



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. maaliskuuta 2013  
EMA/275089/2013  
EMA/H/C/002429

## Kysymyksiä ja vastauksia

---

# Lääkevalmisteen Kynamro (mipomerseeni) myyntilupahakemuksen epääminen

## Uusintakäsittelyn tulos

Lääkevalmistekomitea (CHMP) antoi 13. joulukuuta 2012 kielteisen lausunnon, jossa se suositteli myyntiluvan epäämistä Kynamro-nimiseltä lääkevalmisteelta, joka oli tarkoitettu familiaalisen hyperkolesterolemian tiettyjä muotoja sairastavien potilaiden hoitoon. Myyntilupaa hakenut yhtiö on Genzyme Europe B.V.

Hakija pyysi lausunnon uudelleen käsittelyä. Tutkittuaan uusintakäsittelypyynnön perusteet lääkevalmistekomitea käsitteli alkuperäisen lausunnon uudelleen ja vahvisti myyntiluvan epäämisen 21. maaliskuuta 2013.

## Mitä Kynamro on?

Kynamro on lääke, jonka vaikuttava aine on mipomerseeni. Sitä oli tarkoitus olla saatavana injektio-oliuksena ihon alle pistettävää injeksiota varten.

## Mihin Kynamroa oli tarkoitus käyttää?

Kynamrolla oli tarkoitus hoitaa potilaita, joilla on familiaalinen hyperkolesterolemia. Se on perinnöllinen sairaus, jonka vuoksi veren kolesterolipitoisuus on suuri. Kynamrolla oli alun perin tarkoitus hoitaa tämän sairauden kahta läheisesti toisiinsa liittyvää muotoa, jotka ovat "vaikea heterotsygoottinen" ja "homotsygoottinen" familiaalinen hyperkolesterolemia. Kynamron arvioinnin aikana käyttöaihe rajattiin vain potilaisiin, joilla on hyvin vaikea homotsygoottinen tai yhdistelmäheterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia.

Sitä oli määrä käyttää yhdessä muiden kolesterolilääkkeiden ja vähärasvaisen ruokavalion kanssa.



## **Miten Kynamron odotettiin vaikuttavan?**

Kynamron vaikuttava aine, mipomerseeni, on antisense-oligonukleotidi. Se on hyvin lyhyt osa DNA:ta, joka on suunniteltu estämään apolipoproteiini B -nimisen proteiinin tuotantoa siten, että se kiinnittyy tätä proteiinia tuottavien solujen geneettiseen materiaaliin. Apolipoproteiini B on tärkein osa LDL-kolesterolia, joka tunnetaan yleisesti ”pahana kolesterolina”, ja kahta läheisesti toisiinsa liittyvää, tiheydeltään erilaista kolesterolityyppiä, joiden nimet ovat LDL- ja VLDL-kolesteroli. Homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden veressä on paljon näitä kolesterolityyppejä, mikä lisää sepelvaltimotaudin riskiä (sydänsairaus, joka aiheutuu sydänlihakseen verta tuovien verisuonten tukkeutumisesta). Estämällä apolipoproteiini B:n tuotannon Kynamron odotettiin pienentävän näiden lipoproteiinityyppien pitoisuutta potilaiden veressä.

## **Mitä asiakirjoja yhtiö on esittänyt lääkevirastolle hakemuksensa tueksi?**

Kynamron vaikutuksia on testattu ensin koemalleilla ennen sen tutkimista ihmisillä.

Yhtiö toimitti tulokset kahdesta päätutkimuksesta. Toiseen tutkimukseen osallistui 51 potilasta, jotka sairastivat homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa, ja toiseen tutkimukseen osallistui 58 potilasta, joilla oli vaikea heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia. Tutkimuksissa verrattiin Kynamron vaikutuksia lumelääkkeeseen muihin kolesterolilääkkeisiin ja vähärasvaiseen ruokavalioon lisättyinä. Hoitajakso kesti 26 viikkoa. Tehon pääasiallinen mitta oli potilaiden LDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen.

## **Mitkä olivat lääkevalmistekomitean tärkeimmät epäämiseen johtaneet huolenaiheet?**

Joulukuussa 2012 lääkevalmistekomitea piti huolestuttavana sitä, että suuri osa potilaista lopetti pääasiassa sivuvaikutusten takia lääkkeen käytön kahden vuoden kuluessa; näin myös rajatussa potilasryhmässä, johon kuului homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavia potilaita. Tätä pidettiin merkittävänä rajoituksena, koska Kynamro on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon. Lääkevalmistekomitea oli huolissaan myös mahdollisista pitkäaikaisista seurauksista, sillä maksakokeiden tulokset osoittivat, että maksaan kertyy rasvaa ja että entsyymipitoisuudet kohoavat. Komitea ei ollut vakuuttunut siitä, että yhtiön ehdottamat toimet olisivat riittäviä pysyvän maksavaurion riskin pienentämiseksi. Lisäksi komitea oli huolissaan siitä, että Kynamroa saaneilta potilailta ilmoitettiin enemmän kardiovaskulaarisia tapahtumia (sydämeen ja verisuoniin liittyviä ongelmia) kuin lumelääkettä saaneilta potilailta. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea ei voinut tehdä johtopäätöstä, että Kynamrosta koituva, sydämiin ja verisuoniin kohdistuva hyöty, joka aiheutuu kolesterolipitoisuuden pienenemisestä, olisi suurempi kuin sen mahdollinen sydämeen ja verisuoniin kohdistuva riski. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea totesi tuolloin, ettei Kynamron hyöty ollut sen riskiä suurempi, ja suositteli myyntiluvan epäämistä valmisteelta.

Maaliskuussa 2013 toteutetun uusintakäsittelyn aikana lääkevalmistekomitea totesi, että sen huolenaiheet olivat edelleen ratkaisematta ja ettei niihin voitu vaikuttaa riittävästi yhtiön ehdottamilla toimilla. Näin ollen lääkevalmistekomitean epäävä päätös vahvistettiin uusintakäsittelyn jälkeen.

## **Mitä seurauksia myyntiluvan epäamisestä on klinisiin tutkimuksiin tai erityiskäyttöohjelmiin osallistuville potilaille?**

Yhtiö ilmoitti lääkevalmistekomitealle, että potilaat, jotka saavat lääkettä klinisissä tutkimuksissa, jatkavat lääkkeen käyttöä suunnitellusti. Erityiskäyttöohjelmiin hakevien potilaiden arviointia jatketaan, ja he saavat lääkettä mikäli soveltuvat ohjelmiin.

Jos olet mukana kliinisessä tutkimuksessa tai erityiskäyttöohjelmassa ja tarvitset lisätietoa hoidostasi, ota yhteyttä hoitavaan lääkäriin.