

Allegato

Conclusioni scientifiche e motivi per il rifiuto presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche e motivi per il rifiuto presentati dall'Agenzia europea per i medicinali

Riassunto generale della valutazione scientifica di Kynamro

- Problemi di qualità

La qualità del prodotto è ritenuta accettabile. Gli aspetti fisico-chimici e biologici relativi all'uniformità del rendimento clinico del prodotto sono stati indagati e sono controllati in modo soddisfacente. Al momento del parere, non vi sono problemi evidenti relativi alla qualità del principio attivo o del medicinale.

- Problemi di efficacia

Il trattamento con mipomersen, aggiunto a statine, determina una riduzione statisticamente significativa pari al 24,7% e al 35,9% dei livelli di LDL-C al punto temporale di efficacia primaria (PET) rispetto al basale nei pazienti affetti rispettivamente da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) e da ipercolesterolemia familiare eterozigote grave (HeFH). Questo risultato corrisponde a una riduzione con mipomersen del 21% e del 48% corretta per placebo (rispettivamente per HoFH e HeFH). In termini assoluti, esso corrisponde a una riduzione con mipomersen corretta per placebo di -100 e -114 mg/dl del LDL-C al PET rispetto al basale, che può essere considerata di rilevanza clinica. Il 70% circa dei pazienti dei gruppi trattati con mipomersen negli studi cardine presentava una riduzione di almeno il 15% dei livelli di LDL-C dal basale al PET rispetto al 20% circa dei pazienti dei gruppi trattati con placebo. Riduzioni percentuali statisticamente significative con mipomersen rispetto al placebo sono state osservate dal basale al PET anche per apo B, TC e colesterolo non HDL. In base ai dati degli studi cardine e dello studio OLE CS6, i tassi di ritiro potrebbero però raggiungere il 50-70% dopo due anni, principalmente a causa dell'intolleranza al trattamento con mipomersen, riducendo quindi in modo significativo il tasso di pazienti che potrebbe beneficiare dell'effetto ipolipemizzante esercitato dal farmaco nel lungo termine, il che è considerato un problema importante. Nell'HoFH, il tasso di ritenzione era solo dell'8% a 3 anni, con il 63% di ritiri dovuti a eventi avversi.

Permangono incertezze sugli effetti di mipomersen sull'esito cardiovascolare a lungo termine. I potenziali effetti negativi sui fattori di rischio cardiovascolare potrebbero controbilanciare il potenziale effetto benefico sull'esito CV dovuto alla riduzione del LDL-C.

- Problemi di sicurezza

La banca dati di sicurezza su mipomersen derivata dal programma clinico condotto è ridotta, considerata la popolazione target originaria che intende includere i pazienti affetti da HeFH, anche se limitata ai casi gravi, e suscita gravi timori sulla sicurezza per entrambi i gruppi di pazienti. Per un medicinale progettato per proteggere i pazienti ad alto rischio CV, i dati sugli eventi cardiaci avversi maggiori (MACE) durante gli studi di fase III suscitano timori sulla sicurezza. Mipomersen riduce il livello di LDL in modo considerevole ma, nell'uso a lungo termine, potrebbe indurre altre variazioni dei fattori di rischio CV che potrebbero controbilanciare tale effetto.

Mipomersen mostra un effetto avverso sul fegato e non si possono escludere altri meccanismi di danno epatico oltre all'accumulo di grasso. È importante notare che la

steatosi è plausibilmente correlata all'effetto esercitato sui livelli di colesterolo, il che introduce un dubbio aggiuntivo sulla sostenibilità a lungo termine di questa terapia, particolarmente nei pazienti in cui l'effetto benefico sul profilo lipidico è più marcato. Non vi è un livello noto al quale la steatosi epatica o la frazione grassa del fegato determinino infiammazione e malattia epatica progressiva, il che rende difficile il monitoraggio dell'esordio degli eventi avversi correlati al fegato.

