhlasil pacient) je podobná ako miera pozorovaná pri liečbe

statínmi a inými liekmi na zníženie hladiny lipidov, ako aj inými schválenými liekmi podávanými injekčne pod kožu skúmanými v podobných dlhodobých štúdiách. V dôsledku chýbajúcej kontroly placebom v dlhobnej rozšírenej štúdii však nie je možné vyhodnotiť skutočnú mieru dodržiavania liečby v tejto štúdii. Žiadateľ navrhol program na podporu pacientov (široký program na podporu dodržiavania liečby), ktorý má pomôcť vyriešiť tento problém. Niektorí pacienti síce môžu prerušiť liečbu, ale očakáva sa, že pre pacientov, ktorí vydržia dlhodobo, bude výrazné zníženie hladiny LDL-C prínosom.

Žiadateľ predložil aktualizovaný navrhovaný súhrn charakteristických vlastností lieku a plán v oblasti riadenia rizík (RMP), ako aj štúdiu bezpečnosti po uvedení lieku na trh (PASS), a domnieva sa, že mipomersen by predstavoval dôležitú liečebnú možnosť na uspokojenie významnej neuspokojenej potreby liečby pacientov s HoFH.

#### *Výbor CHMP posúdil nasledujúce skutočnosti:*

Výbor CHMP preskúmal všetky podrobné odôvodnenia opätovného preskúmania a argumenty predložené žiadateľom a zbral do úvahy názory výboru PRAC (stretnutie výboru PRAC 4. – 7. februára 2013) a poradnej skupiny odborníkov, ktorá sa stretla 12. marca 2013.

#### *Stanovisko výboru CHMP k odôvodneniu č. 1*

V programe klinického vývoja bolo u pacientov, ktorí dostávali liečbu mipomersenom, často pozorované zvýšenie hladiny pečeňových transamináz (ALT, AST) a pečeňového tuku.

#### *Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov*

V súvislosti so zvýšením hladiny ALT a AST je k dispozícii súhrn výsledkov zo spoločne analyzovaných štúdií fázy 3 (mipomersen n = 261, placebo n = 129 vrátane pacientov s HoFH a HeFH). V spoločne analyzovaných štúdiách fázy 3 došlo u tridsiatich šiestich (13,8 %) pacientov liečených mipomersenom k zvýšeniu hladiny ALT a AST, ktoré spĺňalo protokolom definované pravidlá monitorovania a bezpečnosti pre chémiu pečene. U 14 (5,4 %) z týchto pacientov sa podávanie mipomersenu zastavilo (pravidlá zastavenia boli  $\geq 8 \times$  ULN pre AST/ALT pri jednej príležitosti,  $\geq 5 \times$  ULN pre AST/ALT počas 7 dní alebo  $\geq 3 \times$  ULN pre AST/ALT a zvýšená hladina bilirubínu). Spomedzi 22 pacientov v skupine s mipomersenom s hladinou ALT  $\geq 3 \times$  ULN sa u 19 vyskytol pokles hladiny ALT pod úroveň  $3 \times$  ULN v priebehu pokračujúcej liečby. V otvorenej rozšírenej štúdii došlo u pacientov k zvýšeniu hladiny ALT (18 %), zvýšeniu hladiny AST (16 %), zvýšeniu hladiny pečeňových enzýmov (3 %), abnormálnym výsledkom testov funkcie pečene (2 %) a zvýšeniu hladiny transamináz (0,7 %). U dvadsiatich dvoch pacientov (15,6 %) došlo k zvýšeniu hladiny ALT a AST, ktoré spĺňalo protokolom definované pravidlá monitorovania a bezpečnosti pre chémiu pečene, pričom u 8 (5,7 %) z týchto pacientov sa podávanie mipomersenu zastavilo.

