

Aneks

Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Wnioski naukowe i podstawy do odmowy przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu leczniczego Kynamro

- **Kwestie jakości**

Jakość tego produktu uznano za dopuszczalną. Aspekty fizykochemiczne i biologiczne, mające wpływ na jednolity efekt kliniczny produktu, zostały zbadane i są kontrolowane w sposób zadowalający. W chwili wydania opinii nie pozostały nierozwiązane żadne problemy dotyczące jakości substancji czynnej lub produktu leczniczego.

- **Kwestie skuteczności**

Leczenie z użyciem mipomersenu powoduje statystycznie istotny spadek stężenia LDL-C w pierwszorzędownym punkcie czasowym oceny skuteczności (ang. Primary Efficacy Time point, PET) wynoszący 24,7% i 35,9% w stosunku do wartości wyjściowych odpowiednio u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH) oraz ciężką postacią heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ang. heterozygous familial hypercholesterolaemia, HeFH) w skojarzeniu ze statynami. Odpowiada to redukcji o 21% i 48% z użyciem mipomersenu po korekcji z uwzględnieniem placebo (odpowiednio w przypadku HoFH i HeFH). W wielkościach bezwzględnych odpowiada to obniżeniu stężenia LDL-C w punkcie PET, z użyciem mipomersenu po korekcji z uwzględnieniem placebo, wynoszącemu -100 mg/dl i -114 mg/dl, które można uznać za istotne kliniczne. U około 70% pacjentów w grupach pacjentów przyjmujących mipomersen w badaniach głównych wystąpił co najmniej 15% spadek stężenia LDL-C w punkcie PET w stosunku do wartości wyjściowych, w porównaniu z około 20% pacjentów w grupach przyjmujących placebo. Obserwowano również istotne statystycznie obniżenie stężeń apo B, TC oraz frakcji cholesterolu poza HDL-C uzyskane podczas stosowania mipomersenu w porównaniu z placebo. Jednak na podstawie danych z badań głównych oraz otwartego badania przedłużonego CS6 odsetek pacjentów, którzy wycofali się z udziału w tych badaniach po dwóch latach od ich rozpoczęcia, głównie z powodu nietolerancji leku, mógł wynosić aż 50–70%, przez co istotnie zmniejszyła się liczba pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyść z obniżenia stężenia lipidów wywołanego przez lek w dłuższej perspektywie, co wzbudziło poważne obawy. W przypadku HoFH odsetek pacjentów kontynuujących udział w badaniu po 3 latach wyniósł zaledwie 8%, a 63% pacjentów wycofało się z uwagi na zdarzenia niepożądane.

W dalszym ciągu występują wątpliwości dotyczące wpływu mipomersenu na długoterminowe wyniki sercowo-naczyniowe. Potencjalny niekorzystny wpływ na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego może przeciwdziałać potencjalnemu korzystnemu wpływowi na wyniki sercowo-naczyniowe wynikającemu z obniżenia stężenia LDL-C.

- **Kwestie bezpieczeństwa**

Baza danych związanych z bezpieczeństwem stosowania mipomersenu, uzyskanych w przeprowadzonym programie badań klinicznych, jest ograniczona, biorąc pod uwagę

oryginalną populację docelową obejmującą pacjentów z HeFH, choć zawężoną do ciężkich przypadków, i wzbudza poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku w obu grupach pacjentów. W przypadku produktu leczniczego przeznaczonego do ochrony pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym dane dotyczące poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. Major Adverse Cardiac Event, MACE), pochodzące z badań fazy 3, wzbudzają obawy dotyczące bezpieczeństwa. Mipomersen w znaczący sposób obniża poziom cholesterolu LDL, ale w przypadku długotrwałego stosowania może on wywoływać inne zmiany w zakresie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, które mogłyby temu efektowi przeciwdziałać.

Mipomersen wykazuje działania niepożądane względem wątroby i nie można wykluczyć działania innych mechanizmów uszkodzenia wątroby niż stłuszczenie. Co ważne, stłuszczenie jest prawdopodobnie skorelowane z wpływem leczenia na stężenie cholesterolu, co wywołuje dodatkowe wątpliwości dotyczące możliwości długoterminowego stosowania tego leczenia, zwłaszcza u pacjentów, u których korzystny wpływ na profil lipidowy jest wyraźny. Nie jest znany próg, powyżej którego stłuszczenie wątroby lub zwiększenie udziału frakcji lipidów w wątrobie wywołuje stan zapalny i postępującą chorobę wątroby, co utrudnia monitorowanie początków występowania zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą.