Il numero maggiore di neoplasie e tumori suscita un timore aggiuntivo sulla sicurezza. Non vi sono correlazioni comprovate tra il trattamento con mipomersen e la comparsa di neoplasie, soprattutto a causa del basso tasso di incidenza, della mancanza di valutazioni sistematiche durante gli studi e del breve tempo intercorso dall'avvio del trattamento con mipomersen, ma permangono incertezze sulla rilevanza clinica di tali osservazioni. Mipomersen è anche associato a un'elevata incidenza di sintomi simil-influenzali, a un effetto sui marcatori dell'infiammazione e a una riduzione del componente del complemento C3. Mipomersen può esercitare un'azione immunogena e nel 65% dei soggetti che assumevano il prodotto sono stati rilevati anticorpi. Inoltre l'attivazione del complemento era più pronunciata nei pazienti in cui si formavano anticorpi. Le conseguenze di queste osservazioni non sono però chiare.

Il CHMP ha quindi concluso il 13 dicembre 2012 che il rapporto rischi-benefici di mipomersen era negativo.

In seguito alle conclusioni scientifiche del CHMP adottate il 13 dicembre 2012, secondo le quali Kynamro non era approvabile per il trattamento di

Kynamro è un inibitore della sintesi dell'apolipoproteina B (apo B), indicato in aggiunta a farmaci ipolipemizzanti molto ben tollerati e alla dieta per ridurre il colesterolo LDL (lipoproteina a bassa densità) nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH).

In base alle seguenti motivazioni per il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

il rapporto rischi-benefici a lungo termine di mipomersen resta indeterminato, anche se l'indicazione è limitata ai pazienti affetti da HoFH.

- Motivazione 1 del CHMP: le conseguenze a lungo termine della steatosi epatica indotta da mipomersen rappresentano un timore importante e sono difficili da monitorare nella pratica clinica attraverso analisi non invasive.
- Motivazione 2 del CHMP: permangono incertezze sugli effetti di mipomersen sull'esito cardiovascolare a lungo termine. In particolare, lo squilibrio numerico degli eventi CV globali, dei MACE e dei ricoveri ospedalieri per problemi CV è preoccupante. I potenziali effetti negativi, in particolare gli effetti infiammatori, la reattività immunologica, l'aumento della pressione arteriosa e la tossicità renale (evidenziata dalla proteinuria) su altri fattori di rischio cardiovascolare potrebbero controbilanciare il potenziale effetto benefico sull'esito CV dovuto alla riduzione del LDL-C.
- Motivazione 3 del CHMP: l'elevato tasso globale di ritiro dal trattamento con mipomersen dopo 2-3 anni, anche nella popolazione limitata affetta da HoFH, resta molto preoccupante, limitando così fortemente il numero di pazienti che potrebbero ottenere un beneficio potenziale dal suo effetto ipolipemizzante. Poiché

i ritiri sono principalmente dovuti a intolleranza, è improbabile che nella pratica clinica i tassi di ritenzione possano essere migliorati in una popolazione meno selezionata;

il 31 gennaio 2013 il richiedente ha presentato le proprie motivazioni dettagliate per la richiesta di riesame del parere del CHMP che raccomandava il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Riassunto dei motivi della richiesta di riesame da parte del richiedente

Il richiedente ha chiesto un riesame del parere di CHMP per mipomersen, per valutare nuovamente il rapporto rischi-benefici nella popolazione affetta dalla rarissima ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (dimensione stimata nell'Unione europea: 500 pazienti), che presenta un forte fabbisogno medico insoddisfatto. Il richiedente ha trattato i timori del CHMP relativi alla sicurezza epatica e cardiovascolare, alla tollerabilità e alla ritenzione dei pazienti, oltre a piani di gestione post-approvazione, alla luce del rapporto rischi-benefici nella popolazione HoFH, che il richiedente ritiene positivo.