Žiadateľ tvrdí, že u väčšiny pacientov sa hladiny ALT a AST stabilizovali alebo klesli, a to aj pri pokračujúcej liečbe, prípadne sa po prerušení liečby mipomersenom vrátili (takmer) na hodnoty na začiatku liečby. Nemusí to platiť pre všetkých pacientov a u pacientov s pretrvávajúcim zvýšením hladiny ALT alebo AST zostáva riziko z hľadiska poškodenia pečene naďalej nejasné. Z dostupných údajov takisto nie je jasné, či hladiny ALT alebo AST pacientov dosiahli maximálny účinok (plató). Vo všetkých štúdiách fázy 3 boli pacienti vylúčení z dôvodu tzv. závažnej choroby

pečene. V prípade hlavnej štúdie u pacientov s HoFH (ISIS 301012-CS5) boli vylúčení aj pacienti so zdokumentovanou históriou choroby pečene, cirhózy pečene alebo steatózy pečene. Prijali sa aj kritériá vylúčenia na zaistenie adekvátnej funkcie pečene na základe laboratórnych hodnôt (ALT, ALT > 1,5 x ULN).

### *Steatóza*

Výbor CHMP konštatoval, že v dvoch štúdiách fázy 3 (ISIS 301012-CS7 a ISIS 301012-CS12) sa frakcia pečeňového tuku hodnotila vyšetrením magnetickou rezonanciou (MRI) na začiatku liečby a v 28. týždni (alebo pri predčasnom ukončení):

- pozoroval sa nárast mediánu frakcie pečeňového tuku o 9,6 % u pacientov liečených mipomersenom oproti 0,02 % u pacientov liečených placebom,
- u 61,8 % (63/102) pacientov liečených mipomersenom s dvoma vyšetreniami MRI došlo k nárastu pečeňového tuku oproti hodnote na začiatku liečby o  $\geq 5$  %.

V štúdií OLE je počet pacientov s dostupnými údajmi na začiatku liečby a v 26., 52. a 72. týždni príliš malý na vyvodenie jednoznačných záverov v súvislosti s dlhodobými účinkami hromadenia pečeňového tuku pri liečbe mipomersenom. V hlavnej štúdií u pacientov s HoFH (ISIS 301012-CS5) sa pri prehliadkach po začiatku liečby pečeňový tuk bežne nemeral, ale podľa žiadateľa bolo v štúdií CS5 11 pacientov, u ktorých sa hodnotil obsah tuku v pečeni na začiatku štúdie a po 12 mesiacoch liečby mipomersenom alebo neskôr.

Zistila sa súvislosť medzi výraznejším zvýšením obsahu tuku v pečeni a výraznejším percentuálnym znížením hladiny apo B, čo je v súlade s mechanizmom pôsobenia mipomersenu. Nasvedčuje to priamemu vzťahu medzi úrovňou účinku mipomersenu na znižovanie hladiny lipidov a úrovňou steatózy, čo výbor CHMP považuje za riziko, ktoré stále nebolo dostatočne vyriešené.

Podľa literatúry (napríklad podľa súhrnu v usmernení organizácie AWMF o histopatológii nealkoholovej a alkoholovej tukovej choroby pečene, Nemecká spoločnosť pre patológiu, 2009) nie je prirodzený priebeh steatózy pečene/nealkoholovej tukovej choroby pečene (NAFLD) u jednotlivých pacientov predpovedateľný. Uvádza sa, že steatóza sa môže rozvinúť na steatohepatitídu (NASH) v približne 10 – 20 % prípadov, z ktorých u menej než 5 % sa nakoniec rozvinie cirhóza. Keďže v rámci programu štúdií s mipomersenom sa pravidelne neuskutočňovala biopsia pečene, nie je jasné, či k zápalovým zmenám a fibróze došlo u malého alebo významného podielu pacientov so steatózou vyvolanou mipomersenom, teda či sa u nich mohla rozvinúť steatohepatitída, ktorá po zastavení liečby nemusí byť reverzibilná.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pokiaľ ide o hepatotoxicitu mipomersenu, žiadateľ neprezentoval žiadne iné aspekty ako tie, ktoré sa už posudzovali v rámci pôvodného konania, ktoré by mohli viesť k odlišným záverom. Liečba mipomersenom môže spôsobovať zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov a steatózu pečene, čo môže vyvolať steatohepatitídu. Stále pretrvávajú obavy, že v priebehu niekoľkých rokov by to mohlo viesť až k pečeňovej fibróze a nakoniec k cirhóze. Vzhľadom na to, že hromadenie pečeňového tuku koreluje s účinkom lieku na LDL, tento účinok na pečeň sa pravdepodobne vyskytne v podstate u všetkých pacientov, u ktorých má liek významný účinok.

