

## **Bilaga**

**EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag**

## EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

### Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Kynamro

- Kvalitetsfrågor

Kvaliteten på denna produkt anses vara godtagbar. De fysikalisk-kemiska och biologiska aspekter som är relevanta för produktens enhetliga kliniska prestanda har undersökts och kontrolleras på ett tillfredsställande sätt. Vid tidpunkten för yttrandet finns det inga kvarstående frågor om kvaliteten hos den aktiva substansen eller läkemedlet.

- Effektfrågor

Behandling med mipomersen, utöver statiner, resulterar i en statistiskt signifikant sänkning på 24,7 % och 35,9 % av LDL-kolesterolnivåerna vid tidpunkten för det primära effektmåttet (PET) jämfört med utgångsnivåerna hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) respektive svår heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH). Detta motsvarar en sänkning med 21 % och 48 % med mipomersen efter korrigering med placebo (för HoFH respektive HeFH). I absoluta termer motsvarar det en placebokorrigerad sänkning med mipomersen på -100 och -114 mg/dl av LDL-kolesterolnivån vid PET jämfört med utgångsnivån, vilket kan anses ha klinisk relevans. Ungefär 70 % av patienterna i mipomersengrupperna i pivotala prövningar fick minst 15 % sänkning av LDL-kolesterolnivåerna från studiestart till PET jämfört med ungefär 20 % av patienterna i placebogrupperna. Statistiskt signifikanta, procentuella sänkningar med mipomersen jämfört med placebo observerades också för apo B, total kolesterol (TC) och icke-HDL-kolesterol från studiestart till PET. Baserat på uppgifter från pivotala studier och den öppna förlängningsstudien CS6 kan dock avbrytandefrekvenserna vara så höga som 50-70 % efter två år och beror främst på intolerabilitet för mipomersenbehandling. Därför anses den signifikant sjunkande frekvensen av patienter som kan ha nytta av läkemedlets lipidsänkande effekt på lång sikt vara ett stort problem. Vid HoFH var retentionsfrekvensen bara 8 % efter 3 år, med 63 % som avbröt behandlingen på grund av biverkningar.

Osäkerhet kvarstår beträffande effekter av mipomersen på långsiktigt kardiovaskulärt utfall. Potentiellt negativa effekter på kardiovaskulära riskfaktorer kan motverka den potentiellt fördelaktiga effekten på kardiovaskulärt utfall beroende på sänkning av LDL-kolesterolnivån.

- Säkerhetsfrågor

Mipomersens säkerhetsdatabas från det genomförda kliniska programmet är begränsad med tanke på den ursprungliga målpopulationen som har för avsikt att inkludera patienter med HeFH, även om den är begränsad till svåra fall, och ger upphov till allvarliga säkerhetsproblem för båda patientgrupperna. För ett läkemedel som är avsett att skydda patienter med hög kardiovaskulär risk ger uppgifterna om allvarliga hjärtbiverkningar (Major Adverse Cardiac Event, MACE) under fas 3-studien upphov till ett säkerhetsproblem. Mipomersen sänker LDL-nivån på ett relevant sätt, men långtidsanvändning kan orsaka andra förändringar av kardiovaskulära riskfaktorer som skulle kunna motverka en sådan effekt.

Mipomersen har negativ effekt på lever, och andra leverskadande mekanismer förutom fettansamling kan inte uteslutas. Det som är viktigt är att steatos antagligen är korrelerad med effekten på kolesterolnivåer, vilket ger ytterligare tvivel om den långsiktiga hållbarheten hos denna behandling, särskilt hos de patienter där den fördelaktiga effekten på lipidprofilen är mer uttalad. Det finns ingen känd tröskel vid vilken leversteatos eller leverfettfraktion resulterar i inflammation och progressiv leversjukdom, vilket gör övervakningen av debut av leverrelaterade biverkningar svår.