Liczbowo większe występowanie nowotworów i przypadków raka wywołuje dodatkowe obawy dotyczące bezpieczeństwa. Nie udowodniono związku między leczeniem z użyciem mipomersenu a występowaniem nowotworów, głównie z uwagi niski współczynnik zapadalności, brak systematycznej oceny w trakcie badań oraz krótki okres czasu po rozpoczęciu podawania leku, jednak w dalszym ciągu występują wątpliwości dotyczące istotności klinicznej tych wyników. Mipomersen jest również związany z częstym występowaniem objawów grypopodobnych, wpływem na markery zapalne i obniżeniem stężenia składnika dopełniacza C3. Mipomersen może mieć działanie immunogenne, a przeciwciała skierowane przeciwko niemu wykryto u 65% osób przyjmujących ten produkt. Dodatkowo u pacjentów produkujących przeciwciała obserwowano wyższy poziom aktywacji układu dopełniacza. Jednak skutki obserwowanych zjawisk są niejasne.

W związku z tym w dniu 13 grudnia 2012 r. CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania mipomersenu jest niekorzystny.

Po przyjęciu w dniu 13 grudnia 2012 r. przez CHMP wniosków naukowych, w których odrzucono możliwość zatwierdzenia produktu Kynamro do leczenia

Produkt Kynamro jest inhibitorem syntezy apolipoproteiny B (apo B), wskazanym do stosowania jako środek wspomagający dla najlepiej tolerowanych leków obniżających stężenie lipidów oraz diety mającej na celu obniżenie stężenia kompleksu lipoproteiny niskiej gęstości i cholesterolu (LDL-C) u dorosłych pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HoFH).

Na podstawie następujących podstaw do odmowy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Stosunek korzyści do ryzyka długoterminowego stosowania mipomersenu pozostaje nieokreślony, nawet w przypadku zawężenia wskazania do stosowania leku do pacjentów z HoFH.

- 1. podstawa do decyzji CHMP: Długoterminowe skutki stłuszczenia wątroby wywołanego przez mipomersen wzbudzają poważne obawy i są trudne do monitorowania w praktyce klinicznej za pomocą nieinwazyjnych testów;
- 2. podstawa do decyzji CHMP: W dalszym ciągu występują wątpliwości dotyczące wpływu mipomersenu na długoterminowe wyniki sercowo-naczyniowe. W szczególności obawy budzi nierównowaga ogólnej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń MACE oraz hospitalizacji z powodu tych zdarzeń. Potencjalne skutki negatywne, zwłaszcza związane ze stanami zapalnymi, reaktywnością układu odpornościowego, podwyższonym ciśnieniem krwi oraz toksycznością względem nerek (na co wskazuje białkomocz), w stosunku do innych czynników ryzyka mogą przeciwdziałać potencjalnemu korzystnemu wpływowi na wyniki sercowo-naczyniowe w postaci obniżenia stężenia LDL-C;
- 3. podstawa do decyzji CHMP: Poważne obawy wzbudza wysoki ogólny odsetek pacjentów, którzy wycofali się z udziału w badaniach z użyciem mipomersenu po 2–3 latach, nawet w przypadku zawężenia wyników do populacji z HoFH, co znacząco zmniejsza liczbę pacjentów mogących odnieść potencjalną korzyść wynikającą z działania obniżającego stężenie lipidów. Ponieważ główną przyczyną wycofywania się pacjentów jest nietolerancja leku, mało prawdopodobne jest, aby odsetek pacjentów kontynuujących leczenie mógł ulec poprawie w populacji poddanej mniej restrykcyjnej selekcji, jak ma to miejsce w codziennej praktyce;

w dniu 31 stycznia 2013 r. wnioskodawca przedłożył szczegółowe podstawy do wniosku o ponowną ocenę opinii CHMP, w której zalecono odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Streszczenie podstaw do ponownej oceny przedstawionych przez wnioskodawcę:

Wnioskodawca zwrócił się o ponowną ocenę opinii CHMP w sprawie mipomersenu, prosząc o ponowne określenie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku bardzo małej populacji osób z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HoFH) (szacowanej na 500 pacjentów w całej Unii Europejskiej), wykazującej wysokie zapotrzebowanie na leczenie z przyczyn medycznych. Wnioskodawca odniósł się do obaw CHMP dotyczących wpływu na wątrobę i bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego, tolerancji na lek i kontynuowania leczenia przez pacjentów, a także przedstawił plany zarządzania po zatwierdzeniu leku, w związku ze stosunkiem korzyści do ryzyka w przypadku populacji z HoFH, który według wnioskodawcy jest korzystny.