Zásadnou otázkou je, ako identifikovať pacientov, ktorým hrozí osobitné riziko dlhodobého poškodenia pečene, a či sa u niektorých pacientov, u ktorých sa hladina transamináz a zvýšená frakcia pečeňového tuku nevrátia po prerušení liečby mipomersenom na hodnoty na začiatku liečby a ktorým teda hrozí riziko rozvoja postupujúcej choroby pečene, môže rozvinúť trvalá hepatotoxicita. Hoci sa toto ochorenie pečene môže rozvinúť až po dlhodobej liečbe, keď sa už u pacientov mohol prejaviť prínos pre KVS, hepatotoxicita sa môže rozvinúť aj následkom zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov i po krátkodobej liečbe, a to aj v prípade skorého prerušenia liečby. U týchto pacientov by sa neprejavil žiadny prínos pre KVS. Mipomersen je liek určený na celoživotné užívanie, takže pred udelením povolenia na jeho uvedenie na trh je rozhodujúce získať ďalšie dlhodobé údaje o pečeňovej bezpečnosti u pacientov s HoFH. Výbor CHMP dospel k záveru, že v súčasnosti žiadateľ takéto údaje nepredložil.

#### *Stanovisko výboru CHMP k odôvodneniu č. 2*

##### *Retrospektívne analyzované kardiovaskulárne riziko*

Hlavné štúdie s mipomersenom neboli prospektívne plánované ani vyhodnocované z hľadiska bezpečnosti KVS, takže z predložených údajov možno vyvodiť len obmedzené závery. To považuje výbor CHMP za zásadný nedostatok a túto skutočnosť kritizovala aj poradná skupina odborníkov.

V prijatom usmernení o klinickom skúmaní liekov pri liečbe lipidových porúch (CPMP/EWP/3020/03/2004) sa v tejto súvislosti uvádza, že databáza údajov o bezpečnosti by mala byť dostatočne rozsiahla na to, aby bolo možné adekvátne vylúčiť akékoľvek podozrenie o škodlivom účinku nového lieku na mortalitu, pričom táto požiadavka nadobúda osobitný význam v prípade liekov patriacich do novej terapeutickkej skupiny. V usmernení sa ďalej píše, že „nová látka upravujúca hladinu lipidov je prijateľná na schválenie len vtedy, keď neexistujú žiadne indície o škodlivom účinku na morbiditu a mortalitu. V opačnom prípade sú nutné ďalšie štúdie na objasnenie účinku lieku na tieto parametre“. Otázka prospektívneho plánovania hodnotenia bezpečnosti KVS sa ešte konkrétnejšie rieši v najnovšom návrhu usmernenia o klinickom skúmaní liekov pri liečbe lipidových porúch (EMA/CHMP/718840/2012).

Výbor CHMP uznal, že v prípade malej populácie, ako je to u pacientov s HoFH, nie je pravdepodobné, že sa podarí vytvoriť rozsiahlu databázu, stále však platí význam monitorovania údajov o bezpečnosti KVS zdôraznený v tomto usmernení. Chýbajúce vopred definované vyhodnocovanie udalostí KVS je preto jednoznačným nedostatkom a v prípade, že sa zistí výrazný rozdiel vo výskyte udalostí KVS, môže to vyvolávať obavy i napriek malej databáze.

##### *Číselná nerovnováha vo výskyte udalostí KVS*

Napriek tomu, že analýzy udalostí KVS sa uskutočnili *post hoc*, zistená nerovnováha v hlavných skúšaníach je znepokojujúca. Na druhej strane, vzhľadom na neprítomnosť udalostí v ramenách s placebom v kombinovaných hlavných štúdiách fázy 3 u pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, pomerne malú veľkosť vzorky a krátke trvanie štúdie možno toto zistenie prisúdiť aj náhode. Vychádza to z predpokladu, že v populácii s vysokým rizikom možno vyšší podiel udalostí očakávať aj v skupine s placebom. V porovnateľnej populácii (skupina škandinávskej štúdie prežívania pri liečbe simvastatínom, 1995, Lancet) bola pre

zložený koncový bod nesmrteľného infarktu myokardu a srdcovej smrti zistená ročná miera výskytu udalostí 6 %. Podobnú či dokonca vyššiu mieru výskytu udalostí možno očakávať aj pre MACE (vrátane akútneho infarktu myokardu, mŕtvice alebo mozgovocievnej príhody, nestabilnej angíny, perkutánnej koronárnej intervencie a koronárneho arteriálneho bypassu) v populácii pacientov, ako je tá, ktorá bola zaradená do hlavných štúdií fázy 3 (pacienti s HoFH a závažnou HeFH). V populácii ramena s placebom spoločne analyzovaných skúšaní fázy 2 a 3, ktorá obsahovala aj pacientov s o niečo nižším rizikom KVS (v porovnaní s veľmi vysokým KV rizikom u pacientov s HoFH), sa zistil vyšší počet MACE, čo môže opäť potenciálne naznačovať, že neprítomnosť MACE v ramene s placebom hlavných štúdií s celkovo malou populáciou môže byť náhodným zistením. V každom prípade však nemožno prehliadať význam priameho porovnania s mipomersenom v týchto dvoch skúšaniach.

#### *Potenciálny účinok zníženia hladiny LDL*

Žiadateľ tvrdí, že úroveň zníženia hladiny LDL pozorovaná pri liečbe mipomersenom by mala podľa očakávania viesť k potenciálnemu zníženiu rizika koronárnej choroby srdca o viac než 50 %, pričom vychádza z metaanalýzy údajov z viacerých štúdií (Baigent, 2010, Lancet). Výbor CHMP sa domnieval, že tento predpoklad by mal poukazovať na to, že prínos liečby mipomersenom u pacientov s HoFH prevyšuje neznámy škodlivý účinok tejto novej látky. Hoci však existuje zhoda v súvislosti s tým, že zníženie hladiny LDL predikuje dlhodobé zníženie rizika KVS, uvádzaný rozsah zníženia rizika koronárnej choroby srdca o 50 % je špekulatívny. Nemožno považovať za isté, že platia navrhované extrapolácie, teda že sa pozorované zníženie hladiny LDL u pacientov s HoFH, ktoré začína na hladinách LDL z hornej časti stupnice, prejaví aj rovnako veľkým znížením rizika KVS, ako sa uvádza pre veľké hyperlipidemické populácie pacientov s rôznym zdravotným stavom liečených statínmi. Tento názor podporili aj odborníci, ktorí považovali extrapoláciu len za hypotetickú.

Navyše treba zobrať do úvahy aj to, že odhady pochádzajú z malej skupiny pacientov s HoFH, a hoci sa preukázal liečebný účinok na zníženie hladiny LDL, veľkosť tohto odhadu stále podlieha určitej variabilite. A napokon, zníženie hladiny LDL je len jedným mechanizmom ovplyvňujúcim kardiovaskulárne riziko a ako sa uvádza vyššie, nemal by sa vyskytovať žiadny škodlivý účinok, ktorý by mohol pôsobiť proti týmto zlepšeniam.

Na záver možno v súvislosti s odôvodnením č. 2 konštatovať, že diskusia, ktorú poskytol žiadateľ na účely opätovného preskúmania lieku Kynamro, neobsahuje nové informácie súvisiace s predchádzajúcim posúdením liečby mipomersenom a rizika KVS výborom CHMP. Klinické štúdie neboli prospektívne plánované ani vyhodnocované z hľadiska bezpečnosti KVS, takže z predložených údajov možno vyvodíť len obmedzené závery. Stále síce pretrváva značná neistota, celkovo však analýzy nasvedčujú nepriaznivému účinku liečby mipomersenom na viaceré rizikové faktory KVS. Výbor CHMP takisto konštatoval, že odborníci nenadobudli jednoznačné presvedčenie, že mipomersen nie je spojený s poškodením obličiek a KVS, a dospel k záveru, že > 50 % zníženie rizika koronárnej choroby srdca počas 5 rokov pri liečbe mipomersenom, ktoré uvádza žiadateľ, je čisto hypotetické. A navyše, hoci sú v RMP identifikované relevantné riziká (okrem nesprávneho použitia), výbor PRAC považuje RMP za nedostatočný z hľadiska adekvátnej identifikácie rizika KVS. Škodlivý účinok mipomersenom na riziko KVS sa nepreukázal, ale keďže údaje sú príliš obmedzené,



