



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 maart 2013  
EMA/177547/2013  
EMA/H/C/002429

## Vragen en antwoorden

---

# Weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van Kynamro (mipomersen)

## Uitkomst van het heronderzoek

Op 13 december 2012 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit, met een aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Kynamro, bedoeld voor de behandeling van patiënten met bepaalde vormen van familiale hypercholesterolemie. De firma die de aanvraag indiende is Genzyme Europe B.V.

De aanvrager vroeg om een heronderzoek van het advies. Na de redenen voor dit verzoek te hebben overwogen, onderzocht het CHMP het oorspronkelijke advies opnieuw en bevestigde het op 21 maart 2013 de weigering van de handelsvergunning.

## Wat is Kynamro?

Kynamro is een geneesmiddel dat de werkzame stof mipomersen bevat. Het had verkrijgbaar moeten komen in de vorm van een oplossing voor injectie onder de huid.

## Voor welke behandeling was Kynamro bedoeld?

Kynamro was bedoeld voor de behandeling van patiënten met een erfelijke ziekte die een hoog cholesterolgehalte veroorzaakt, genaamd familiale hypercholesterolemie. Aanvankelijk was het bedoeld voor de behandeling van twee nauw verwante vormen van de ziekte genaamd 'ernstige heterozygote' en 'homozygote' familiale hypercholesterolemie. Tijdens de beoordeling van Kynamro was de indicatie uitsluitend beperkt tot de meest ernstig zieke patiënten met homozygote en compound (samengesteld) heterozygote familiale hypercholesterolemie.

Het zou worden gebruikt in combinatie met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen en een vetarm dieet.



## **Hoe werd verwacht dat Kynamro zou werken?**

De werkzame stof in Kynamro, mipomersen, is een 'antisense oligonucleotide', een zeer kort DNA-fragment dat de aanmaak van een eiwit genaamd apolipoproteïne-B remt door zich te hechten aan het genetisch materiaal van cellen die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van dit eiwit.

Apolipoproteïne-B is de belangrijkste component van 'low-density-lipoproteïne'-cholesterol (LDL-cholesterol), dat algemeen wordt aangeduid als 'slecht cholesterol', en van twee nauw verwante typen cholesterol genaamd 'intermediate-density-lipoproteïne'-cholesterol (IDL-cholesterol) en 'very-low-density-lipoproteïne'-cholesterol (VLDL-cholesterol). Patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie hebben een hoog gehalte van dit type cholesterol in hun bloed, wat leidt tot een verhoogd risico op coronaire hartziekten (hartziekten die worden veroorzaakt door verstopping van de bloedvaten die de hartspier van bloed voorzien). Doordat Kynamro de aanmaak van apolipoproteïne-B remt, werd verwacht dat het zou zorgen voor een lager gehalte van deze typen lipoproteïnen in het bloed van patiënten.

## **Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?**

De werking van Kynamro werd eerst in proefmodellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht.

De firma overlegde de resultaten van twee hoofdonderzoeken. Bij het ene onderzoek waren 51 patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie betrokken en bij het andere 58 patiënten met ernstige heterozygote familiale hypercholesterolemie. In de onderzoeken werd het effect van Kynamro vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan een behandeling met andere cholesterolverlagende geneesmiddelen en een vetarm dieet, gedurende een behandelperiode van 26 weken. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was de daling van het LDL-cholesterolgehalte van patiënten.

## **Wat waren de grootste problemen die geleid hebben tot weigering van de handelsvergunning?**

In december 2012 maakte het CHMP zich zorgen over het feit dat een hoog percentage patiënten de behandeling met het geneesmiddel binnen twee jaar beëindigde, zelfs in de beperkte groep patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, voornamelijk vanwege de bijwerkingen. Dit werd beschouwd als een belangrijke beperking omdat Kynamro bedoeld is voor langdurig gebruik. Het CHMP maakte zich ook zorgen over de potentiële effecten op lange termijn aangezien resultaten van leveronderzoek wezen op vetophoping in de lever en verhoogde leverenzymwaarden, en was er niet van overtuigd dat de firma voldoende maatregelen had voorgesteld om het risico op irreversibele leverschade te voorkomen. Bovendien had het CHMP bedenkingen over het feit dat er meer cardiovasculaire complicaties (problemen met het hart en de bloedvaten) werden gemeld bij patiënten die Kynamro gebruikten dan bij patiënten die placebo toegediend kregen. Dit weerhield het CHMP ervan te concluderen dat het beoogde cardiovasculaire voordeel van Kynamro, te weten het verlagen van het cholesterolgehalte, opwoog tegen het potentiële cardiovasculaire risico ervan. Daarom was het CHMP op dat moment van mening dat de voordelen van Kynamro niet opwogen tegen de risico's ervan en adviseerde het de handelsvergunning te weigeren.

Tijdens het heronderzoek in maart 2013 werden de bedenkingen van het CHMP niet weggenomen en werden de door de firma voorgestelde maatregelen als ontoereikend beschouwd. De weigering van het CHMP werd derhalve bevestigd na heronderzoek.

## **Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?**

De firma heeft het CHMP laten weten dat patiënten die het geneesmiddel toegediend krijgen in klinische proeven, dit volgens plan blijven doen. Patiënten die een aanvraag doen voor gebruik van het geneesmiddel met speciale toestemming zullen ook in de toekomst beoordeeld worden en zullen het geneesmiddel toegediend krijgen als zij hiervoor in aanmerking komen.

Indien u deelneemt aan een klinische proef of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgt en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts.