

## **Priloga**

**Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev, ki jih je predstavila Evropska  
agencija za zdravila**

## Znanstveni zaključki in podlaga za zavrnitev, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Kynamro

- Vidiki kakovosti

Kakovost zdravila velja za sprejemljivo. Fizikalno-kemijski in biološki vidiki, pomembni za nespremenljivo klinično učinkovitost zdravila, so zadovoljivo raziskani in nadzorovani. Ob sprejetju mnenja ni bilo odprtih vprašanj glede kakovosti zdravilne učinkovine ali samega zdravila.

- Vidiki učinkovitosti

Pri zdravljenju z mipomersenom kot dodatkom k statinom so na primarni časovni točki učinkovitosti (PET) opazili statistično pomembno znižanje ravni holesterola LDL za 24,7 % oziroma 35,9 % glede na izhodišče pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HoFH) oziroma hudo heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HeFH). Ob upoštevanju prilagoditve glede na rezultate pri placebo je mipomersen ravni znižal za 21 % oziroma 48 % (pri homozigotni družinski hiperholesterolemiji oziroma hudi heterozigotni družinski hiperholesterolemiji). V absolutnih vrednostih je mipomersen ob upoštevanju prilagoditve glede na rezultate pri placebo znižal ravni holesterola LDL za -100 oziroma -114 mg/dl od izhodišča do PET, kar se lahko šteje za klinično pomembno. V ključnih preskušanjih so znižanje ravni holesterola LDL za najmanj 15 % od izhodišča do PET opazili pri približno 70 % bolnikov v skupini z mipomersenom, v skupini s placebom pa pri približno 20 % bolnikov. V skupini z mipomersenom so v primerjavi s placebom opazili tudi statistično pomemben odstotek znižanja ravni apolipoproteina B, skupnega holesterola in ne-HDL-holesterola od izhodišča do PET. Vendar pa podatki iz ključnih študij in odprte podaljšane študije CS6 kažejo, da je bila stopnja prekinitve zdravljenja, predvsem zaradi nezmožnosti prenašanja zdravila, po dveh letih kar od 50–70 %, kar pomeni znatno manjše število bolnikov, pri katerih bi zdravilo lahko izkazalo dolgoročni učinek na znižanje ravni lipidov, kar je zelo zaskrbljujoče. V skupini s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je po treh letih zdravilo uporabljalo samo še 8 % bolnikov, medtem ko jih je 63 % zdravljenje prekinilo zaradi neželenih dogodkov.

Odprta ostajajo tudi vprašanja glede dolgoročnega vpliva mipomersena na kardiovaskularni izid. Možni negativni učinki na kardiovaskularne dejavnike tveganja bi lahko odtehtali morebitne koristne učinke na kardiovaskularni sistem zaradi znižanja ravni holesterola LDL.

- Vidiki varnosti

Zbirka podatkov o varnosti mipomersena iz izvedenega kliničnega programa je omejena zaradi dejstva, da je prvotna ciljna populacija vključevala bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, pa čeprav samo tiste s hudo obliko, zato obstaja resen dvom glede varnosti zdravila za obe skupini bolnikov. Ker je zdravilo namenjeno za zdravljenje bolnikov z visokim kardiovaskularnim tveganjem, se je zaradi podatkov o resnih neželenih srčnih dogodkih (MACE) med študijami 3. faze pojavila zaskrbljenost glede njegove varnosti.

Mipomersen pomembno zniža raven holesterola LDL, vendar ima lahko dolgotrajna uporaba zdravila tudi druge vplive na kardiovaskularne dejavnike tveganja, ki bi lahko odtehtali koristi zdravila.

Mipomersen ima neželene učinke na jetra, prav tako pa ni mogoče izključiti drugih mehanizmov okvare jeter, ki se lahko pojavijo poleg kopičenja maščob. Predvsem je z učinkom na zniževanje ravni holesterola verjetno tesno povezana steatoza, zaradi česar je še bolj vprašljiva možnost dolgoročnega zdravljenja s tem zdravilom, zlasti pri bolnikih, pri katerih so koristni učinki na raven lipidov v krvi najbolj opazni. Mejna vrednost, pri kateri jetrna steatoza ali jetrna maščobna frakcija povzroči vnetje in napredovalo bolezen jeter, ni znana, zato je spremljanje pojava neželenih dogodkov, povezanih z jetri, oteženo.