Det numeriskt högre antalet fall av neoplasmer och cancer orsakar ännu ett säkerhetsproblem. Det finns inget bevisat samband mellan mipomersenbehandling och förekomst av neoplasm, främst på grund av den låga incidensfrekvensen, bristen på systemisk utvärdering under studierna och den korta tiden efter start av mipomersen, men osäkerhet om den kliniska relevansen av dessa fynd kvarstår. Mipomersen är också förknippat med en hög förekomst av influensaliknande symtom, effekt på inflammatoriska markörer och minskning av komplementkomponenten C3. Mipomersen kan vara immunogent och antikroppar detekterades hos 65 % av de patienter som tagit produkten. Dessutom var komplementaktiveringen mer uttalad hos patienter som bildade antikroppar. Konsekvenserna av dessa fynd är dock oklara.

Den 13 december 2012 drog CHMP därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för mipomersen är negativt.

Efter CHMP:s vetenskapliga slutsatser, som antogs den 13 december 2012, beslutades att Kynamro inte skulle godkännas för följande behandling:

*Kynamro är en apolipoprotein B (apo B)-synteshämmare avsedd som tillägg till maximalt tolererat lipidsänkande läkemedel och kost för att sänka nivån av LDL (Low Density Lipoprotein)-kolesterol hos vuxna patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH).*

Avslaget på ansökan om godkännande för försäljning baseras på följande skäl:

Det långsiktiga nytta-riskförhållandet för mipomersen är fortfarande inte fastställt, även om indikationen är begränsad till patienter med HoFH.

- CHMP:s skäl 1: De långsiktiga konsekvenserna av leversteatos som induceras av mipomersen är ett stort problem och de är svåra att övervaka i klinisk praxis med icke-invasiva tester.
- CHMP:s skäl 2: Osäkerhet kvarstår beträffande effekter av mipomersen på långsiktigt kardiovaskulärt utfall. I synnerhet utgör den numeriska obalansen hos de totala kardiovaskulära händelserna, samt sjukhusinläggningar på grund av allvarliga hjärtbiverkningar och kardiovaskulära händelser ett problem. Potentiellt negativa effekter, i synnerhet inflammatoriska effekter, immunologisk reaktivitet, förhöjt blodtryck och renal toxicitet (som visar sig som proteinuri), på andra kardiovaskulära riskfaktorer kan motverka den potentiellt gynnsamma effekten på kardiovaskulärt utfall på grund av sänkning av LDL-kolesterolnivån.
- CHMP:s skäl 3: Den höga totala avbrytandefrekvensen med mipomersen efter 2-3 år, även i den begränsade HoFH-populationen, är fortfarande ett stort problem, vilket alltså kraftigt begränsar antalet patienter som kan få en potentiell nytta av dess lipidsänkande effekt. Med tanke på att avbrytandena främst beror

på intolerans, är det osannolikt att retentionsfrekvenserna kan förbättras i en mindre selekterad population i vanlig praxis.

Den 31 januari 2013 lämnade sökanden in sina utförliga skäl för begäran om omprövning av yttrandet från CHMP, som rekommenderade avslag av ansökan om godkännande för försäljning.

*Sammanfattning av sökandens skäl för omprövning:*

Sökanden begärde omprövning av CHMP:s yttrande om mipomersen, för att på nytt bedöma nytta-riskförhållandet i den mycket sällsynta populationen med homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH) (uppskattad storlek i Europeiska unionen är 500 patienter) med ett stort medicinskt behov. Sökanden besvarade CHMP:s frågor om leversäkerhet och kardiovaskulär säkerhet, tolerabilitet och patientretention, samt planer för hantering efter godkännande, mot bakgrund av nytta-riskförhållandet i HoFH-populationen, vilket sökanden anser är positivt.