L'indicazione originariamente proposta nell'autorizzazione all'immissione in commercio di mipomersen includeva sia l'HoFH sia l'HeFH grave. In seguito a discussioni tenutesi durante l'incontro del gruppo consultivo scientifico (SAG) nel settembre 2012, il richiedente ha ristretto l'indicazione esclusivamente ai pazienti affetti da HoFH, nei quali l'esposizione a livelli estremamente alti di colesterolo LDL (lipoproteina a bassa densità) (LDL-C) per tutta la vita è responsabile di morbilità CV e mortalità in giovane età. Si prevede che i benefici della riduzione del LDL-C indotta da mipomersen in tale popolazione, che presenta un elevato rischio di morte prematura, siano elevati (potenzialmente più del 50% di riduzione del rischio di CHD, in base a una metanalisi di diverse sperimentazioni cliniche), in contrasto con i rischi noti e ipotetici legati al trattamento con mipomersen.

Il richiedente ha trattato i seguenti problemi:

- una riduzione media statisticamente significativa del LDL-C pari a circa il 25% (variazione assoluta -2,92 mmol/L) in pazienti affetti da HoFH che stavano già assumendo una terapia ipolipemizzante molto ben tollerata è altamente rilevante per questo piccolo gruppo di pazienti che presentano un forte fabbisogno medico insoddisfatto;
- gli effetti di mipomersen sul fegato (incluso l'aumento delle transaminasi epatiche e del grasso epatico) si riducono o si stabilizzano con il trattamento continuato nella maggior parte dei pazienti e tornano verso il valore basale quando i pazienti interrompono il trattamento con mipomersen. Il richiedente presenta un approccio esaustivo alla gestione dei rischi di effetti epatici, incluso il monitoraggio delle transaminasi epatiche, la diagnostica per immagini del fegato per valutare la presenza di grasso e l'osservazione di segni/sintomi clinici di possibile danno epatico;
- nel contesto del piccolo numero di pazienti analizzati, della durata di 6 mesi del trattamento negli studi controllati verso placebo e del follow-up di 6 mesi, non si possono trarre all'ora attuale conclusioni definitive relative agli eventi CV indesiderati dimostrati negli studi clinici; i risultati di analisi effettuate fino all'ora attuale non forniscono però prove a supporto di una differenza nel tasso di MACE tra i diversi gruppi di trattamento. Dati aggiuntivi saranno raccolti negli studi in corso e

in quelli proposti;

- i tassi di interruzione del trattamento con mipomersen (tenendo conto della durata del trattamento accettata del paziente) sono simili a quelli osservati con le statine, con altre terapie ipolipemizzanti e con altre terapie iniettabili SC approvate valutate in studi simili a lungo termine, sebbene, a causa dell'assenza di un controllo con placebo nello studio di estensione a lungo termine, non sia possibile valutare il tasso di adesione reale di questo studio. Il richiedente ha proposto un programma di supporto al paziente (un ampio programma di supporto all'adesione) per meglio trattare tale timore. Mentre alcuni pazienti potrebbero interrompere il trattamento, quelli che restano in terapia per un lungo periodo dovrebbero ricevere vantaggi dalle riduzioni sostanziali del LDL-C.

Il richiedente ha proposto un RCP e un RMP aggiornati e ha presentato uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) e ritiene che mipomersen possa rappresentare un'importante opzione terapeutica per i significativi fabbisogni medici insoddisfatti dei pazienti affetti da HoFH.

Il CHMP ha considerato quanto segue:

il CHMP ha valutato tutte le motivazioni dettagliate per il riesame e le argomentazioni presentate dal richiedente e ha considerato le opinioni del PRAC (riunione del PRAC del 4-7 febbraio 2013) e del comitato consultivo di esperti riunitosi il 12 marzo 2013.

Posizione del CHMP sulla motivazione 1

Nel programma di sviluppo clinico, sono stati osservati frequentemente aumenti delle transaminasi epatiche (ALT, AST) e del grasso epatico nei pazienti che assumevano mipomersen.