Pojav večjega števila novotvorb in primerov raka predstavlja dodatno skrb glede varnosti. Povezava med zdravljenjem z mipomersenom in pojavom novotvorb ni dokazana, predvsem zaradi nizke stopnje pojavnosti, pomanjkljivega sistematičnega vrednotenja med študijami in kratkega časa spremljanja po začetku zdravljenja z mipomersenom, vendar pa ostajajo odprta vprašanja o klinični pomembnosti omenjenega odkritja. Mipomersen je povezan tudi z visoko pojavnostjo simptomov, podobnih gripi, vplivom na označevalce vnetja in zmanjšanjem koncentracije komponente komplementa C3. Mipomersen je lahko imunogen; protitelesa so opazili pri 65 % bolnikov, ki so uporabljali zdravilo. Poleg tega so pri bolnikih, pri katerih so se tvorila protitelesa, opazili izrazitejšo aktiviranje komplementa. Vendar pa pomen teh ugotovitev ni jasn.

Zato je odbor CHMP 13. decembra 2012 zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za mipomersen negativno.

Na podlagi znanstvenih zaključkov, ki jih je odbor CHMP sprejel 13. decembra 2012, se lahko sklepa, da zdravila Kynamro ni mogoče odobriti za zdravljenje

*Zdravilo Kynamro je zaviralec sinteze apolipoproteina B, indicirano kot dopolnilo k največjim dovoljenim odmerkom zdravil za zniževanje ravni lipidov in dieti za zniževanje holesterola v lipoproteinih majhne gostote (LDL) pri odraslih bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HoFH).*

V nadaljevanju so navedeni razlogi za zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom.

Dolgoročno razmerje med koristmi in tveganji za mipomersen ostaja neopredeljeno, kljub temu da je indikacija omejena na bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

- Razlog 1: Odbor CHMP je zaskrbljen predvsem zaradi dolgoročnih posledic jetrne steatoze, ki jo povzroča mipomersen, in dejstva, da jih je v klinični praksi težko spremljati z neinvazivnimi testi.
- Razlog 2: Odprta ostajajo tudi vprašanja glede dolgoročnega vpliva mipomersena na kardiovaskularni izid. Še zlasti je zaskrbljujoče številčno neravnovesje skupnih kardiovaskularnih dogodkov, resnih neželenih srčnih dogodkov in primerov bolnišničnega zdravljenja zaradi kardiovaskularnih zapletov. Možni neželeni učinki, zlasti vnetne reakcije, imunske reakcije, povišanje krvnega tlaka in toksični učinki na ledvica (ki se kažejo s proteinurijo), na druge kardiovaskularne dejavnike tveganja bi lahko odtehtali morebitne koristne učinke na kardiovaskularni sistem zaradi znižanja holesterola LDL.

- Razlog 3: Visoka skupna stopnja prekinitve zdravljenja z mipomersenom, tudi med omejeno populacijo s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ki so jo zabeležili po 2–3 letih, je še naprej zelo zaskrbljujoča, saj pomeni znatno zmanjšanje števila bolnikov, pri katerih bi lahko zdravilo izkazalo koristi v smislu znižanja ravni lipidov. Ker je glavni razlog za prekinitvev nezmožnost prenašanja zdravljenja, ni verjetno, da bi bila stopnja v standardni praksi pri manj omejeni populaciji bolnikov drugačna.

Na podlagi zgoraj navedenih razlogov je predlagatelj 31. januarja 2013 predstavil podrobne razloge za zahtevek za ponovni pregled mnenja, v katerem je odbor CHMP priporočil zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom.

*Povzetek razlogov predlagatelja za zahtevek za ponovni pregled:*

Predlagatelj je zahteval ponovni pregled mnenja odbora CHMP o mipomersenu za ponovno oceno razmerja med tveganji in koristmi pri izredno majhni populaciji bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HoFH) (v Evropski uniji je približno 500 bolnikov), katerih zdravstvene potrebe večinoma niso zadovoljene. Predlagatelj je obravnaval zadržke Odbora glede varnosti za jetra in kardiovaskularni sistem, prenašanja zdravila in stopenj prekinitve zdravljenja ter predstavil načrte za obvladovanje tveganja po pridobitvi dovoljenja z vidika razmerja med tveganji in koristmi pri populaciji bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, za katerega predlagatelj meni, da je pozitivno.