Den indikation som ursprungligen föreslogs i ansökan om godkännande för försäljning av mipomersen omfattade både HoFH och svår HeFH. Efter diskussioner vid den vetenskapliga rådgivande gruppens (SAG) möte i september 2012 begränsade sökanden indikationen till enbart patienter med HoFH, hos vilka den livslånga exponeringen för extremt höga nivåer av LDL (Low Density Lipoprotein)-kolesterol är orsak till kardiovaskulär morbiditet och tidig dödlighet. Fördelarna med mipomerseninducerade sänkningar av LDL-kolesterolnivån i denna population, som löper stor risk för tidig död, förväntas vara stora (potentiellt mer än 50 % riskreduktion av koronar hjärtsjukdom, baserat på meta-analys av flera kliniska prövningar), i motsats till de kända och hypotetiska riskerna vid behandling med mipomersen.

Följande frågor besvarades av sökanden:

- En statistiskt signifikant genomsnittlig sänkning av LDL-kolesterol på ungefär 25 % (absolut förändring -2,92 mmol/l) hos patienter med HoFH som redan fått maximalt tolererad lipidsänkande behandling är mycket relevant för denna lilla grupp av patienter med ett stort medicinskt behov.
- Effekterna av mipomersen på levern (däribland förhöjda nivåer av levertransaminaser och leverfett) minskar eller stabiliseras vid fortsatt behandling hos de flesta patienter och återgår till normalt utgångsvärde när patienterna avbryter behandlingen med mipomersen. Sökanden presenterar en omfattande strategi för riskhantering av levereffekter, omfattande övervakning av levertransaminaser, bildundersökning av levern för att bedöma leverfett, samt observationer av kliniska tecken/symtom på eventuell leverskada.
- Inom ramen för det låga antalet testade patienter, behandlingstiden på 6 månader i placebokontrollerade studier och uppföljningstiden på 6 månader kan man vid denna tidpunkt inte dra några slutgiltiga slutsatser beträffande de kardiovaskulära biverkningar som visas i de kliniska studierna. Resultaten av de analyser som utförts hittills bekräftar dock inte någon skillnad i frekvens av allvarliga hjärtbiverkningar mellan behandlingsgrupperna. Ytterligare uppgifter kommer att samlas in från pågående och föreslagna studier.
- Frekvenserna av avbrytande av behandling med mipomersen (med hänsyn till den behandlingstid som patienten samtyckt till) liknar dem som observerats med

statiner och andra lipidsänkande behandlingar och med andra godkända subkutant injicerbara behandlingar som studerats i liknande långtidsstudier, även om den verkliga följsamhetsfrekvensen i denna studie inte är möjlig att fastställa, beroende på avsaknad av placebokontroll i den långsiktiga förlängningsstudien. Sökanden har föreslagit ett patientstödsprogram (ett omfattande program för följsamhetsstöd) som ska bidra till att lösa detta problem. Även om en del patienter kanske avbryter behandlingen, förväntas de patienter som fortsätter behandlingen under lång tid få nytta av betydande sänkningar av LDL-kolesterolnivån.

Sökanden presenterade en uppdaterad föreslagen produktresumé och riskhanteringsplan, samt säkerhetsstudien efter det att produkten godkänkts, och anser att mipomersen skulle fungera som ett viktigt behandlingsalternativ som kan hjälpa till att tillgodose det betydande medicinska behovet hos patienter med HoFH.

#### *CHMP tog hänsyn till följande:*

CHMP bedömde alla de utförliga skälen för omprövning och de argument som sökanden presenterade, samt beaktade synpunkterna från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, PRAC, (PRAC-möte den 4-7 februari 2013) och den rådgivande expertgruppen, vilka presenterades den 12 mars 2013.

#### *CHMP:s ståndpunkt beträffande skäl 1*

I det kliniska utvecklingsprogrammet observerades ofta förhöjda nivåer av levertransaminaser (ALAT, ASAT) och leverfett hos patienter som fick behandling med mipomersen.