Pierwotne wskazanie do stosowania mipomersenu, zaproponowane we wniosku o dopuszczenie leku do obrotu, obejmowało zarówno HoFH, jak i ciężką postać HeFH. W następstwie dyskusji przeprowadzonych w trakcie posiedzenia naukowej grupy doradczej (ang. Scientific Advisory Group, SAG) we wrześniu 2012 r. wnioskodawca zawęził wskazanie wyłącznie do pacjentów z HoFH, u których trwające przez całe życie narażenie na skrajnie wysokie stężenie kompleksu lipoproteiny niskiej gęstości i cholesterolu (LDL-C) powoduje wysoką zapadalność na choroby układu krążenia i śmiertelność w młodym wieku. Oczekiwane korzyści z wywoływanego przez mipomersen obniżenia stężenia LDL-C w tej populacji, obciążonej wysokim ryzykiem przedwczesnej śmierci, są znaczne (z obniżeniem ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca potencjalnie o ponad 50%, na podstawie metaanalizy wyników wielu badań klinicznych), choć występuje również znane i hipotetyczne ryzyko związane z leczeniem z użyciem mipomersenu.

Wnioskodawca odniósł się do następujących kwestii:

- Dla tak niewielkiej grupy pacjentów, wykazującej wysokie zapotrzebowanie na leczenie z przyczyn medycznych, istotnie statystycznie średnie obniżenie stężenia LDL-C, wynoszące około 25% (-2,92 mmol/l w wartościach bezwzględnych) u pacjentów z HoFH już przyjmujących najlepiej tolerowane leki obniżające stężenie lipidów, jest bardzo ważne.
- W przypadku większości pacjentów wpływ mipomersenu na czynność wątroby (w tym wzrost stężenia aminotransferaz wątrobowych oraz tłuszczu wątrobowego) ulega zmniejszeniu lub stabilizacji wraz z kontynuacją leczenia, a po przerwaniu terapii z użyciem mipomersenu parametry te powracają do wartości wyjściowych. Wnioskodawca przedstawił kompleksowy plan zarządzania ryzykiem dotyczący wpływu na czynność wątroby, obejmujący monitorowanie stężenia aminotransferaz, obrazowanie wątroby w celu oceny ilości tłuszczu wątrobowego, a także obserwację przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego uszkodzenia wątroby.
- Z uwagi na niewielką liczbę pacjentów w badaniach z zastosowaniem 6-miesięcznego leczenia i kontroli z użyciem placebo, a także 6-miesięcznego okresu kontrolnego, wyciągnięcie ostatecznych wniosków w odniesieniu do działań niepożądanych dotyczących układu krążenia, jak miało to miejsce w badaniach klinicznych, nie jest w tej chwili możliwe. Jednak wyniki przeprowadzonych do tej pory analiz nie uzasadniają różnic w występowaniu zdarzeń MACE między leczonymi grupami. Dodatkowe dane zostaną zebrane w trwających i proponowanych badaniach.
- Odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z użyciem mipomersenu (biorąc pod uwagę długość leczenia, na którą wyrazili zgodę), jest podobny jak w przypadku leczenia statynami i innymi środkami obniżającymi stężenie lipidów, a także leczenia za pomocą innych zatwierdzonych leków wstrzykiwanych podskórnym w ramach podobnych, długoterminowych badań, choć z uwagi na brak kontroli z użyciem placebo w długoterminowym badaniu przedłużonym nie jest możliwe oszacowanie prawdziwego odsetka pacjentów przestrzegających zaleceń w tym badaniu. W celu rozwiania tej wątpliwości wnioskodawca zaproponował uruchomienie programu wsparcia dla pacjentów (szerokiego programu wspierającego ich w przestrzeganiu zaleceń). O ile pewna część pacjentów może przerwać leczenie, oczekuje się, że pacjenci, którzy będą je kontynuować przez długi czas, odniosą korzyść w postaci znacznego obniżenia stężenia LDL-C.

Wnioskodawca przedstawił propozycję aktualizacji ChPL i RMP, a także projekt badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (ang. post-authorisation safety study, PASS) i wyraził przekonanie, że mipomersen stanowiłby ważną opcję umożliwiającą rozwiązanie kwestii wysokiego zapotrzebowania pacjentów z HoFH na leczenie z przyczyn medycznych.

CHMP stwierdził, co następuje:

CHMP dokonał oceny całości szczegółowych podstaw do ponownej oceny oraz argumentów przedstawionych przez wnioskodawcę i wziął pod uwagę opinię PRAC (z posiedzenia PRAC w dniach 4–7 lutego 2013 r.) oraz doradczej grupy ekspertów, której posiedzenie odbyło się 12 marca 2013 r.

Stanowisko CHMP w sprawie podstawy 1

W programie klinicznym w trakcie opracowywania leku u pacjentów otrzymujących mipomersen często obserwowano podwyższenie stężenia aminotransferaz wątrobowych (ALT, AST) oraz ilości tłuszczu wątrobowego.

Podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych

W odniesieniu do podwyższenia stężenia enzymów ALT i AST streszczono połączone wyniki badań fazy 3 (n = 261 w przypadku mipomersenu, n = 129 w przypadku placebo, z uwzględnieniem pacjentów z HoFH i HeFH). W połączonych wynikach badań fazy 3 u trzydziestu sześciu pacjentów (13,8%) leczonych z użyciem mipomersenu wystąpiło podwyższenie stężenia enzymów ALT i AST spełniające zdefiniowane w protokole zasady dotyczące monitorowania bezpieczeństwa w zakresie badań biochemicznych wątroby. U 14 (5,4%) z tych pacjentów wstrzymano podawanie mipomersenu (przy jednorazowym ≥ 8 -krotnym przekroczeniu górnej granicy wartości prawidłowych (ULN) stężenia AST/ALT, ≥ 5 -krotnym przekroczeniu ULN stężenia AST/ALT przez okres dłuższy niż 7 dni lub ≥ 3 -krotnym przekroczeniu ULN stężenia AST/ALT i podwyższonym stężeniu bilirubiny). W grupie przyjmującej mipomersen spośród 22 pacjentów ze stężeniem ALT ≥ 3 -krotnie przekraczającym ULN w trakcie kontynuowanego leczenia u 19 z nich wystąpiło obniżenie stężenia ALT do wartości niższych niż 3-krotność ULN. W otwartym badaniu przedłużonym u pacjentów występowało podwyższenie stężenia ALT (18%), AST (16%) i enzymów wątrobowych (3%), nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (2%), a także podwyższenie stężenia aminotransferaz (0,7%). U dwudziestu dwóch pacjentów (15,6%) wystąpiło podwyższenie stężenia ALT oraz AST spełniające zdefiniowane w protokole zasady dotyczące monitorowania bezpieczeństwa w zakresie badań biochemicznych wątroby. W przypadku 8 (5,7%) z nich przerwano podawanie mipomersenu.

Wnioskodawca twierdzi, że u większości pacjentów stężenie ALT i AST uległo stabilizacji lub obniżeniu nawet w przypadku kontynuowania leczenia lub że po przerwaniu podawania mipomersenu stężenia te powróciły do wartości (zblizonych do) wyjściowych. Stwierdzenie to może jednak nie odnosić się do wszystkich pacjentów, a u tych z utrzymującym się wzrostem stężenia ALT lub AST ryzyko dotyczące uszkodzenia wątroby wciąż pozostaje niejasne. Na podstawie dostępnych danych nie jest również jasne, czy stężenia ALT lub AST u pacjentów osiągnęły poziom maksymalny (plateau). Ze wszystkich badań fazy 3 wykluczano pacjentów wykazujących „istotne upośledzenie czynności wątroby”. W przypadku badania głównego prowadzonego z udziałem pacjentów z HoFH (ISIS 301012-CS5) wykluczono również pacjentów z udokumentowanym upośledzeniem czynności wątroby, marskością lub stłuszczeniem wątroby w wywiadzie. Ustanowiono też kryteria wykluczenia związane z wystarczającą czynnością wątroby ocenianą na podstawie wyników badań laboratoryjnych (ALT, ALT >1,5 x ULN).

Stłuszczenie

CHMP zauważył, że w przypadku dwóch badań fazy 3 (ISIS 301012-CS7 i ISIS 301012-CS12) frakcję tłuszczu wątrobowego oceniono za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) na początku badania oraz w tygodniu 28. (lub podczas przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu):

- zaobserwowano medianę wzrostu zawartości frakcji tłuszczu wątrobowego u pacjentów otrzymujących mipomersen wynoszącą 9,6% w porównaniu ze wzrostem o 0,02% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo;

- u 61,8% (63/102) pacjentów przyjmujących mipomersen, u których wykonano podwójne badanie MRI, wykryto $\geq 5\%$ wzrost zawartości tłuszczu wątrobowego w porównaniu ze stanem wyjściowym.

W badaniu OLE liczba pacjentów z dostępnymi danymi z początku badania oraz z tygodni 26., 52. i 72. była zbyt mała, aby możliwe było wyciągnięcie wniosków dotyczących długoterminowego wpływu leczenia z użyciem mipomersenu na odkładanie się tłuszczu w wątrobie. W badaniu głównym z udziałem pacjentów z HoFH (ISIS 301012-CS5) poza początkiem badania nie mierzono rutynowo zawartości tłuszczu wątrobowego, jednak według wnioskodawcy w badaniu CS5 było 11 pacjentów, u których oszacowano zawartość tłuszczu w wątrobie na początku badania oraz po upływie 12 lub więcej miesięcy od chwili rozpoczęcia leczenia z użyciem mipomersenu.