Aumento degli enzimi epatici

Per quanto riguarda l'aumento di ALT e AST, sono riassunti i risultati di studi raggruppati di fase III (mipomersen n=261, placebo n=129, inclusi pazienti affetti da HoFH e HeFH). Negli studi raggruppati di fase III, trentasei (13,8%) pazienti trattati con mipomersen hanno presentato aumenti di ALT e AST che soddisfacevano le regole di monitoraggio/sicurezza definite mediante protocollo per la chimica epatica. Per 14 (5,4%) di questi pazienti, la somministrazione di mipomersen è stata interrotta (le regole per l'interruzione erano $AST/ALT \geq 8 \times ULN$ in una occasione, $AST/ALT \geq 5 \times ULN$ per 7 giorni o $AST/ALT \geq 3 \times ULN$ e aumento della bilirubina). Dei 22 pazienti del gruppo mipomersen con livelli di $ALT \geq 3 \times ULN$, 19 hanno presentato riduzioni dei livelli di ALT al di sotto di $3 \times ULN$ durante il trattamento continuato. Nello studio di estensione in aperto, i pazienti hanno mostrato aumenti dell'ALT (18%), aumenti dell'AST (16%), aumenti degli enzimi epatici (3%), test di funzionalità epatica anomali (2%) e aumento delle transaminasi (0,7%). Ventidue pazienti (15,6%) hanno presentato aumenti di ALT e AST che soddisfacevano le regole di monitoraggio/sicurezza definite mediante protocollo per la chimica epatica; per 8 (5,7%) di questi pazienti, la somministrazione di mipomersen è stata interrotta.

Il richiedente afferma che, nella maggior parte dei pazienti, i livelli di ALT e AST si stabilizzano o addirittura si riducono in caso di trattamento continuato o tornano ai valori basali (o vicino a essi) in seguito a interruzione del trattamento con mipomersen. Ciò potrebbe non verificarsi in tutti i pazienti e per i pazienti con

aumenti prolungati del livello di ALT o AST il rischio in termini di danno epatico è ancora poco chiaro. Dai dati disponibili, non è chiaro neppure se i livelli di ALT o AST dei pazienti raggiungano un effetto massimo (plateau). In tutti gli studi di fase III, sono stati esclusi pazienti per "malattia epatica significativa". Nel caso dello studio cardine su pazienti affetti da HoFH (ISIS 301012-CS5) sono stati esclusi anche i pazienti con precedenti documentati di malattia epatica, cirrosi epatica o steatosi epatica. Sono stati anche utilizzati criteri di esclusione per garantire una funzione epatica adeguata in base ai valori di laboratorio (ALT, ALT >1,5 x ULN).

Steatosi

Il CHMP ha osservato che in due studi di fase III (ISIS 301012-CS7 e ISIS 301012-CS12), la frazione grassa del fegato era stata valutata mediante risonanza magnetica (RMN) al basale e alla settimana 28 (o in caso di interruzione anticipata):

- è stato osservato un aumento mediano della frazione grassa del fegato del 9,6% nei pazienti trattati con mipomersen rispetto allo 0,02% nei pazienti trattati con placebo;
- il 61,8% (63/102) dei pazienti trattati con mipomersen su cui erano stati effettuati studi RMN ha presentato un aumento del grasso epatico $\geq 5\%$ rispetto al basale.

Nello studio di estensione in aperto, il numero di pazienti per cui erano disponibili dati al basale e alle settimane 26, 52 e 72 era troppo piccolo per trarre conclusioni solide relativamente agli effetti a lungo termine sull'accumulo di grasso epatico in caso di trattamento con mipomersen. Nello studio cardine sui pazienti affetti da HoFH (ISIS 301012-CS5), il grasso epatico non è stato misurato abitualmente dopo il basale ma, secondo il richiedente, su 11 pazienti è stato valutato il contenuto di grasso epatico al basale e dopo 12 mesi o più di trattamento con mipomersen.

È stata osservata un'associazione tra i maggiori aumenti del contenuto di grasso epatico e le maggiori riduzioni percentuali dell'apo B, risultato coerente con il meccanismo d'azione di mipomersen, il che suggerisce una correlazione diretta tra il grado di riduzione del colesterolo di mipomersen e il grado di steatosi, che il CHMP ritiene un timore non ancora adeguatamente trattato.