#### *Förhöjd nivå av leverenzzymer*

Beträffande förhöjda ALAT- och ASAT-nivåer sammanfattas resultaten från de poolade fas 3-studierna (mipomersen n=261, placebo n=129; inklusive patienter med HoFH och HeFH). I de poolade fas 3-studierna fick trettiosex (13,8 %) patienter som behandlades med mipomersen förhöjda ALAT- och ASAT-nivåer som uppfyllde protokolldefinierade övervaknings-/säkerhetsregler för leverkemi. Hos 14 (5,4 %) av dessa patienter stoppades behandlingen med mipomersen (stoppreglerna var  $\geq 8 \times$  ULN för ASAT/ALAT vid ett tillfälle,  $\geq 5 \times$  ULN för ASAT/ALAT under 7 dagar eller  $\geq 3 \times$  ULN för ASAT/ALAT och förhöjd bilirubinnivå). Av de 22 patienterna i mipomersengruppen med ALAT-nivåer  $\geq 3 \times$  ULN fick 19 patienter sänkningar av ALAT-nivåerna till under  $3 \times$  ULN vid fortsatt behandling. I den öppna förlängningsstudien visade patienter förhöjda ALAT-nivåer (18 %), förhöjda ASAT-nivåer (16 %), förhöjda nivåer av leverenzzymer (3 %), onormala leverfunktionstester (2 %) och förhöjda nivåer av transaminaser (0,7 %). Tjugotvå (15,6 %) patienter fick förhöjda ALAT- och ASAT-nivåer som uppfyllde protokolldefinierade övervaknings-/säkerhetsregler för leverkemi; hos 8 (5,7 %) av dessa patienter stoppades behandlingen med mipomersen.

Sökanden hävdar att hos flertalet patienter stabiliseras eller sjunker ALAT- och ASAT-nivåerna även vid fortsatt behandling eller återgår till (nästan) utgångsnivå efter att behandling med mipomersen avbrutits. Detta kanske inte är fallet för alla patienter och för patienter med kvarstående förhöjd ALAT- eller ASAT-nivå är risken när det gäller leverskada fortfarande oklar. Från tillgängliga uppgifter är det inte heller klart om patienternas ALAT- eller ASAT-nivåer uppnår maximal effekt (platå). I alla fas 3-studier exkluderades patienter på grund av "betydande leversjukdom". När

det gäller den pivotala studien på patienter med HoFH (ISIS 301012-CS5) exkluderades även patienter med dokumenterad anamnes på leversjukdom, levercirros eller leversteatos. Det fanns även exklusionskriterier för att säkerställa tillfredsställande leverfunktion baserat på laboratorievärden (ALAT, ALAT >1,5 x ULN).

### *Steatos*

CHMP konstaterade att i två fas 3-studier (ISIS 301012-CS7 och ISIS 301012-CS12) bedömdes leverfettsfraktionen med magnetresonanstomografi (MRT) vid studiestart och vecka 28 (eller tidigt avbrytande):

- En medianökning av leverfettsfraktionen på 9,6 % hos mipomersenbehandlade patienter mot 0,02 % hos placebobehandlade patienter observerades.
- 61,8 % (63/102) av mipomersenbehandlade patienter med parvisa MRT-undersökningar fick  $\geq 5$  % ökning av leverfett från utgångsvärdet.

I den öppna förlängningsstudien är antalet patienter med tillgängliga data vid studiestart och vecka 26, vecka 52 och vecka 72 för litet för att kunna dra säkra slutsatser beträffande långtidseffekter på leverfettsackumulering vid mipomersenbehandling. I den pivotala studien på patienter med HoFH (ISIS 301012-CS5) mättes inte leverfett efter studiestart, men enligt sökanden fanns det 11 patienter från CS5 med uppskattning av leverfettsinnehåll vid studiestart och efter 12 månader eller längre tid med mipomersenbehandling.

Det fanns ett samband mellan de större ökningarna av leverfettsinnehåll och större procentuella sänkningarna av apo B som stämmer med mipomersens verkningsmekanism, vilket tyder på ett direkt samband mellan graden av lipidsänkande effekt och graden av steatos med mipomersen, vilket CHMP anser vara ett problem som man ännu inte löst på ett tillfredsställande sätt.