Wykryto związek między większymi wzrostami zawartości tłuszczu w wątrobie a wyższym odsetkiem spadków stężenia apo B, co jest zgodne z mechanizmem działania mipomersenu i sugeruje bezpośredni związek między nasileniem działania mipomersenu obniżającego stężenie lipidów a stopniem stłuszczenia, który został uznany przez CHMP za budzący obawę i wciąż niewyjaśniony w wystarczającym stopniu.

Według danych literaturowych (np. streszczenia zawartego w wytycznych AWMF dotyczących histopatologii w przypadkach niealkoholowej i alkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby; Niemieckie Towarzystwo Patologów, 2009 r.) naturalny przebieg stłuszczenia wątroby/niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD) u poszczególnych pacjentów jest niemożliwy do przewidzenia; szacuje się, że stłuszczenie może postępować w kierunku stłuszczeniowego zapalenia wątroby/NASH w ok. 10–20% przypadków, z których w mniej niż 5% przypadków dojdzie do wystąpienia marskości. Ponieważ w programie badań z zastosowaniem mipomersenu nie wykonywano regularnych biopsji wątroby, nie jest jasne, u jak znacznego odsetka pacjentów ze stłuszczeniem wywołanym przez mipomersen występowały również zmiany zapalne i zwłóknienie, tzn. mogło dojść do rozwinięcia się stłuszczeniowego zapalenia wątroby, które nie byłoby odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

W związku z tym CHMP stwierdził, że w odniesieniu do hepatotoksyczności mipomersenu wnioskodawca nie przedstawił żadnych nowych faktów poza tymi, które zostały już ocenione w trakcie pierwszej procedury i które doprowadziły do innych wniosków. Leczenie z użyciem mipomersenu może powodować podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych we krwi oraz stłuszczenie wątroby, co może wywołać stłuszczeniowe zapalenie wątroby. W dalszym ciągu występuje obawa, że w ciągu kilku lat mogłoby to prowadzić do wystąpienia zwłóknienia wątroby, a w końcu jej marskości. Biorąc pod uwagę fakt, iż odkładanie się tłuszczu w wątrobie koreluje z wpływem leku na stężenie LDL, jest prawdopodobne, że taki wpływ leku na wątrobę wystąpiłby u praktycznie wszystkich pacjentów, u których uzyskano by istotną skuteczność leczenia.

Podstawowe pytania to w jaki sposób zidentyfikować pacjentów obciążonych szczególnym ryzykiem długoterminowego uszkodzenia wątroby oraz czy utrzymująca się hepatotoksyczność może postępować w przypadku pacjentów, u których stężenia aminotransferaz oraz zwiększona zawartość frakcji tłuszczu w wątrobie nie powrócą do poziomu wyjściowego po przerwaniu leczenia z użyciem mipomersenu i którzy w

związku z tym są narażeni na wystąpienie postępującej choroby wątroby. Choć taka choroba wątroby mogłaby rozwinąć się po długotrwałym leczeniu, a pacjenci odnieśliby korzyści z leczenia dotyczące układu krążenia, hepatotoksyczność mogłaby również rozwinąć się w następstwie podwyższenia stężenia enzymów wątrobowych we krwi występującego po krótkotrwałym leczeniu, nawet w przypadku pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie. Pacjenci ci nie odnieśliby żadnych korzyści z leczenia dotyczących układu krążenia. Mipomersen jest lekiem przeznaczonym do podawania przez całe życie; w związku z tym przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu konieczne jest uzyskanie danych z długoterminowych badań nad bezpieczeństwem leku w odniesieniu do wątroby u pacjentów z HoFH. CHMP stwierdził, że w chwili obecnej wnioskodawca nie przedstawił takich danych.

Stanowisko CHMP w sprawie podstawy 2:

Retrospektywna analiza ryzyka dotyczącego układu krążenia

Badań głównych z użyciem mipomersenu nie zaplanowano ani nie oceniano pod kątem bezpieczeństwa względem układu krążenia, zatem wnioski, które można wyciągnąć na podstawie przedstawionych danych, są ograniczone. Fakt ten został uznany przez CHMP za poważne uchybienie i został również skrytykowany przez doradczą grupę ekspertów.

W przyjętych wytycznych dotyczących badań klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia zaburzeń lipidowych (CPMP/EWP/3020/03/2004) uznano, że baza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku powinna być wystarczająco duża, aby można było bez wątpliwości wykluczyć jakiegokolwiek podejrzenie działania przyczyniającego się do zwiększenia śmiertelności przez nowy lek, a wymóg ten jest szczególnie istotny w przypadku leków należących do nowych grup. Ponadto w wytycznych uznano, że „nowy środek wpływający na stężenie lipidów może zostać dopuszczony do obrotu wyłącznie wtedy, gdy brak jest podejrzeń o jego przyczynianie się do zwiększenia zachorowalności i śmiertelności. W przeciwnym razie obowiązkowe jest przeprowadzenie dodatkowych badań, mających na celu wyjaśnienie wpływu leku na te parametry”. Kwestia planowania badań pod kątem bezpieczeństwa względem układu krążenia została przedstawiona w sposób jeszcze bardziej szczegółowy w niedawno wydanym szkicu wytycznych dotyczących badań klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do leczenia zaburzeń lipidowych (EMA/CHMP/718840/2012).