Secondo la letteratura (ad es. riassunta nelle linee guida AWMF sull'istopatologia della malattia epatica alcolica e non alcolica; Società tedesca di patologia, 2009), il decorso naturale della steatosi epatica/malattia epatica non alcolica (NAFLD) in pazienti singoli non è prevedibile; viene indicato che la steatosi potrebbe progredire in steatoepatite/NASH in circa il 10-20% dei casi e di questi meno del 5% svilupperebbe alla fine una cirrosi. Poiché non sono state effettuate regolarmente biopsie epatiche nel programma di studio su mipomersen, non è chiaro se una percentuale bassa o significativa di pazienti con steatosi indotta da mipomersen presentasse anche alterazioni infiammatorie e fibrosi, se cioè potrebbe sviluppare una steatoepatite, eventualmente irreversibile in seguito a interruzione del trattamento.

Il CHMP ha quindi concluso che, per quanto riguarda la tossicità epatica di mipomersen, il richiedente non ha presentato dati diversi da quelli già valutati nella procedura iniziale e che potrebbero portare a conclusioni differenti. Il trattamento con mipomersen può causare aumenti degli enzimi epatici e steatosi epatica e ciò può indurre steatoepatite. Vi è il timore che essa possa progredire a fibrosi epatica e

infine a cirrosi nel corso degli anni. Considerato che l'accumulo di grasso nel fegato è correlato ai suoi effetti sul LDL, è probabile che questo effetto epatico compaia virtualmente in tutti i pazienti nei quali il farmaco esercita un effetto significativo.

La questione cruciale è come identificare i pazienti a rischio particolare di danno epatico a lungo termine e se la tossicità epatica persistente possa evolversi in alcuni pazienti le cui transaminasi e la cui elevata frazione di grasso nel fegato non tornino al basale in seguito a interruzione del trattamento con mipomersen e che quindi siano a rischio di sviluppare una malattia epatica progressiva. Sebbene tale malattia epatica possa svilupparsi dopo un trattamento a lungo termine e quindi i pazienti possano avere sperimentato un vantaggio a livello CV, la tossicità epatica potrebbe anche svilupparsi come conseguenza dell'aumento degli enzimi epatici in seguito a un trattamento a breve termine, anche se interrotto precocemente. Questi pazienti potrebbero non aver sperimentato alcun vantaggio a livello CV. Mipomersen è un farmaco destinato alla somministrazione per tutta la vita; dati ulteriori a lungo termine sulla sicurezza epatica nei pazienti affetti da HoFH sono quindi essenziali prima di concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio. Il CHMP ha concluso che il richiedente non ha per ora presentato tali dati.

Posizione del CHMP sulla motivazione 2

Rischio CV analizzato retrospettivamente

Gli studi cardine con mipomersen non sono stati pianificati in modo prospettico né valutati per l'esito di sicurezza CV e quindi dai dati presentati possono essere tratte solo conclusioni limitate. Il CHMP ritiene che questa sia una carenza importante, criticata anche dal gruppo consultivo di esperti.

Le linee guida sulla valutazione clinica di medicinali per il trattamento dei disturbi lipidici (CPMP/EWP/3020/03/2004) adottate dichiarano a questo proposito che la banca dati di sicurezza deve essere abbastanza ampia da escludere ragionevolmente qualsiasi sospetto di un effetto nocivo del nuovo farmaco sulla mortalità e che questo requisito acquisisce una rilevanza particolare nel caso di farmaci che appartengano a una nuova classe terapeutica. Le linee guida affermano inoltre che "l'autorizzazione di un nuovo agente che modifichi il profilo lipidico è accettabile solo se non sono suggeriti effetti nocivi sulla morbilità e la mortalità. In caso contrario, sono obbligatori studi aggiuntivi per chiarire l'effetto del farmaco su questi parametri." Il problema della pianificazione prospettica per l'esito di sicurezza CV è stato trattato in modo ancora più specifico nella recente bozza delle linee guida sulla valutazione clinica dei medicinali per il trattamento dei disturbi lipidici (EMA/CHMP/718840/2012).