Enligt litteraturen (t.ex. såsom sammanfattats i AWMF:s riktlinje för histopatologi av icke-alkoholbetingad och alkoholbetingad fettleversjukdom; German Society of Pathology, 2009) är det naturliga förloppet för leversteatos/icke-alkoholbetingad fettleversjukdom (NAFLD) hos enskilda patienter inte förutsägbart; det finns tecken på att steatos kan utvecklas till steatohepatit/icke-alkoholbetingad steatohepatit (NASH) i omkring 10–20 % av fallen och av dessa utvecklar mindre än 5 % slutligen cirros. Eftersom leverbiopsi inte utfördes regelbundet i studieprogrammet för mipomersen är det inte säkert om en liten eller en betydande andel patienter med mipomerseninducerad steatos även hade inflammatoriska förändringar och fibros, dvs. kan utveckla steatohepatit som kanske inte är reversibel efter att behandlingen stoppats.

Därför konstaterade CHMP att sökanden inte presenterade några andra aspekter, som kan leda till andra slutsatser, beträffande mipomersens levertoxicitet än dem som redan bedömts i det första förfarandet. Mipomersenbehandling kan orsaka förhöjda nivåer av leverenzymerna och leversteatos och detta kan inducera steatohepatit. Det finns fortfarande en farhåga för att detta kan utvecklas till leverfibros och slutligen cirros under loppet av flera år. Med tanke på att leverfettsackumulering korrelerar med dess effekter på LDL, är det sannolikt att denna levereffekt uppträder hos praktiskt taget alla patienter hos vilka läkemedlet har en signifikant effekt.

Den avgörande frågan är hur patienter med särskild risk för långsiktig leverskada ska identifieras och om kvarstående levertoxicitet kan utvecklas hos vissa patienter vars transaminaser och ökade leverfettsfraktion inte återgår till utgångsnivån efter att behandlingen med mipomersen avbrutits och som därför riskerar att utveckla progressiv leversjukdom. Även om sådan leversjukdom kan utvecklas efter långvarig behandling och patienterna därmed kan ha fått kardiovaskulär nytta, kan levertoxicitet också utvecklas till följd av förhöjda nivåer av leverenzymmer efter endast kortvarig behandling, även om patienternas behandling avbryts tidigt. Dessa patienter skulle inte ha fått någon kardiovaskulär nytta. Mipomersen är ett läkemedel som är avsett för livslång administrering. Därför är det viktigt med ytterligare långtidsuppgifter om leversäkerhet hos patienter med HoFH innan godkännande för försäljning beviljas. CHMP konstaterade att sådana uppgifter inte har presenterats av sökanden vid denna tidpunkt.

*CHMP:s ståndpunkt beträffande skäl 2:*

#### *Retrospektivt analyserad kardiovaskulär risk*

De pivotala studierna med mipomersen har varken planerats prospektivt eller bedömts beträffande kardiovaskulärt säkerhetsutfall, och därför kan endast begränsade slutsatser dras från de uppgifter som presenterats. Detta anser CHMP vara en stor brist och det kritiserades också av den rådgivande expertgruppen.

Den antagna riktlinjen för klinisk undersökning av läkemedel vid behandling av lipidrubbingar (CPMP/EWP/3020/03/2004) fastslår att säkerhetsdatabasen ska vara tillräckligt stor för att rimligen kunna utesluta eventuell misstanke om en skadlig effekt av det nya läkemedlet på mortalitet och att detta krav har särskild relevans för läkemedel som tillhör en ny terapeutisk klass. Dessutom fastslår riktlinjen även att "en ny lipidmodifierande substans bara är acceptabel för godkännande om det inte finns något som tyder på en skadlig effekt på morbiditet och mortalitet. I annat fall är ytterligare studier för att klargöra läkemedelseffekten på dessa parametrar obligatoriska". Frågan om prospektiv planering för kardiovaskulärt säkerhetsutfall är ännu mer specifikt behandlad i det senaste utkastet till riktlinje för klinisk undersökning av läkemedel vid behandling av lipidrubbingar (EMA/CHMP/718840/2012).