Indikacija, ki je bila prvotno predlagana v vlogi za pridobitev dovoljenja za promet z mipomersenom, je vključevala homozigotno družinsko hiperholesterolemijo in hudo heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Po razpravi na sestanku Znanstvene svetovalne skupine (SAG) septembra 2012 je predlagatelj indikacijo omejil na bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ki so zaradi vseživljenjske izpostavljenosti izjemno visokim ravnem holesterola v lipoproteinih majhne gostote (LDL) podvrženi kardiovaskularni obolevnosti in zgodnji umrljivosti. Koristi mipomersena pri zniževanju holesterola LDL pri zadevni populaciji z velikim tveganjem za prezgodnjo smrt bi lahko bile velike (glede na metaanalizo več kliničnih preskušanj obstaja verjetnost za več kot 50-odstotno zmanjšanje tveganja za koronarno bolezen srca) v primerjavi z znanimi in možnimi tveganji, povezanimi z mipomersenom.

Predlagatelj je obravnaval naslednja vprašanja:

- statistično pomembno povprečno znižanje holesterola LDL za 25 % (absolutna sprememba -2,92 mmol/l) pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ki so pred tem že prejeli največje dovoljene odmerke zdravil za zniževanje ravni lipidov, je izjemnega pomena za to majhno skupino bolnikov, katerih zdravstvene potrebe večinoma niso zadovoljene;
- neželeni učinki mipomersena na jetra (vključno s porastom jetrnih transaminaz in maščob v jetrih) se pri večini bolnikov po daljšem zdravljenju zmanjšajo ali ustalijo in se po prekinitvi zdravljenja z mipomersenom vrnejo na izhodiščne vrednosti. Predlagatelj je predstavil celovit pristop k obvladovanju tveganj, povezanih z neželenimi učinki na jetra, vključno s spremljanjem jetrnih transaminaz, slikanjem jeter za oceno maščob v jetrih in opazovanjem kliničnih znakov/simptomov možne okvare jeter;
- na podlagi majhnega števila testiranih bolnikov, 6-mesečnih s placebom

nadzorovanih študij zdravljenja in 6-mesečnega nadaljnega spremljanja ni mogoče podati dokončnih zaključkov glede kardiovaskularnih neželenih učinkov, opaženih v kliničnih študijah; na drugi strani z rezultati dosedanjih analiz ni mogoče utemeljiti različnih stopenj resnih neželenih srčnih dogodkov, opaženih v skupinah, ki so prejemale zdravljenje. Predlagatelj bo pridobil dodatne podatke iz trenutnih in predlaganih študij;

- stopnje prekinitve zdravljenja z mipomersenom (ob upoštevanju časa zdravljenja, v katerega je privolil bolnik) so podobne stopnjam, opaženim v podobnih dolgoročnih študijah zdravljenja s statini in drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov ter drugimi odobrenimi zdravili za injiciranje pod kožo, čeprav zaradi pomanjkljivega nadzora s placebom v tej dolgoročni podaljšani študiji ni mogoče oceniti dejanske stopnje vztrajanja pri zdravljenju. Predlagatelj je kot rešitev predlagal podporni program za bolnike (obsežen program za pomoč pri vztrajanju pri zdravljenju). Čeprav nekateri bolniki prekinajo zdravljenje, bi lahko zdravilo pri tistih, ki ga uporabljajo dlje časa, znatno znižalo holesterol LDL.

Predlagatelj je predložil posodobljen povzetek glavnih značilnosti zdravila in načrt za obvladovanje tveganja ter študijo o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS) in meni, da mipomersen predstavlja pomembno možnost zdravljenja za bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, katerih zdravstvene potrebe večinoma niso zadovoljene.

*Odbor CHMP je obravnaval naslednje:*

Preučil je podrobne razloge za ponovni pregled in utemeljitve predlagatelja ter upošteval mnenje Odbora za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (s sestanka odbora, ki je potekal od 4.–7. februarja 2013) in svetovalne strokovne skupine, ki se je sestala 12. marca 2013.

*Mnenje odbora CHMP o razlogu 1*

V kliničnem razvojnem programu so pri bolnikih, ki so prejemali mipomersen, pogosto opazili porast jetrnih transaminaz (ALT, AST) in maščob v jetrih.