Il CHMP ha riconosciuto che in una piccola popolazione come quella dei pazienti affetti da HoFH è improbabile riuscire a creare un'ampia banca dati; il monitoraggio dei dati di sicurezza CV evidenziato in questa guida deve però essere applicato. La mancanza di valutazione predefinita degli eventi CV rappresenta chiaramente una carenza e, se viene osservata una differenza marcata degli eventi CV, può sollevare timori malgrado la banca dati sia ridotta.

Squilibrio numerico degli eventi CV

Malgrado il fatto che le analisi degli eventi CV siano state effettuate *post hoc*, lo squilibrio osservato nelle sperimentazioni cardine è preoccupante. D'altra parte, considerata l'assenza di eventi nei bracci placebo degli studi cardine combinati di

fase III su pazienti a elevatissimo rischio cardiovascolare, la dimensione relativamente piccola del campione e la breve durata dello studio, questo risultato può essere anche attribuito al caso. Questa considerazione si basa sul fatto che in una popolazione ad alto rischio si può prevedere una maggiore percentuale di eventi anche nel gruppo placebo. Un tasso annuale di eventi del 6% è stato descritto per un endpoint composito costituito da IM non fatale e morte cardiaca in una popolazione comparabile (Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet). Per i MACE (inclusi infarto miocardico acuto, ictus o incidente cerebrovascolare, angina instabile, PCI e CABG) si può prevedere un tasso simile o addirittura superiore in una popolazione di pazienti come quella arruolata negli studi cardine di fase III (pazienti affetti da HoFH e HeFH grave). Inoltre, nel braccio placebo della popolazione delle sperimentazioni raggruppate di fase II e III, che includeva i pazienti a rischio CV un po' più basso (rispetto all'elevatissimo rischio CV dei pazienti affetti da HoFH), è stato osservato un numero superiore di MACE, il che potrebbe di nuovo indicare che l'assenza di MACE nei bracci placebo degli studi cardine di dimensione globale ridotta possa essere un risultato casuale. Ciononostante, la rilevanza del confronto diretto con mipomersen nelle due sperimentazioni non deve essere trascurata.

Effetto potenziale della riduzione del LDL

Il richiedente sostiene che il grado di riduzione del LDL osservato con il trattamento con mipomersen dovrebbe determinare una riduzione potenziale del rischio di malattia coronarica superiore al 50%, risultato che si basa su metanalisi di dati di diversi studi (Baigent, 2010, the Lancet). Il CHMP ha ritenuto che questa ipotesi implicherebbe che i benefici del trattamento con mipomersen nei pazienti affetti da HoFH supererebbero un effetto dannoso sconosciuto di questa nuova sostanza. Mentre però vi è accordo sul fatto che la riduzione del LDL sia predittiva di una riduzione a lungo termine del rischio CV, l'ampiezza presunta della riduzione del rischio CHD del 50% è ipotetica. Non si può dare per scontato che le estrapolazioni proposte siano valide, cioè se la riduzione osservata del LDL nei pazienti affetti da HoFH, a partire da livelli di LDL all'estremità superiore della scala, si traduca in riduzioni del rischio CV altrettanto ampie, come affermato per le ampie popolazioni iperlipidemiche trattate con statine in differenti condizioni di salute. Questa opinione è stata supportata anche dagli esperti che hanno considerato l'estrapolazione come solo ipotetica.

Si deve inoltre considerare che le stime derivano da un piccolo gruppo di pazienti affetti da HoFH e, sebbene sia dimostrato un effetto del trattamento sulla riduzione del LDL, l'ampiezza di tale stima è soggetta a una certa variabilità. Infine la riduzione del LDL è solo un meccanismo che influisce sul rischio cardiovascolare e, come discusso sopra, non deve essere presente alcun effetto nocivo che possa controbilanciare tali miglioramenti.