CHMP bekräftade att i en liten population som den med patienter som har HoFH är insamling av en stor databas inte trolig, men det är ändå viktigt att övervaka kardiovaskulära säkerhetsdata, vilket betonas i denna riktlinje. Därför är avsaknaden av en fördefinierad bedömning av kardiovaskulära händelser en klar brist och om en tydlig skillnad i kardiovaskulära händelser observeras kan detta ge anledning till oro, trots en liten databas.

#### *Numerisk obalans i kardiovaskulära händelser*

Trots det faktum att analyserna av kardiovaskulära händelser utfördes i efterhand (*post hoc*), är den obalans som observerades i pivotala prövningar oroande. Å andra sidan, med tanke på avsaknaden av händelser i placeboarmarna i de kombinerade pivotala fas 3-studierna på patienter med mycket hög kardiovaskulär risk, den relativt lilla provstorleken och studiens korta durationen, kan detta fynd också tillskrivas en tillfällighet. Detta baseras på antagandet att i en högriskpopulation kan man förvänta sig en större andel händelser även i placebogruppen. Faktum är att en årlig händelsefrekvens på 6 % har beskrivits för ett sammansatt effektmått av

icke-fatal myokardinfarkt och hjärtdöd i en jämförbar population (Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet). En liknande eller ännu högre händelsefrekvens kan förväntas för allvarliga hjärtbiverkningar (inklusive akut myokardinfarkt, stroke eller cerebrovaskulär händelse, instabil angina, PCI och CABG) i en patientpopulation såsom den som rekryterades till de pivotala fas 3-studierna (patienter med HoFH och svår HeFH). I placeboarmen i den poolade populationen från fas 2- och 3-prövningar som omfattade patienter med något lägre kardiovaskulär risk (jämfört med den mycket höga kardiovaskulära risken hos patienter med HoFH) observerades ett högre antal allvarliga hjärtbiverkningar, vilket återigen eventuellt indikerar att avsaknaden av allvarliga hjärtbiverkningar i placeboarmarna i de pivotala studierna av totalt liten storlek kan vara ett slumpmässigt fynd. Trots det får man inte bortse från relevansen av den direkta jämförelsen med mipomersen inom de två prövningarna.

#### *Potentiell effekt av LDL-sänkning*

Sökanden hävdar att graden av LDL-sänkning som observerats med mipomersenbehandling förväntas resultera i en potentiell minskning av risken för koronar hjärtsjukdom som är större än 50 %, vilket baseras på meta-analyser av data från flera studier (Baigent, 2010, the Lancet). CHMP ansåg att detta antagande skulle innebära att fördelarna med mipomersenbehandling hos patienter med HoFH skulle uppväga en okänd skadlig effekt av denna nya substans. Även om det råder enighet om att LDL-sänkningen är prediktiv för en långsiktig kardiovaskulär riskreduktion, är dock den påstådda graden av reduktion av risk för koronar hjärtsjukdom på 50 % spekulativ. Det kan inte tas för givet att de föreslagna extrapoleringarna gäller, dvs. om den observerade LDL-sänkningen hos patienter med HoFH, vilken börjar från LDL-nivåer i den övre delen av skalan, kommer att leda till lika stora reduktioner av den kardiovaskulära risken som hävdas för statinbehandlade, stora hyperlipidemiska populationer med annorlunda hälsotillstånd. Denna uppfattning fick också stöd av experterna som ansåg att extrapoleringen bara var hypotetisk.

Vidare måste man också ta hänsyn till att uppskattningarna härrör från en liten grupp av patienter med HoFH, och även om en behandlingseffekt på LDL-sänkning visas, uppvisar storleken hos denna uppskattning ändå en viss variabilitet. Slutligen är LDL-sänkning bara en mekanism som påverkar kardiovaskulär risk och såsom diskuterats ovan bör det inte finnas någon skadlig effekt som kan motverka sådana förbättringar.

