



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 Μαρτίου 2013
EMA/275086/2013
EMA/H/C/002429

Ερωτήσεις και απαντήσεις

Απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Kynamro (μιπομερσένη)

Αποτέλεσμα επανεξέτασης

Στις 13 Δεκεμβρίου 2012, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) εξέδωσε αρνητική γνώμη, εισηγούμενη την απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το φαρμακευτικό προϊόν Kynamro, το οποίο προορίζεται για τη θεραπεία ασθενών με συγκεκριμένες μορφές οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Η εταιρεία που υπέβαλε αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας είναι η Genzyme Europe B.V.

Ο αιτών ζήτησε επανεξέταση της γνώμης. Κατόπιν εκτίμησης των λόγων της αίτησης επανεξέτασης, στις 21 Μαρτίου 2013, η CHMP επανεξέτασε την αρχική γνώμη, αλλά ενέμεινε στην εισήγησή της περί απόρριψης της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Τι είναι το Kynamro;

Το Kynamro είναι φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία μιπομερσένη. Επρόκειτο να διατεθεί υπό μορφή ενέσιμου διαλύματος για υποδόρια χρήση.

Σε ποιες περιπτώσεις επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί το Kynamro;

Το Kynamro επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, μια κληρονομική νόσο που προκαλεί υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα. Αρχικά, αναμενόταν να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία δύο στενά συνδεδεμένων μορφών της νόσου, της «σοβαρής ετερόζυγου» και της «ομόζυγου» οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης του Kynamro, η ένδειξη περιορίστηκε αποκλειστικά σε ασθενείς με βαριάς μορφής ομόζυγο και σύνθετη ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Το φάρμακο αναμενόταν να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα αντιχοληστερολικά φάρμακα και διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά.



Ποια είναι η αναμενόμενη δράση του Kynamro;

Η δραστική ουσία του Kynamro, η μιομερσένη, είναι «αντιπληροφοριακό ολιγονουκλεοτίδιο», δηλαδή ένα πολύ μικρό θραύσμα DNA το οποίο αναστέλλει την παραγωγή μιας πρωτεΐνης που καλείται απολιποπρωτεΐνη Β, μέσω της προσκόλλησής του στο γενετικό υλικό των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της. Η απολιποπρωτεΐνη Β είναι το βασικό συστατικό της χοληστερόλης «λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας» (LDL), η οποία είναι γνωστή και ως «κακή χοληστερόλη», και δύο στενά συνδεδεμένων τύπων χοληστερόλης, της «λιποπρωτεΐνης ενδιάμεσης πυκνότητας» (IDL) και της «λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας» (VLDL). Οι ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν υψηλά επίπεδα των εν λόγω τύπων χοληστερόλης στο αίμα τους, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (καρδιακή νόσος που προκαλείται από την απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων που αιματώνουν τον καρδιακό μυ). Το Kynamro, αναστέλλοντας την παραγωγή της απολιποπρωτεΐνης Β, αναμενόταν να μειώσει τα επίπεδα των εν λόγω λιποπρωτεϊνών στο αίμα των ασθενών.

Τι είδους τεκμηρίωση υπέβαλε η παρασκευάστρια εταιρεία προς στήριξη της αίτησής της;

Τα αποτελέσματα του Kynamro ελέγχθηκαν πρώτα σε πειραματικά μοντέλα προτού μελετηθούν σε ανθρώπους.

Η εταιρεία υπέβαλε τα αποτελέσματα δύο βασικών μελετών. Στη μια μετείχαν 51 ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία και στην άλλη 58 ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Οι μελέτες συνέκριναν τα αποτελέσματα του Kynamro με τα αποτελέσματα εικονικού φαρμάκου, κατόπιν προσθήκης σε θεραπεία με άλλα αντιχοληστερολικά φάρμακα και σε διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, για χρονικό διάστημα 26 εβδομάδων. Ο κύριος δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν η μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης στους ασθενείς.

Ποιες είναι οι σημαντικότερες ανησυχίες οι οποίες οδήγησαν στην απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας από τη CHMP;

Τον Δεκέμβριο του 2012, η CHMP εξέφρασε την ανησυχία ότι μεγάλο ποσοστό ασθενών, προερχόμενων ακόμη και από την ομάδα ασθενών με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία στους οποίους είχε περιοριστεί η ένδειξη, διέκοψε τη λήψη του φαρμάκου εντός δύο ετών, κυρίως λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Το γεγονός αυτό θεωρήθηκε σημαντικός περιορισμός, καθώς το Kynamro προορίζεται για μακροχρόνια θεραπεία. Λόγο ανησυχίας για τη CHMP αποτέλεσαν επίσης οι δυνητικές μακροχρόνιες επιπτώσεις του φαρμάκου, όπως προέκυψε από τις εξετάσεις ήπατος, οι οποίες υπέδειξαν συσσώρευση λίπους στο ήπαρ και αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων. Παράλληλα, η επιτροπή δεν πείστηκε ότι τα μέτρα πρόληψης του κινδύνου μη αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης που πρότεινε η εταιρεία ήταν επαρκή. Επιπλέον, η επιτροπή εξέφρασε τον προβληματισμό της για το γεγονός ότι τα καρδιαγγειακά επεισόδια (προβλήματα στην καρδιά και στα αιμοφόρα αγγεία) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Kynamro ήταν περισσότερα από τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Για τον λόγο αυτόν, ήταν αδύνατο για τη CHMP να αποφανθεί υπέρ της υπεροχής του καρδιαγγειακού οφέλους του Kynamro ως προς τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης έναντι των δυνητικών καρδιαγγειακών κινδύνων που συνδέονται με αυτό. Κατά συνέπεια, τη δεδομένη χρονική στιγμή, η CHMP έκρινε ότι τα οφέλη του Kynamro δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης τον Μάρτιο του 2013, εξακολουθούσαν να υφίστανται ανησυχίες εκ μέρους της CHMP, καθώς τα αρχικά ζητήματα δεν είχαν διευθετηθεί πλήρως με τα μέτρα που πρότεινε η

εταιρεία. Κατά συνέπεια, η άρνηση της CHMP να χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας επιβεβαιώθηκε κατόπιν επανεξέτασης.

Ποιες είναι οι επιπτώσεις από την απόρριψη της αίτησης στους ασθενείς που μετέχουν σε κλινικές δοκιμές ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης;

Η εταιρεία ενημέρωσε τη CHMP ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών θα συνεχίσουν να το λαμβάνουν σύμφωνα με το πρόγραμμα της εκάστοτε δοκιμής. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν επιθυμία συμμετοχής σε προγράμματα παρηγορητικής χρήσης θα εξακολουθήσουν να αξιολογούνται και θα λάβουν το φάρμακο εφόσον πληρούν τα κριτήρια επιλογής.

Εάν συμμετέχετε σε κλινική δοκιμή ή πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης και χρειάζεστε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία σας, συμβουλευθείτε τον γιατρό που σας τη χορηγεί.