



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. März 2013  
EMA/275107/2013  
EMA/H/C/002429

## Fragen und Antworten

---

# Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Kynamro (Mipomersen)

## Ergebnis der erneuten Überprüfung

Am 13. Dezember 2012 gab der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten ab und empfahl die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Kynamro, das zur Behandlung von Patienten mit bestimmten Formen von familiärer Hypercholesterinämie vorgesehen ist. Das Unternehmen, das die Zulassung beantragte, ist Genzyme Europe B.V.

Der Antragsteller ersuchte um eine Überprüfung des Gutachtens. Nach Prüfung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das ursprüngliche Gutachten und bestätigte am 21. März 2013 die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

## Was ist Kynamro?

Kynamro ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Mipomersen enthält. Es sollte als Lösung zur Injektion unter die Haut erhältlich sein.

## Wofür sollte Kynamro angewendet werden?

Kynamro sollte zur Behandlung von Patienten mit einer als familiäre Hypercholesterinämie bezeichneten Erbkrankheit angewendet werden, die hohe Cholesterinspiegel im Blut verursacht. Ursprünglich sollte es für die Behandlung von zwei eng miteinander verwandten Formen dieser Krankheit angewendet werden, die als „schwere heterozygote“ und „homozygote“ familiäre Hypercholesterinämie bezeichnet werden. Im Rahmen der Bewertung von Kynamro wurde das Anwendungsgebiet ausschließlich auf äußerst schwer betroffene Patienten mit homozygoter und komplizierter heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie eingeschränkt.

Es sollte in Kombination mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln und einer fettarmen Diät angewendet werden.



## Wie soll Kynamro wirken?

Der in Kynamro enthaltene Wirkstoff, Mipomersen, ist ein „Antisense-Oligonukleotid“, ein sehr kurzes DNA-Fragment, das entwickelt wurde, um die Produktion eines als Apolipoprotein B bezeichneten Proteins zu hemmen, indem es an das Erbgut der Zellen anbindet, die für die Produktion dieses Proteins verantwortlich sind. Apolipoprotein B ist Hauptbestandteil des allgemein unter der Bezeichnung „schlechtes Cholesterin“ bekannten „Low-Density-Lipoprotein“ (LDL)-Cholesterins sowie von zwei eng verwandten Cholesterinarten, die als „Intermediate-Density-Lipoprotein“ (IDL)- und als „Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL)-Cholesterin bezeichnet werden. Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie weisen im Blut hohe Spiegel dieser beiden Cholesterinarten auf, wodurch das Risiko einer koronaren Herzerkrankung (Herzerkrankung, die durch eine Verstopfung der den Herzmuskel versorgenden Blutgefäße verursacht wird) erhöht ist. Durch Hemmung der Produktion von Apolipoprotein B sollte Kynamro die Spiegel dieser Lipoproteintypen im Blut der Patienten senken.

## Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von Kynamro wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

Das Unternehmen legte die Ergebnisse aus zwei Hauptstudien vor. In der einen Studie wurden 51 Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie und in der anderen 58 Patienten mit schwerer heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. In den beiden Studien wurden die Wirkungen von Kynamro in Ergänzung zu einer Behandlung mit anderen cholesterinsenkenden Arzneimitteln und einer fettarmen Diät über einen 26-wöchigen Behandlungszeitraum mit Placebo verglichen. Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Senkung der LDL-Cholesterinspiegel bei den Patienten.

## Was waren die Hauptbedenken, die den CHMP veranlassten, die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu empfehlen?

Im Dezember 2012 zeigte sich der CHMP darüber besorgt, dass selbst in der eingeschränkten Gruppe der Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ein hoher Patientenanteil die Behandlung mit dem Arzneimittel hauptsächlich aufgrund von Nebenwirkungen innerhalb von zwei Jahren abgebrochen hatte. Man betrachtete dies als eine wesentliche Einschränkung, da Kynamro für eine Langzeitbehandlung bestimmt ist. Der CHMP war zudem aufgrund der potenziellen langfristigen Folgen der Leberuntersuchungsergebnisse besorgt, die eine Fettanhäufung in der Leber und erhöhte Enzymwerte aufzeigten. Er war nicht davon überzeugt, dass die vom Unternehmen vorgeschlagenen Maßnahmen ausreichen, um dem Risiko eines nicht reversiblen Leberschadens vorzubeugen. Ferner war der Ausschuss besorgt, weil bei Patienten, die mit Kynamro behandelt wurden mehr kardiovaskuläre Ereignisse (Probleme im Zusammenhang mit dem Herzen und der Blutgefäße) registriert wurden, als bei Patienten, die Placebo erhielten. Dies hinderte den CHMP an der Schlussfolgerung, dass der angestrebte kardiovaskuläre Nutzen von Kynamro im Hinblick auf die Senkung der Cholesterinwerte dessen potenzielles kardiovaskuläres Risiko überwiegt. Zu dem Zeitpunkt war der CHMP der Ansicht, dass die Vorteile von Kynamro gegenüber den Risiken nicht überwiegen, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen.

Die Bedenken des CHMP konnten im Rahmen der im März 2013 durchgeführten erneuten Überprüfung nicht entkräftet werden und wurden auch durch die vom Unternehmen vorgeschlagenen Maßnahmen nicht vollständig ausgeräumt. Die vom CHMP empfohlene Versagung wurde daher nach der erneuten Überprüfung bestätigt.

## **Welche Konsequenzen hat diese Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen teilnehmen?**

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass im Rahmen von klinischen Studien Patienten das Arzneimittel auch weiterhin erhalten werden. Patienten, die eine Teilnahme an „Compassionate-Use“-Programmen beantragen, werden nach wie vor beurteilt werden und erhalten das Arzneimittel, sofern sie geeignet sind.

Sollten Sie an einer klinischen Studie oder einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.