Till sist, när det gäller skäl 2 ger den diskussion som sökanden tillhandahöll för omprövningen av Kynamro inte någon ny insikt till CHMP:s tidigare bedömning av mipomersenbehandling och kardiovaskulär risk. De kliniska studierna har varken planerats prospektivt eller bedömts med avseende på kardiovaskulärt säkerhetsutfall, och därför kan endast begränsade slutsatser dras från presenterade uppgifter. Även om betydande osäkerhet kvarstår, tyder analyserna generellt på en ogynnsam effekt av mipomersenbehandling på flera kardiovaskulära riskfaktorer. CHMP konstaterade också att experterna inte var övertygade om att mipomersen inte slutligen är kopplat till njurskada och kardiovaskulär skada, och drog slutsatsen att >50 % reduktion av 5-årsrisken för cerebrovaskulär händelse, såsom sökanden föreställer sig med mipomersenbehandling, är rent hypotetisk. Även om de relevanta riskerna (frånsett icke avsedd användning) identifieras inom riskhanteringsplanen, anser PRAC att riskhanteringsplanen är otillräcklig för att på tillfredsställande sätt identifiera



kardiovaskulär risk. Någon skadlig effekt av mipomersen på kardiovaskulär risk har inte visats, men kan inte uteslutas eftersom uppgifterna är alltför begränsade.

#### *CHMP:s ståndpunkt beträffande skäl 3*

Vid fokusering på den avsedda HoFH-populationen, noterade CHMP att avbrytandefrekvensen för patienter med HoFH som hade rekryterats till den pivotala dubbelblinda 6-månadersstudien CS5 och som samtyckt till att delta i den öppna förlängningsstudien CS6 (i ett eller två år, inklusive tiden i CS5) var ungefär 60 % (23/38) inom de första två åren. Avbrytandefrekvensen var likartad hos patienter med HoFH och den fullständiga populationen i den öppna förlängningsstudien CS6 56 %. Inom (maximalt) 2 års behandling avbröt nästan 50 % (18/38) av dessa patienter med HoFH behandlingen på grund av biverkningar, främst beroende på reaktioner vid injektionsstället, influensaliknande symtom och förhöjda nivåer av leverenzymmer.

Även om avbrytandefrekvenserna "liknar dem som observerats med statiner och andra lipidsänkande behandlingar och med andra godkända subkutant injicerbara behandlingar i liknande långtidsstudier", vilket sökanden hävdade, måste de ses mot bakgrund av de identifierade säkerhetsproblemen och den begränsade population som studerats.

Beträffande Kynamros patientstödsprogram ansåg CHMP att dess användbarhet, lämplighet och tillämplighet i olika EU-länder är svårt att förutse.

Beträffande skäl 3 drog CHMP slutsatsen att den höga avbrytandefrekvensen i sig inte betraktas som tillräckligt skäl för att neka godkännande av ett effektivt behandlingsalternativ i en population med mycket hög kardiovaskulär risk, men på populationsnivå kommer den låga tolerabiliteten som leder till låg behandlingsföljsamhet att ha negativ inverkan på användbarheten av en behandling avsedd för långsiktig/livslång användning. För den enskilda patienten kan det värsta scenario vara att kanske inte få den potentiella nyttan av mipomersen när det gäller reducerad kardiovaskulär morbiditet/mortalitet, eftersom patienten inte kan tolerera långtidsbehandling, men kanske ändå skadas av progressiv leversjukdom till följd av mipomerseninducerad steatohepatit. Dessutom tog CHMP hänsyn till resultatet av expertgruppens möte och konstaterade att experterna var överens om att tolerabiliteten för mipomersenbehandling var dålig. Experterna ansåg dock att ett begränsat forskrivningsprogram på särskilda kliniker som kan ge stöd på individuell patientbasis eventuellt kan vara till hjälp.