CHMP przyznał, że w przypadku małej populacji pacjentów jak ta z HoFH mało prawdopodobne jest stworzenie dużej bazy danych; jednak monitorowanie danych dotyczących bezpieczeństwa w odniesieniu do układu krążenia jest wciąż ważne, zgodnie z treścią wytycznych. W związku z tym brak wstępnie zdefiniowanego sposobu oceny zdarzeń związanych z układem krążenia jest wyraźnym uchybieniem, a zaobserwowanie znacznej różnicy w występowaniu zdarzeń związanych z układem krążenia może wywołać obawy mimo niewielkich rozmiarów bazy danych.

Nierównowaga liczbowa dotycząca zdarzeń związanych z układem krążenia

Mimo że analizy zdarzeń związanych z układem krążenia przeprowadzono *post hoc*, nierównowaga zaobserwowana w badaniach głównych budzi obawy. Jednak z uwagi na brak zdarzeń w grupach otrzymujących placebo w przypadku pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w łączonych badaniach głównych fazy 3, względnie mały rozmiar próby oraz krótki czas trwania badania obserwacja ta może

być wynikiem przypadku. Można to stwierdzić, biorąc pod uwagę, iż w populacji obciążonej wysokim ryzykiem można oczekiwać wystąpienia dużego odsetka zdarzeń także w grupie otrzymującej placebo. Istotnie roczną częstość występowania tych zdarzeń wynoszącą 6% uzyskano w przypadku złożonego punktu końcowego obejmującego niezakończone zgonem przypadki zawału mięśnia sercowego oraz zgony z przyczyn sercowych w porównywalnej populacji (Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet). Podobnej lub nawet wyższej częstości zdarzeń należy spodziewać się w odniesieniu do MACE (w tym ostrego zawału mięśnia sercowego, udaru lub incydentu mózgowo-naczyniowego, niestabilnej choroby wieńcowej, a także przezskórnej interwencji wieńcowej i pomostowania aortalno-wieńcowego) w populacji pacjentów takiej jak ta zakwalifikowana do badań głównych fazy 3 (pacjenci z HoFH i ciężką postacią HeFH). Ponadto w grupie otrzymującej placebo łącznej populacji badań fazy 2 i 3, obejmującej pacjentów z nieco niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym (w porównaniu z bardzo wysokim ryzykiem w pacjentów z HoFH), wykryto większą liczbę zdarzeń MACE, co ponownie potencjalnie wskazuje, że brak przypadków MACE w grupach otrzymujących placebo w badaniach głównych o niewielkiej próbie może być wynikiem przypadkowym. Nie można jednak lekceważyć znaczenia bezpośredniego porównania z mipomersenem w ramach obu badań.

Potencjalny wpływ na obniżenie stężenia LDL

Wnioskodawca twierdzi, że stopień obniżenia stężenia LDL obserwowany w trakcie leczenia z użyciem mipomersenu powinien skutkować potencjalnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej o ponad 50%, co oparto na wynikach metaanalizy wielu badań (Baigent, 2010, The Lancet). CHMP uznał, że takie stwierdzenie sugerowałoby, iż korzyści z leczenia pacjentów z HoFH za pomocą mipomersenu przewyższałyby nieznany, szkodliwy wpływ tej nowej substancji. Choć przyznano, że obniżenie stężenia LDL jest czynnikiem predykcyjnym długoterminowego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, zakładana wartość zmniejszenia ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej o 50% jest spekulatywna. Nie można lekceważyć faktu, iż mają tu zastosowanie zaproponowane ekstrapolacje, tj. czy obserwowane obniżenie stężenia LDL u pacjentów z HoFH, z początkowymi stężeniami LDL znajdującymi się na górnym krańcu skali, przełoży się na równie znaczące zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego zgodnie z tym, co stwierdzono w przypadku szerokiej populacji pacjentów z hiperlipidemią, będących w różnym stanie zdrowia i leczonych statynami. Pogląd ten został również potwierdzony przez ekspertów, którzy uznali tę ekstrapolację za wyłącznie hipotetyczną.