*Povišanje jetrnih encimov*

Za prikaz povišanja encimov ALT in AST so povzeti rezultati iz združenih študij 3. faze (mipomersen n=261, placebo n=129, vključeni so bolniki s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo in s hudo heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo). V združenih študijah 3. faze so povišanje ravni ALT in AST, ki so izpolnile po protokolu določene kriterije spremljanja/varnosti kemičnih snovi v jetrih, opazili pri šestintridesetih bolnikih (13,8 % bolnikov), zdravljenih z mipomersenom. Pri 14 (5,4 %) od teh bolnikov so zdravljenje z mipomersenom prekinili (pravila za prekinitve so bila  $\geq 8 \times \text{ULN}$  za AST/ALT pri enem merjenju,  $\geq 5 \times \text{ULN}$  za AST/ALT več kot 7 dni ali  $\geq 3 \times \text{ULN}$  za AST/ALT in povišan bilirubin). Pri 19 od 22 bolnikov v skupini z mipomersenom, ki so imeli ravni ALT  $\geq 3 \times \text{ULN}$ , so med nadaljnjim zdravljenjem opazili znižanje ravni ALT pod  $3 \times \text{ULN}$ . V odprti podaljšani študiji so pri bolnikih opazili povišanje ravni ALT (18 %), povišanje ravni AST (16 %), povišanje jetrnih encimov (3 %), nenormalne teste delovanja jeter (2 %) in porast transaminaz (0,7 %). Dvaindvajset (15,6 %) bolnikov je imelo povišane ravni ALT in AST, ki so izpolnile po protokolu določene kriterije spremljanja/varnosti kemičnih snovi v jetrih; pri 8 (5,7 %) od teh bolnikov so zdravljenje z mipomersenom prekinili.

Predlagatelj trdi, da se pri večini bolnikov ravni ALT in AST stabilizirajo ali znižajo celo pri neprekinjenem zdravljenju oziroma se po prekinitvi zdravljenja z mipomersenom vrnejo na (ali skoraj na) izhodiščne vrednosti. Vendar se to ne zgodi pri vseh bolnikih in še vedno ni povsem jasno, kakšno je tveganje za okvaro jeter pri bolnikih s trajno povišanimi ravnmi ALT in AST. Iz razpoložljivih podatkov tudi ni jasno, ali so ravni ALT in AST pri bolnikih dosegle najvišjo vrednost (konstantno raven). V vseh študijah 3. faze so bolnike izločali zaradi „hujših bolezni jeter“. V ključni študiji pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (ISIS 301012-CS5) so izločali tudi bolnike z dokumentirano boleznijo jeter, cirozo jeter ali steatozo v preteklosti. Določeni so bili tudi izločilni kriteriji, ki naj bi zagotovili ustrezno delovanje jeter na podlagi laboratorijskih vrednosti (ALT, ALT > 1,5 x ULN).

### *Steatoza*

Odbor CHMP je upošteval, da so v dveh študijah 3. faze (ISIS 301012-CS7 in ISIS 301012-CS12) z magnetnim resonančnim slikanjem (MRS) ocenjevali jetrno maščobno frakcijo na začetku zdravljenja in po 28. tednih (ali ob predčasni prekinitvi zdravljenja):

- srednje povečanje jetrne maščobne frakcije, opaženo pri bolnikih, zdravljenih z mipomersenom, je bilo 9,6 %, pri tistih, zdravljenih s placebom, pa 0,02 %;
- pri 61,8 % (63 od 102) bolnikov, ki so prejeli mipomersen in so jih spremljali z MRS, se je količina maščob v jetrih povečala za  $\geq 5$  % glede na izhodiščno vrednost.

V odprti podaljšani študiji je bilo premalo bolnikov z razpoložljivimi podatki od začetka študije ter iz 26., 52. in 72. tedna, da bi lahko podali dokončne zaključke glede dolgoročnega vpliva zdravljenja z mipomersenom na kopičenje maščob v jetrih. V ključni študiji pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (ISIS 301012-CS5) po začetku študije niso redno merili maščob v jetrih, vendar so po zagotovilih predlagatelja pri 11 bolnikih iz študije CS5 izmerili količino maščob na začetku študije in po 12 mesecih zdravljenja z mipomersenom ali kasneje.

Opažena je bila povezava med večjim povišanjem vrednosti maščob v jetrih in višjim odstotkom znižanja ravni apolipoproteina B, ki ustreza mehanizmu delovanja mipomersena, kar kaže na neposredno povezavo med stopnjo znižanja ravni lipidov zaradi učinkov mipomersena in stopnjo steatoze, pri čemer CHMP meni, da gre za zaskrbljujočo ugotovitev, ki bi morala biti podrobneje obravnavana.