Per concludere sulla motivazione 2, la discussione fornita dal richiedente per il riesame di Kynamro non fornisce nuove idee rispetto alla precedente valutazione del CHMP sul trattamento con mipomersen e il rischio CV. Gli studi clinici non sono stati pianificati in modo prospettico né valutati per gli esiti di sicurezza CV, per cui dai dati presentati si possono trarre solo conclusioni limitate. Sebbene permanga una considerevole incertezza, globalmente le analisi suggeriscono un effetto sfavorevole del trattamento con mipomersen su diversi fattori di rischio CV. Il CHMP ha anche osservato che gli esperti non sono stati rassicurati sul fatto che mipomersen non sia correlato in modo conclusivo a danni renali e CV e ha concluso che una riduzione di

>50% del rischio CHD a 5 anni prevista dal richiedente per il trattamento con mipomersen è puramente ipotetica. Inoltre, sebbene i rischi rilevanti (tranne per l'uso fuori indicazione) siano identificati nel RMP, il PRAC ritiene il RMP insufficiente a identificare adeguatamente il rischio CV. Non è stato osservato un effetto nocivo di mipomersen sul rischio CV, ma esso non può essere escluso in quanto i dati sono troppo limitati.

Posizione del CHMP sulla motivazione 3

Prendendo in considerazione la popolazione HoFH target, il CHMP ha osservato che il tasso di ritiro per i pazienti affetti da HoFH che erano stati arruolati nello studio cardine in doppio cieco della durata di 6 mesi CS5 e che avevano acconsentito a partecipare anche allo studio di estensione in aperto CS6 (per uno o due anni, inclusa la durata di CS5) era approssimativamente del 60% (23/38) entro i primi due anni. Il tasso di ritiro era simile nei pazienti affetti da HoFH e nella popolazione completa dello studio di estensione in aperto CS6 (56%). Entro (al massimo) 2 anni di trattamento, quasi il 50% (18/38) di questi pazienti affetti da HoFH si è ritirato dal trattamento a causa di EA, principalmente dovuti a reazioni nel sito di iniezione, sintomi simil-influenzali e aumento degli enzimi epatici.

Il tasso di ritiro, anche se "simile a quello osservato con le statine, con altre terapie ipolipemizzanti e con altre terapie iniettabili SC approvate valutate in studi simili a lungo termine" come affermato dal richiedente, deve essere visto nel contesto dei timori per la sicurezza identificati e della limitata popolazione studiata.

Per quanto riguarda il programma di supporto ai pazienti di Kynamro, il CHMP ha ritenuto che la sua utilità, la sua idoneità e la sua applicabilità in diversi Paesi dell'UE siano difficili da prevedere.

Per quanto concerne la motivazione 3, il CHMP ha concluso che l'elevato tasso di ritiro non sia di per sé considerato un motivo sufficiente per ritirare l'approvazione di un'opzione terapeutica efficace in una popolazione a elevato rischio CV ma, a livello di popolazione, la bassa tollerabilità con conseguente bassa adesione al trattamento avrà un impatto negativo sull'utilità del trattamento destinato all'uso a lungo termine/per tutta la vita. Per i singoli pazienti, lo scenario peggiore sarebbe che potrebbero non ottenere il beneficio potenziale di mipomersen in termini di ridotta morbilità/mortalità CV, in quanto non tollerano il trattamento a lungo termine, ma potrebbero essere danneggiati dalla malattia epatica progressiva derivante dalla steatoepatite indotta da mipomersen. Il CHMP ha inoltre considerato il contributo dell'incontro con il gruppo di esperti e ha osservato che vi era accordo tra gli esperti sul fatto che la tollerabilità del trattamento con mipomersen fosse scarsa. Gli esperti hanno però ritenuto che, potenzialmente, potrebbe essere utile un programma di prescrizione limitata in centri dedicati in grado di fornire supporto ai singoli pazienti.