Dodatkowo należy wziąć pod uwagę fakt, że szacunki są oparte na wynikach niewielkiej grupy pacjentów z HoFH i chociaż wykazano efekt leczniczy w odniesieniu do stężenia LDL, wielkość tych szacunków w dalszym ciągu obciążona jest pewną zmiennością. W końcu obniżenie stężenia LDL jest tylko jednym mechanizmem wpływającym na ryzyko sercowo-naczyniowe i, jak omówiono powyżej, nie powinien występować żaden efekt negatywny, który mógłby przeciwdziałać uzyskanym korzyściom.

Podsumowując omówienie podstawy 2, dyskusja przedłożona przez wnioskodawcę w celu ponownej oceny produktu Kynamro nie zawiera nowego spojrzenia na wcześniejszą ocenę CHMP dotyczącą leczenia z użyciem mipomersenu i ryzyka dotyczącego układu krążenia. Badań klinicznych nie zaplanowano ani nie oceniano pod kątem bezpieczeństwa względem układu krążenia, zatem wnioski, które można

wyciągnąć na podstawie przedstawionych danych, są ograniczone. Choć w dalszym ciągu występuje znaczny poziom niepewności, ogólnie analizy sugerują, że leczenie z użyciem mipomersenu ma niekorzystny wpływ na kilka czynników ryzyka dotyczących układu krążenia. CHMP zauważył też, że eksperci nie byli przekonani o definitywnym braku szkodliwego działania mipomersenu na nerki i układ krążenia, i stwierdził, że przedstawione przez wnioskodawcę >50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej w ciągu 5 lat, będące następstwem stosowania mipomersenu, jest czysto hipotetyczne. Ponadto mimo zidentyfikowania istotnych zagrożeń (poza stosowaniem leku niezgodnie z zaleceniami) w ramach RMP, PRAC uznał plan za niewystarczający do dostatecznej identyfikacji ryzyka dotyczącego układu krążenia. Istnienie negatywnego wpływu mipomersenu na ryzyko dotyczące układu krążenia nie zostało wykazane, ale z uwagi na ograniczoną ilość danych nie można go wykluczyć.

Stanowisko CHMP w sprawie podstawy 3

Skupiając się na docelowej populacji z HoFH, CHMP zauważył, że odsetek pacjentów z HoFH zakwalifikowanych do trwającego 6 miesięcy badania CS5 prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, którzy zgodzili się na dalszy udział w otwartym badaniu przedłużonym CS6 (przez jeden rok lub dwa lata, uwzględniając czas trwania badania CS5), a następnie wycofali się z udziału w badaniu, wynosił około 60% (23/38) w ciągu pierwszych dwóch lat. Odsetek pacjentów, którzy wycofali się z udziału w badaniu był podobny w przypadku pacjentów z HoFH oraz w przypadku całej populacji otwartego badania przedłużonego CS6 (56%). W ciągu (maksymalnie) 2 lat leczenia prawie 50% (18/38) z tych pacjentów z HoFH wycofało się z leczenia z uwagi na zdarzenia niepożądane, głównie z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ISR), objawów grypopodobnych (FLS) oraz podwyższenia stężenia enzymów wątrobowych.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie, nawet jeśli był „podobny jak w przypadku leczenia statynami i innymi środkami obniżającymi stężenie lipidów, a także leczenia za pomocą innych zatwierdzonych leków wstrzykiwanych podskórnie w ramach podobnych, długoterminowych badań”, jak twierdził wnioskodawca, należy ocenić w kontekście zidentyfikowanych obaw dotyczących bezpieczeństwa i ograniczonej wielkości badanej populacji.

Jeśli chodzi o program wsparcia dla pacjentów stosujących produkt Kynamro, CHMP uznał, że jego przydatność, adekwatność i możliwość zastosowania w różnych krajach UE są trudne do przewidzenia.

W odniesieniu do podstawy 3 CHMP stwierdził, że wysoki odsetek pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu, jako taki nie jest wystarczającym powodem do wstrzymania zatwierdzenia skutecznej opcji leczenia w przypadku populacji z bardzo wysokim ryzykiem dotyczącym układu krążenia, ale na poziomie populacji słaba tolerancja leku skutkująca słabym przestrzeganiem zaleceń dotyczących leczenia będzie miała negatywny wpływ na użyteczność leku przeznaczonego do stosowania długoterminowego lub przez całe życie. W przypadku pojedynczego pacjenta najgorszy scenariusz zakłada nieuzyskanie potencjalnych korzyści ze stosowania mipomersenu w zakresie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności związanej z układem krążenia z uwagi na nietolerancję leku przy długoterminowym stosowaniu, z jednoczesnym wystąpieniem postępującej choroby wątroby będącej wynikiem stłuszczenia wątroby wywołanego stosowaniem mipomersenu. Ponadto CHMP

rozważył opinię z posiedzenia grupy ekspertów i zauważył, że eksperci przyznali, iż tolerancja leczenia z użyciem mipomersenu była słaba. Jednak ich zdaniem ograniczony program podawania leku w specjalnych ośrodkach mogących zapewnić wsparcie każdemu pacjentowi z osobna mógłby okazać się pomocny.