Po podatkih iz literature (npr. kot je povzeto v smernicah AWMF za histopatologijo nealkoholne in alkoholne zamaščenosti jeter; Nemško združenje za patologijo, 2009) naravnega poteka jetrne steatoze/nealkoholne zamaščenosti jeter (NAFLD) pri posameznih bolnikih ni mogoče predvideti; podatki kažejo, da bi lahko steatoza napredovala v steatohepatitis/nealkoholni steatohepatitis pri približno 10–20 % bolnikov, od katerih naj bi jih 5 % na koncu zbolelo za cirozo. Ker v študijah uporabe mipomersena niso redno opravljali biopsije jeter, ni jasno, ali so se pri majhnem ali velikem deležu bolnikov s steatozo, ki je posledica uporabe mipomersena, pojavile tudi vnetne spremembe in fibroza, tj. možnost za razvoj steatohepatitisa, ki ga ni mogoče odpraviti po prekinitvi zdravljenja.

Zato je CHMP zaključil, da predlagatelj v zvezi s hepatotoksičnostjo mipomersena ni predstavil nobenih utemeljitev, ki ne bi bili obravnavani že med prvim postopkom in na podlagi katerih bi bilo mogoče podati drugačne zaključke. Zdravljenje z

mipomersenom lahko povzroči povišanje jetrnih encimov in jetrno steatozo ter posledično steatohepatitis. Odbor je še vedno zaskrbljen, da bi se zato čez nekaj let lahko razvila jetrna fibroza in na koncu tudi ciroza. Ker obstaja povezava med kopičenjem maščob v jetrih in učinkom mipomersena na holesterol LDL, je verjetno, da bi se omenjeni neželeni učinki na jetra pokazali pri skoraj vseh bolnikih, pri katerih bi zdravilo imelo pomembne koristi.

Ključno vprašanje je, kako opredeliti bolnike s posebnim tveganjem za dolgotrajno okvaro jeter in ali se lahko pri nekaterih bolnikih, pri katerih se povišane ravni transaminaz in maščob v jetrih po prekinitvi zdravljenja z mipomersenom ne vrnejo na izhodiščne vrednosti, razvije trajna hepatotoksičnost ter ki so torej bolniki, pri katerih obstaja tveganje za napredovalo bolezen jeter. Čeprav se tovrstno obolenje jeter razvije po dolgotrajnem zdravljenju, kar pomeni, da bi zdravilo lahko izkazalo kardiovaskularne koristi, se lahko hepatotoksičnost razvije tudi kot posledica povišanja jetrnih encimov po kratkotrajnem zdravljenju, četudi ga bolniki prekinejo zgodaj. Za te bolnike zdravilo nima nobenih kardiovaskularnih koristi. Mipomersen je zdravilo, namenjeno za dolgotrajno uporabo; zato so pred odobritvijo dovoljenja za promet z njim nujno potrebni dodatni podatki o dolgoročni varnosti za jetra bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Odbor CHMP je zaključil, da do tega trenutka predlagatelj ni predložil tovrstnih podatkov.

*Mnenje odbora CHMP o razlogu 2:*

*Retrospektivna analiza kardiovaskularnega tveganja*

Ključne študije uporabe mipomersena niso bile vnaprej zasnovane ali določene za spremljanje kardiovaskularne varnosti, zato so na podlagi predloženih podatkov mogoči zgolj omejeni zaključki. Po mnenju odbora CHMP gre za veliko pomanjkljivost, kritiko pa je izrazila tudi svetovalna strokovna skupina.

V veljavnih smernicah za klinična preskušanja zdravil za zdravljenje motenj lipidov (CPMP/EWP/3020/03/2004) je v zvezi s tem vprašanjem navedeno, da mora biti zbirka podatkov o varnosti dovolj velika, da se lahko utemeljeno izključi vsakršen sum o negativnem vplivu novega zdravila na stopnjo umrljivosti, in da je izpolnjevanje te zahteve še zlasti pomembno pri zdravilih, ki spadajo v novo terapevtsko skupino. V smernicah je navedeno tudi, da „se lahko zdravilo, ki vpliva na lipide, odobri samo, če ni nobenih znakov negativnega vpliva na obolevnost in stopnjo umrljivosti. V nasprotnem primeru so obvezne dodatne študije za razjasnitev vpliva zdravila na omenjene parametre“. Vprašanje vnaprejšnjega načrtovanja spremljanja kardiovaskularne varnosti je še podrobneje obravnavano v osnutku smernic za klinične preiskave zdravil za zdravljenje motenj lipidov (EMA/CHMP/718840/2012).