nemožno ho vylúčiť.

### *Stanovisko výboru CHMP k odôvodneniu č. 3*

Výbor CHMP sa zamerlal na cieľovú populáciu s HoFH a konštatoval, že miera predčasného ukončenia liečby u pacientov s HoFH, ktorí boli zaradení do hlavnej 6-mesačnej dvojito zaslepanej štúdie CS5 a súhlasili s ďalšou účasťou na otvorenej rozšírenej štúdií CS6 (v dĺžke jeden alebo dva roky vrátane času v štúdií CS5), bola približne 60 % (23/38) počas prvých dvoch rokov. Miera predčasného ukončenia bola podobná u pacientov s HoFH a v celej populácii štúdie OLE CS6 (56 %). Počas (maximálne) 2 rokov liečby takmer 50 % (18/38) z týchto pacientov s HoFH ukončilo liečbu z dôvodu nežiaducich udalostí, najmä v dôsledku reakcií v mieste podania injekcie, symptómov podobných chrípke a zvýšenia hladiny pečeňových enzýmov.

Miera predčasného ukončenia liečby – hoci bola „podobná ako miera pozorovaná pri liečbe statínmi a inými liekmi na zníženie hladiny lipidov, ako aj inými schválenými liekmi podávanými injekčne pod kožu skúmanými v podobných dlhodobých štúdiách,“ ako uviedol žiadateľ – sa musí posudzovať v kontexte identifikovaných bezpečnostných rizík a obmedzenej veľkosti skúmanej populácie.

Pokiaľ ide o program na podporu pacientov užívajúcich liek Kynamro, výbor CHMP usúdil, že je ťažké predpovedať jeho užitočnosť, vhodnosť a použiteľnosť v rôznych krajinách EÚ.

V súvislosti s odôvodnením č. 3 dospel výbor CHMP k záveru, že vysokú mieru predčasného ukončenia liečby nemožno ako takú považovať za dostatočný dôvod na zamietnutie schválenia účinnej možnosti liečby v populácii s veľmi vysokým rizikom KVS, ale na úrovni populácie bude mať nízka tolerancia vedúca k nízkej úrovni dodržania liečby negatívny vplyv na užitočnosť liečby určenej na dlhodobé/celoživotné užívanie. V prípade každého pacienta môže byť najhorším scenárom to, že nebude mať potenciálny úžitok z mipomersenu, pokiaľ ide o zníženie morbidita/mortality KVS, pretože nedokáže tolerovať dlhodobú liečbu, ale môže ho ohroziť postupujúca choroba pečene spôsobená steatohepatitídou vyvolanou mipomersenom. Výbor CHMP ďalej zbral do úvahy informácie zo stretnutia skupiny odborníkov a konštatoval, že medzi odborníkmi došlo k zhode na tom, že tolerancia liečby mipomersenom bola slabá. Odborníci sa však domnievali, že program obmedzeného predpisovania v špecializovaných centrách schopných poskytovať pacientom individuálnu podporu môže byť potenciálne prínosný.

V rámci svojich diskusií výbor CHMP diskutoval o tom, či možno uvažovať o udelení povolenia na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností pre liek Kynamro s obmedzenou uvedenou indikáciou, ktorú predložil žiadateľ počas ústneho vysvetlenia. Výbor CHMP dospel k záveru, že v tomto prípade nemožno odporučiť tento typ povolenia na uvedenie lieku na trh, pretože nespĺňa požiadavky najmä článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) č. 726/2004, podľa ktorého by žiadateľ mal byť schopný predložiť rozsiahle údaje o účinnosti a bezpečnosti za normálnych podmienok používania lieku Kynamro.

