



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 marzo 2013
EMA/275092/2013
EMA/H/C/002429

Domande e risposte

Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Kynamro (mipomersen)

Esito del riesame

Il 13 dicembre 2012 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo raccomandando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Kynamro, destinato al trattamento di pazienti affetti da alcune forme di ipercolesterolemia. La ditta che aveva richiesto l'autorizzazione è Genzyme Europe B.V.

Il richiedente ha chiesto un riesame del parere. Dopo aver considerato i motivi di tale richiesta, il CHMP ha riesaminato il parere iniziale e il 21 marzo 2013 ha confermato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Che cos'è Kynamro?

Kynamro è un medicinale che contiene il principio attivo mipomersen. Avrebbe dovuto essere disponibile come soluzione per iniezione sottocutanea.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Kynamro?

Kynamro avrebbe dovuto essere usato per trattare pazienti affetti da una malattia ereditaria che causa elevati livelli di colesterolo nel sangue, chiamata ipercolesterolemia familiare. Inizialmente avrebbe dovuto essere usato per trattare due forme strettamente correlate della malattia, chiamate ipercolesterolemia familiare "eterozigote grave" e "omozigote". Durante la valutazione di Kynamro, l'indicazione è stata limitata ai pazienti colpiti più gravemente da ipercolesterolemia familiare omozigote ed eterozigote composta.

Kynamro avrebbe dovuto essere usato insieme ad altri medicinali che riducono il colesterolo e a una dieta povera di grassi.



Come avrebbe dovuto agire Kynamro?

Il principio attivo contenuto in Kynamro, mipomersen, è un "oligonucleotide antisense", ossia un frammento molto corto di DNA destinato a bloccare la produzione di una proteina chiamata apolipoproteina B attaccandosi al materiale genetico delle cellule responsabili della sua produzione. L'apolipoproteina B è il componente principale del colesterolo LDL (lipoproteina a bassa densità), comunemente noto come "colesterolo cattivo", e di due tipi strettamente correlati di colesterolo chiamati colesterolo IDL (lipoproteina a densità intermedia) e VLDL (lipoproteina a densità molto bassa). I pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote presentano alti livelli di questi tipi di colesterolo, che aumentano il rischio di malattie coronariche (malattie cardiache causate dall'ostruzione dei vasi sanguigni che riforniscono il muscolo cardiaco). Bloccando la produzione dell'apolipoproteina B, Kynamro doveva ridurre i livelli di questi tipi di lipoproteine nel sangue dei pazienti.

Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?

Gli effetti di Kynamro sono stati indagati in modelli sperimentali prima di essere studiati sull'uomo.

La ditta ha presentato i risultati di due studi principali, uno su 51 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote e l'altro su 58 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote. Gli studi hanno posto a confronto per un periodo di 26 settimane gli effetti di Kynamro con quelli del placebo aggiunti al trattamento con altri farmaci che riducono il colesterolo e a una dieta povera di grassi. La principale misura dell'efficacia era la riduzione dei livelli di colesterolo LDL nei pazienti.

Quali sono stati i principali motivi che hanno comportato il rifiuto del CHMP?

Nel dicembre 2012 il CHMP temeva che un'elevata percentuale di pazienti avrebbe smesso di assumere il medicinale entro due anni, anche nel gruppo ristretto di pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, principalmente a causa degli effetti collaterali. Questa era considerata una limitazione importante in quanto Kynamro è destinato al trattamento a lungo termine. Il CHMP temeva anche le potenziali conseguenze a lungo termine dei risultati di test epatici, che evidenziavano un accumulo di grasso nel fegato e un aumento dei livelli enzimatici, e non era convinto che la ditta avesse proposto misure sufficienti a prevenire il rischio di danni epatici irreversibili. Il comitato era inoltre preoccupato del fatto che nei pazienti che assumevano Kynamro fossero riferiti più eventi cardiovascolari (problemi cardiaci e ai vasi sanguigni) rispetto ai pazienti che assumevano placebo. Ciò ha impedito al CHMP di concludere che il beneficio a livello cardiovascolare atteso per Kynamro, in termini di riduzione dei livelli di colesterolo, superasse il suo potenziale rischio cardiovascolare. Pertanto, il CHMP ha ritenuto all'epoca che i vantaggi di Kynamro non fossero superiori ai suoi rischi e ha raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale.

Durante il riesame effettuato nel marzo 2013, i timori del CHMP sono rimasti irrisolti e non pienamente affrontati dalle misure proposte dalla ditta. Il rifiuto del CHMP è stato quindi confermato dopo il riesame.

Quali sono le conseguenze del rifiuto per i pazienti inseriti in sperimentazioni cliniche o in programmi di uso compassionevole?

La ditta ha informato il CHMP che i pazienti cui veniva somministrato il medicinale in sperimentazioni cliniche continueranno ad assumerlo come previsto. I pazienti che richiedono l'inserimento in programmi di uso compassionevole continueranno a essere valutati e riceveranno il medicinale se ritenuti idonei.

Le persone inserite in una sperimentazione clinica o in un programma di uso compassionevole che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul trattamento possono consultare il medico che le sta trattando.