CHMP se je strinjal, da pri tako majhni populaciji, kot je populacija bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ni mogoče zbrati velike zbirke podatkov; kljub temu pa je treba spremljati podatke o kardiovaskularni varnosti, kot je navedeno v omenjenih smernicah. Zato je odsotnost vnaprej določenega spremljanja kardiovaskularnih dogodkov brez dvoma pomanjkljivost in če so prisotne opazne razlike glede kardiovaskularnih dogodkov, je to lahko razlog za zaskrbljenost kljub majhni podatkovni zbirki.

*Številčno neravnovesje kardiovaskularnih dogodkov*

Kljub dejstvu, da so bile opravljene naknadne analize kardiovaskularnih dogodkov, je

neravnovesje, ki so ga opazili v ključnih študijah, zaskrbljujoče. Na drugi strani pa je mogoče zaradi dejstva, da v združenih ključnih študijah 3. faze pri bolnikih z zelo visokim kardiovaskularnim tveganjem v skupini s placebom niso opazili tovrstnih dogodkov, srazmerno majhnega vzorca in kratkega trajanja študije, te ugotovitve pripisati tudi naključju. Ta pomislek temelji na dejstvu, da bi pri populaciji z visokim tveganjem pričakovali večje število tovrstnih dogodkov tudi v skupini s placebom. Dejansko so pri primerljivi populaciji za sestavljeni opazovani dogodek (srčni infarkt brez smrtnega izida in srčna smrt) zabeležili letno stopnjo 6 % (Scandinavian-Simvastatin Survival Study Group, 1995, Lancet). Podobna ali celo višja stopnja se lahko pričakuje za MACE (ki vključujejo akutni srčni infarkt, kap ali cerebrovaskularne dogodke (CVA), nestabilno angino pectoris, perkutano koronarno intervencijo (PCI) in kirurško premostitev koronarnih arterij (CABG)) pri populaciji bolnikov, vključenih v ključne študije 3. faze (bolniki s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo in hudo heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo). Poleg tega so v združenih študijah 2. in 3. faze, v katere je bila vključena populacija bolnikov z nekoliko manjšim kardiovaskularnim tveganjem (v primerjavi z zelo visokim kardiovaskularnim tveganjem pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo), v skupini s placebom zabeležili večje število resnih neželenih srčnih dogodkov, kar ponovno kaže na to, da bi lahko bila odsotnost resnih neželenih srčnih dogodkov v skupini s placebom v ključnih študijah z majhnim skupnim številom bolnikov naključna. Kljub temu ni mogoče spregledati pomembnosti neposredne primerjave z mipomersenom v dveh preskušanjih.

#### *Možni učinek znižanja holesterola LDL*

Predlagatelj trdi, da bi lahko stopnja znižanja holesterola LDL, opažena pri zdravljenju z mipomersenom, prispevala k več kot 50-odstotnemu zmanjšanju tveganja za koronarno bolezen srca, na kar nakazujejo metaanalize podatkov iz različnih študij (Baigent, 2010, the Lancet). CHMP je menil, da bi to pomenilo, da koristi mipomersena za zdravljenje bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo odtehtajo z njim povezane neznane neželene učinke. Medtem ko se je strinjal, da je mogoče predvideti, da bi znižanje holesterola LDL dolgoročno zmanjšalo kardiovaskularno tveganje, je menil, da je napovedano 50-odstotno zmanjšanje tveganja za koronarno bolezen srca špekulativno. Nemogoče je z gotovostjo potrditi relevantnost predlaganih ekstrapolacij, tj. ali bi znižanje holesterola LDL pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ki imajo na začetku močno povišane ravni holesterola LDL, pomenilo tudi enako zmanjšanje kardiovaskularnega tveganja, kot to velja pri široki populaciji bolnikov s hiperlipidemijo v različnih zdravstvenih stanjih, ki uporabljajo statine. S to ugotovitvijo so se strinjali tudi strokovnjaki, ki so menili, da je ekstrapolacija zgolj hipotetična.

Prav tako je treba upoštevati, da ocene temeljijo na rezultatih študije z majhnim številom bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, zato kljub dokazanemu učinku mipomersena na znižanje holesterola LDL takšne ocene ne morejo biti povsem natančne. Poleg tega je znižanje holesterola LDL le eden od mehanizmov, ki vplivajo na kardiovaskularna tveganja, kot že omenjeno, pa škodljivi učinki, ki bi lahko izničili izboljšanje, niso dopustni.