Výbor CHMP takisto diskutoval o tom, či možno uvažovať o podmienenom povolení na uvedenie na trh pre uvedenú obmedzenú indikáciu. Ani to však nepovažoval za prípustné, hoci by to bolo možné podľa článku 2 nariadenia Komisie (ES) č. 507/2006, pretože neboli splnené požiadavky definované v článku 4 uvedeného nariadenia, najmä pokiaľ ide o preukázanie pozitívneho pomeru prínosu a rizika lieku

žiadateľom a pravdepodobnú nutnosť poskytnutia rozsiahlych klinických údajov v rámci špecifických povinností. Takéto podmienené povolenie na uvedenie na trh teda nemohlo byť odporúčané.

Na základe posúdenia podrobného odôvodnenia opätovného preskúmania predloženého žiadateľom vrátane revidovaných návrhov v rámci riadenia rizík týkajúcich sa monitorovania pečeňových lipidov a pečeňovej toxicity a revidovanej obmedzenej indikácie, o ktorej schválenie požiadal žiadateľ, dospel výbor CHMP k celkovému záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Kynamro zostáva nepriaznivý.

### **Odôvodnenie zamietnutia**

Kedže

Dlhodobý pomer prínosu a rizika mipomersenu zostáva nestanovený, aj keď sa indikácia obmedzí na pacientov s HoFH. Hoci väčšina relevantných rizík bola identifikovaná v rámci plánu v oblasti riadenia rizík, systém riadenia rizík sa považuje za nedostatočný a navrhované opatrenia na minimalizovanie rizík obsahujú v mnohých dôležitých oblastiach nedostatky. Navrhované štúdie sú zle definované a je otáznne, či dokážu vyriešiť obavy osobitného významu, napríklad v súvislosti s udalosťami KVS a pečeňovou toxicitou.

1. Stále sú neisté účinky mipomersenu na dlhodobé kardiovaskulárne výsledky. Obavy spôsobuje predovšetkým číselná nerovnováha v celkovom výskyte udalostí KVS, MACE a počte hospitalizácií súvisiacich s KVS. Potenciálne negatívne účinky, najmä zápalové účinky, imunologická a renálna toxicita (na základe proteinúrie), na ďalšie kardiovaskulárne rizikové faktory môžu pôsobiť proti potenciálnemu priaznivému účinku na výsledky KVS v dôsledku zníženia hladiny LDL-C.
2. Neboli poskytnuté žiadne presvedčivé dôkazy na podporu tvrdenia, že steatóza pečene vyvolaná mipomersenom, ktorá je spojená s jeho mechanizmom pôsobenia, má benígny priebeh. Pretrvávajú obavy v súvislosti s potenciálnym rozvojom tukovej choroby pečene na steatohepatitídu a fibrózu, pri ktorých monitorovanie pacientov s rizikom rozvoja zápalových a fibrózných zmien zahŕňa opakovanú biopsiu pečene. Ďalej hrozí potenciálne riziko nezvratnosti choroby pečene aj po zastavení liečby mipomersenom.
3. Obavy naďalej spôsobuje vysoká celková miera predčasného ukončenia liečby mipomersenom po 2 – 3 rokoch, a to aj v obmedzenej populácii s HoFH, čo výrazne obmedzuje počet pacientov, pre ktorých môže účinok zníženia hladiny lipidov predstavovať potenciálny prínos. Vzhľadom na to, že predčasné ukončenia sú hlavne dôsledkom netolerancie, je nepravdepodobné, že v bežnej praxi by bolo možné zlepšiť mieru pokračovania v liečbe.

Výbor CHMP zastáva názor, že bezpečnosť a účinnosť uvedeného lieku nie sú náležite alebo dostatočne preukázané.

Výbor CHMP preto podľa článku 12 nariadenia (ES) č. 726/2004 odporučil zamietnuť udelenie povolenia na uvedenie lieku Kynamrona na trh.