Nel quadro delle discussioni, il CHMP ha valutato se possa essere presa in considerazione un'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali per Kynamro nell'indicazione ristretta presentata dal richiedente durante la spiegazione orale. Il CHMP ha concluso che questo tipo di autorizzazione all'immissione in commercio non possa essere raccomandato nel caso presente, in quanto non soddisfa i requisiti dell'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento (CE) n. 726/2004, in particolare relativi alla fornitura da parte del richiedente di dati esaustivi sull'efficacia e la sicurezza di Kynamro in condizioni normali di impiego.

Il CHMP ha inoltre discusso se possa essere presa in considerazione un'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio per l'indicazione ristretta richiesta. Nemmeno tale possibilità è stata considerata applicabile, anche se possibile nell'ambito dell'articolo 2 del regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione, in quanto i requisiti definiti nell'articolo 4 di detto regolamento non erano soddisfatti, in particolare la dimostrazione da parte del richiedente di un rapporto rischi-benefici positivo per il medicinale e la probabilità di fornire dati clinici esaustivi mediante obblighi specifici. Non è stato quindi possibile raccomandare tale autorizzazione condizionale all'immissione in commercio.

In generale, basandosi sulla valutazione delle motivazioni dettagliate per il riesame presentate dal richiedente, incluse le proposte di gestione dei rischi revisionate per il monitoraggio dei lipidi epatici e per la tossicità epatica, e l'indicazione ristretta rivista, richiesta dal richiedente, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi-benefici di Kynamro resta sfavorevole.

Motivi del rifiuto

Considerato che

il rapporto rischi-benefici a lungo termine di mipomersen resta indeterminato, anche se l'indicazione è limitata ai pazienti affetti da HoFH. Sebbene la maggior parte dei rischi rilevanti sia identificato nel piano di gestione dei rischi, il sistema di gestione dei rischi è ritenuto inadeguato e le misure di riduzione dei rischi proposte sono carenti in diversi settori importanti. Gli studi proposti sono scarsamente definiti ed è messo in dubbio che possano risolvere i timori di particolare interesse come gli eventi CV o la tossicità epatica.

1. Permangono incertezze sugli effetti di mipomersen sull'esito cardiovascolare a lungo termine. In particolare, lo squilibrio numerico degli eventi CV globali, dei MACE e dei ricoveri ospedalieri per problemi CV è preoccupante. I potenziali effetti negativi, in particolare gli effetti infiammatori e la tossicità immunologica e renale (dimostrata da proteinuria) su altri fattori di rischio cardiovascolare possono controbilanciare il potenziale effetto benefico sull'esito CV dovuto alla riduzione del LDL-C.
2. A supporto dell'ipotesi che la steatosi epatica indotta da mipomersen, che è associata al suo meccanismo d'azione, abbia decorso benigno, non sono state fornite prove conclusive. Permangono timori sulla potenziale progressione della steatosi epatica in steatoepatite e fibrosi, per la quale il monitoraggio dei pazienti a rischio di sviluppare alterazioni infiammatorie e fibrotiche include una biopsia epatica ripetuta. Vi è inoltre un rischio potenziale di irreversibilità della malattia epatica anche se il trattamento con mipomersen viene interrotto.
3. L'elevato tasso globale di ritiro dal trattamento con mipomersen dopo 2-3 anni, anche nella popolazione ristretta affetta da HoFH, resta preoccupante, limitando così fortemente il numero di pazienti che potrebbero ottenere un beneficio potenziale dal suo effetto ipolipemizzante. Poiché i ritiri sono principalmente dovuti a intolleranza, è improbabile che i tassi di ritenzione possano essere migliorati nella pratica clinica.

Il CHMP ritiene che la sicurezza e l'efficacia del medicinale sopra menzionato non siano correttamente o sufficientemente dimostrate.

Di conseguenza, in virtù dell'articolo 12 del regolamento (CE) n. 726/2004, il CHMP ha raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Kynamro.