Zaključek glede razloga 2 je, da razprava predlagatelja za ponovni pregled mnenja o zdravilu Kynamro ni prinesla novih spoznanj, ki bi vplivala na predhodno oceno mipomersena in kardiovaskularnega tveganja, ki jo je podal odbor CHMP. Klinične



študije niso bile vnaprej zasnovane ali določene za spremljanje kardiovaskularne varnosti, tako da so na podlagi predloženih podatkov mogoči zgolj omejeni zaključki. Čeprav ostaja veliko nejasnosti, na splošno analize kažejo na možnost neugodnih učinkov mipomersena na več kardiovaskularnih dejavnikov tveganja. CHMP je upošteval tudi, da strokovnjaki niso izključili možnosti povezave mipomersena z okvarami ledvic in kardiovaskularnimi dogodki, in zaključil, da je 50-odstotno zmanjšanje tveganja za koronarno bolezen srca v 5 letih zdravljenja z mipomersenom, ki ga je napovedal predlagatelj, zgolj hipoteza. Poleg tega PRAC meni, da načrt za obvladovanje tveganja sicer obravnava pomembna tveganja (razen uporabe, ki ni v skladu z indikacijami), vendar ne zadostuje za ustrezno opredelitev kardiovaskularnih tveganj. Neželeni učinek mipomersena na kardiovaskularne dejavnike tveganja ni dokazan, vendar ga zaradi omejenih podatkov ni mogoče izključiti.

### *Mnenje odbora CHMP o razlogu 3*

CHMP je upošteval, da je bila stopnja prekinitve zdravljenja pri ciljni populaciji bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ki so bili vključeni v ključno dvojno slepo 6-mesečno študijo CS5 in so privolili tudi v sodelovanje v odprti podaljšani študiji CS6 (za eno ali dve leti, vključno s časom študije CS5), približno 60 % (23/38) v prvih dveh letih. Stopnja prekinitve zdravljenja je bila podobna pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo in celotni populaciji v odprti podaljšani študiji CS6 (56 %). V (največ) dveh letih zdravljenja je skoraj 50 % (18/38) bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo prekinilo zdravljenje zaradi neželenih dogodkov, zlasti reakcij na mestu injiciranja, simptomov, podobnih gripi, in povišanja jetrnih encimov.

Stopnjo prekinitve zdravljenja je kljub trditvam predlagatelja, da je „podobna stopnji, opaženi v podobnih dolgoročnih študijah zdravljenja s statini in drugimi zdravili za zniževanje ravni lipidov ter drugimi odobrenimi zdravili za injiciranje pod kožo“, treba obravnavati v okviru obstoječih pomislekov glede varnosti in omejene preučevane populacije.

Glede podpornega programa za bolnike, ki uporabljajo zdravilo Kynamro, je odbor CHMP menil, da je njegovo koristnost, primernost in uporabnost v različnih državah EU težko predvideti.

Glede razloga 3 je odbor CHMP zaključil, da visoka stopnja prekinitve zdravljenja kot taka ni zadosten razlog za zavrnitev odobritve učinkovite možnosti zdravljenja za populacijo bolnikov z zelo visokim kardiovaskularnim tveganjem, vendar pa slabo prenašanje zdravila na ravni populacije in posledično nizka stopnja vztrajanja pri zdravljenju zmanjšujeta koristnost zdravila, namenjenega za dolgoročno/vseživljenjsko uporabo. Najslabši možen rezultat pri posameznem bolniku bi lahko bil, da zaradi nezmožnosti prenašanja dolgotrajnega zdravljenja ne bi mogel izkoristiti koristnih učinkov mipomersena na zmanjšanje kardiovaskularne obolevnosti/umrljivosti, bi pa razvil napredovalo bolezen jeter kot posledico steatohepatitisa, ki ga lahko povzroči mipomersen. CHMP je preučil tudi mnenja s sestanka strokovne skupine in upošteval, da so se strokovnjaki strinjali, da bolniki slabo prenašajo zdravljenje z mipomersenom. Na drugi strani so strokovnjaki menili, da bi bil morda lahko koristen program omejenega predpisovanja v strokovnih centrih, ki so zmožni zagotoviti podporo bolnikom glede na posameznikove potrebe.