I sina diskussioner diskuterade CHMP om ett godkännande för försäljning i undantagsfall för Kynamro med den begränsade indikation som sökanden presenterat under den muntliga förklaringen skulle kunna övervägas. CHMP fann att denna typ av godkännande för försäljning inte kunde rekommenderas i detta fall, eftersom det inte uppfyller kraven i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, i synnerhet som sökanden ska kunna lämna fullständiga uppgifter om effekt och säkerhet vid normal användning av Kynamro.

CHMP diskuterade också om ett villkorligt godkännande för försäljning med den yrkade begränsade indikationen kunde övervägas. Detta ansågs inte heller vara tillämpligt, även om det är möjligt inom ramen för artikel 2 i kommissionens förordning (EG) nr 507/2006, eftersom kraven enligt definitionen i artikel 4 i nämnda förordning inte uppfylldes, i synnerhet sökandens bevisning av ett positivt

nytta-riskförhållande för läkemedlet och sannolikheten att lämna omfattande kliniska uppgifter som specifik skyldighet. Sådant villkorligt godkännande för försäljning kunde därför inte rekommenderas.

Sammantaget, baserat på bedömningen av de utförliga skälen för omprövning som sökanden lämnat in, inklusive de reviderade förslagen på riskhantering för övervakning av leverlipider och levertoxicitet samt den reviderade begränsade indikationen som sökanden ansökt om, fann CHMP att nytta-riskförhållandet för Kynamro fortfarande är ogynnsamt.

### **Skäl till avslag**

Skälen är följande:

Det långsiktiga nytta-riskförhållandet för mipomersen är fortfarande inte fastställt, även om indikationen är begränsad till patienter med HoFH. Även om de flesta relevanta risker identifieras i riskhanteringsplanen anses riskhanteringssystemet vara otillräckligt och de föreslagna riskminimeringsåtgärderna ofullständiga inom ett antal viktiga områden. De föreslagna studierna är dåligt definierade och det ifrågasätts om dessa kan lösa de problem som är av särskilt intresse, såsom kardiovaskulära händelser/levertoxicitet.

1. Osäkerhet kvarstår beträffande effekter av mipomersen på långsiktigt kardiovaskulärt utfall. I synnerhet utgör den numeriska obalansen hos de totala kardiovaskulära händelserna, samt sjukhusinläggningar på grund av allvarliga hjärtbiverkningar och kardiovaskulära händelser ett problem. Potentiellt negativa effekter, i synnerhet inflammatoriska effekter, immunologisk och renal toxicitet (som visar sig som proteinuri), på andra kardiovaskulära riskfaktorer kan motverka den potentiellt gynnsamma effekten på kardiovaskulärt utfall på grund av sänkning av LDL-kolesterolnivån.
2. Inga avgörande bevis lämnades till stöd för antagandet att mipomerseninducerad leversteatos, som är förknippad med dess verkningsmekanism, har ett godartat förlopp. Farhågor kvarstår beträffande den möjliga progressionen av fettleversjukdom till steatohepatit och fibros, där övervakningen av patienter som riskerar att utveckla inflammatoriska och fibrotiska förändringar omfattar upprepad leverbiopsi. Dessutom finns det en potentiell risk för irreversibel leversjukdom även om mipomersenbehandlingen stoppas.
3. Den höga totala avbrytandefrekvensen med mipomersen efter 2–3 år, även i den begränsade HoFH-populationen, är fortfarande ett problem, vilket alltså kraftigt begränsar antalet patienter som kan få en potentiell nytta av dess lipidsänkande effekt. Med tanke på att avbrytandena främst beror på intolerans, är det osannolikt att retentionsfrekvenserna kan förbättras i vanlig praxis.

CHMP anser att säkerheten och effekten med ovan nämnda läkemedel inte är korrekt eller tillräckligt visad.

I enlighet med artikel 12 i förordning (EG) nr 726/2004 har CHMP därför rekommenderat avslag av ansökan om godkännande för försäljning av Kynamro.