W ramach prowadzonej przez nich dyskusji CHMP omówił kwestię ewentualnego wydania pozwolenia na dopuszczenie produktu Kynamro do obrotu przy ograniczonym wskazaniu, zgodnie ze stanowiskiem wnioskodawcy przedstawionym podczas ustnych wyjaśnień. CHMP stwierdził, że w tym przypadku nie zaleci wydania tego typu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zwłaszcza z uwagi na niespełnienie wymogów art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, ponieważ wnioskodawca byłby w stanie przedłożyć kompleksowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu Kynamro w normalnych warunkach użytkowania.

CHMP omówił także kwestię możliwości wydania warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przy proponowanym ograniczonym wskazaniu. Także i tego rozwiązania nie uznano za wykonalne, nawet pomimo faktu, iż mieściło się ono w zakresie art. 2 rozporządzenia komisji (WE) nr 507/2006, ponieważ nie zostały spełnione wymogi zdefiniowane w art. 4 wspomnianego rozporządzenia, zwłaszcza te dotyczące wykazania przez wnioskodawcę korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu i możliwości przedłożenia kompleksowych danych klinicznych zgodnie z określonymi warunkami. W związku z tym wydanie takiego warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie byłoby zalecane.

Ogółem w oparciu o ocenę szczegółowych podstaw do ponownej oceny przedłożonych przez wnioskodawcę, w tym zmienionych propozycji dotyczących zarządzania ryzykiem w zakresie monitorowania zawartości tłuszczu wątrobowego i toksyczności względem tego narządu, a także zmienionego ograniczonego wskazania, zgodnie z przedstawionym wnioskiem, CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Kynamro pozostaje niekorzystny.

Podstawy decyzji odmownej

Zważywszy, że

stosunek korzyści do ryzyka długoterminowego stosowania mipomersenu pozostaje nieokreślony, nawet w przypadku zawężenia wskazania do stosowania leku wyłącznie u pacjentów z HoFH. Choć w ramach planu zarządzania ryzykiem zidentyfikowano większość z istotnych zagrożeń, system zarządzania ryzykiem uznano za niewystarczający, a zaproponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka uznano za niedostateczne w kilku kluczowych obszarach. Proponowane badania uznano za słabo zdefiniowane, a kwestią dyskusyjną pozostaje to, czy mogłyby one rozwiązać obawy budzące szczególne zainteresowanie, takie jak te dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych lub toksyczności względem wątroby.

1. W dalszym ciągu występują wątpliwości dotyczące wpływu mipomersenu na długoterminowe wyniki sercowo-naczyniowe. W szczególności obawy budzi nierównowaga ogólnej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń MACE oraz hospitalizacji z powodu tych zdarzeń. Potencjalne skutki negatywne, zwłaszcza związane ze stanami zapalnymi oraz toksycznością względem układu odpornościowego i nerek (na co wskazuje białkomocz), w stosunku do innych czynników ryzyka mogą przeciwdziałać potencjalnemu korzystnemu wpływowi na wyniki sercowo-naczyniowe w postaci obniżenia stężenia LDL-C.

2. Nie przedłożono ostatecznych dowodów uzasadniających stwierdzenie, że stłuszczenie wątroby wywoływane przez mipomersen, które jest związane z jego mechanizmem działania, ma łagodny przebieg. W dalszym ciągu występują obawy dotyczące potencjalnej progresji stłuszczeniowej choroby wątroby w kierunku stłuszczeniowego zapalenia wątroby i zwłóknienia, z powodu której monitorowanie pacjentów zagrożonych rozwinięciem się zmian zapalnych lub zwłóknieniowych obejmuje wielokrotne biopsje wątroby. Ponadto występuje potencjalne ryzyko nieodwracalności choroby wątroby, nawet w przypadku zaprzestania leczenia z użyciem mipomersenu.
3. Obawy wzbudza wysoki ogólny odsetek pacjentów, którzy wycofali się z udziału w badaniach z użyciem mipomersenu po 2–3 latach, nawet w przypadku zawężenia wyników do populacji z HoFH, co znacząco zmniejsza liczbę pacjentów mogących odnieść potencjalną korzyść wynikającą z działania obniżającego stężenie lipidów. Ponieważ główną przyczyną wycofywania się pacjentów jest nietolerancja leku, mało prawdopodobne jest, aby odsetek pacjentów kontynuujących leczenie mógł ulec poprawie w praktyce klinicznej.

CHMP stwierdza, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wyżej wymienionego produktu leczniczego nie zostały wykazane w sposób wystarczający.

Z tego względu, zgodnie z art. 12 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, CHMP zaleca odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Kynamro.