V delu razprave je CHMP preučil možnost odobritve dovoljenja za promet z zdravilom

Kynamro v izjemnih okoliščinah za omejeno indikacijo, ki jo je med ustno obrazložitvijo navedel predlagatelj. Zaključil je, da tovrstne odobritve dovoljenja za promet z zdravilom v tem primeru ni mogoče priporočiti, ker niso izpolnjene zahteve iz člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, predvsem zato, ker predlagatelj ne more predložiti izčrpnih podatkov o učinkovitosti in varnosti zdravila Kynamro pri običajni uporabi.

CHMP je preučil tudi možnost pogojne odobritve dovoljenja za promet z zdravilom za navedeno omejeno indikacijo. Zaključil je, da tudi tovrstna odobritev ni mogoča, četudi jo dopušča člen 2 Uredbe Komisije (ES) št. 507/2006, saj niso bile izpolnjene zahteve iz člena 4 iste uredbe, zlasti da bi moral predlagatelj dokazati, da je razmerje med tveganji in koristmi pozitivno, in da je verjetno, da bo predložil izčrpne klinične podatke v skladu s posebnimi pogoji. Pogojne odobritve dovoljenja za promet z zdravilom zato ni bilo mogoče priporočiti.

Po preučitvi podrobnih razlogov za ponovni pregled mnenja, ki jih je predložil predlagatelj, vključno z dopolnjenimi predlogi za obvladovanje tveganja s spremljanjem lipidov v jetrih in toksičnosti za jetra, ter posodobljene omejene indikacije, ki jo je predlagal predlagatelj, je CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo Kynamro še vedno negativno.

### **Podlaga za zavrnitev**

Ob upoštevanju naslednjega:

Dolgoročne koristi oziroma tveganja, povezana z mipomersenom, ostajajo neopredeljena, čeprav je indikacija omejena na bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Čeprav je v načrtu za obvladovanje tveganja obravnavana večina pomembnih tveganj, je sistem za obvladovanje tveganja nezadosten, predlagani ukrepi za zmanjševanje tveganja pa so pomanjkljivi na številnih pomembnih področjih. Predlagane študije so slabo opredeljene, zato je vprašanje, ali bi lahko pomagale odpraviti pomisleke, povezane predvsem s kardiovaskularnimi dogodki/toksičnostjo za jetra.

1. Odprta ostajajo vprašanja glede dolgoročnega učinka mipomersena na kardiovaskularni izid. Še zlasti je zaskrbljujoče številčno neravnovesje skupnih kardiovaskularnih dogodkov, resnih neželenih srčnih dogodkov in primerov bolnišničnega zdravljenja zaradi kardiovaskularnih zapletov. Možni neželeni učinki, zlasti vnetne reakcije, imunske reakcije in toksični učinki na ledvica (ki se kažejo s proteinurijo), na druge kardiovaskularne dejavnike tveganja bi lahko odtehtali morebitne koristne učinke na kardiovaskularni sistem zaradi znižanja ravni holesterola LDL.
2. Predlagatelj ni predložil trdnih dokazov v podporo domnevi o neškodljivem poteku jetrne steatoze, ki jo povzroča mipomersen in je povezana z njegovim mehanizmom delovanja. Še vedno je zaskrbljujoče možno napredovanje zamaščenosti jeter v steatohepatitis in fibrozo, zaradi česar bi bila potrebna redna biopsija jeter za spremljanje bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za pojav vnetnih in fibroznih sprememb. Prav tako obstaja tveganje za trajno okvaro jeter, četudi se zdravljenje z mipomersenom prekine.
3. Visoka stopnja prekinitve zdravljenja z mipomersenom, opažena po 2–3 letih, tudi pri omejeni populaciji bolnikov s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, je še naprej zaskrbljujoča, saj to pomeni znatno

zmanjšanje števila bolnikov, pri katerih bi zdravilo lahko izkazalo koristi v smislu znižanja ravni lipidov. Ker je glavni razlog za prekinitev nezmožnost prenašanja zdravila, ni verjetno, da bi bila stopnja v klinični praksi drugačna;

je odbor CHMP menil, da varnost in učinkovitost zgoraj navedenega zdravila nista bili ustrezno oziroma zadovoljivo dokazani.

Zato je v skladu s členom 12 Uredbe (ES) št. 726/2004 priporočil zavrnitev dovoljenja za promet z zdravilom Kynamro.