



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. marca 2013  
EMA/275100/2013  
EMA/H/C/002429

## Otázky a odpovede

---

# Zamietnutie povolenia na uvedenie na trh pre liek Kynamro (mipomersen)

## Výsledok opätovného preskúmania

Dňa 13. decembra 2012 Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) prijal negatívne stanovisko odporúčajúce zamietnutie povolenia na uvedenie na trh pre liek Kynamro určený na liečbu pacientov s niektorými formami familiárnej hypercholesterolémie. Spoločnosť, ktorá požiadala o povolenie, je Genzyme Europe B.V.

Žiadateľ požiadal o opätovné preskúmanie tohto stanoviska. Výbor CHMP po zvážení odôvodnenia tejto žiadosti opätovne preskúmal pôvodné stanovisko a 21. marca 2013 potvrdil zamietnutie povolenia na uvedenie na trh.

## Čo je liek Kynamro?

Kynamro je liek, ktorý obsahuje účinnú látku mipomersen. Mal byť dostupný ako injekčný roztok na podanie pod kožu.

## Aké bolo predpokladané použitie lieku Kynamro?

Liek Kynamro sa mal používať na liečbu pacientov s dedičným ochorením spôsobujúcim vysokú hladinu cholesterolu v krvi, ktoré sa nazýva familiárna hypercholesterolémia. Pôvodne sa predpokladalo, že sa bude používať na liečbu dvoch blízko príbuzných foriem ochorenia nazývaných „závažná heterozygotná“ a „homozygotná“ familiárna hypercholesterolémia. Počas hodnotenia lieku Kynamro bola indikácia obmedzená len na najviac postihnutých pacientov s homozygotnou a zloženou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou.

Liek sa mal používať spolu s inými liekmi na znižovanie hladiny cholesterolu a nízkotučnou diétou.



## **Akým spôsobom by mal liek Kynamro účinkovať?**

Účinná látka lieku Kynamro, mipomersen, je tzv. antisense oligonukleotid, veľmi krátky fragment DNA určený na zablokovanie tvorby proteínu nazývaného apolipoproteín B tým, že sa naviaže na genetický materiál buniek zodpovedných za jeho tvorbu. Apolipoproteín B je hlavnou zložkou cholesterolu prenášaného tzv. lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL), ktorý je bežne známy ako „zlý cholesterol“, a dvoch blízko príbuzných typov cholesterolu prenášaných tzv. lipoproteínmi so strednou hustotou (IDL) a tzv. lipoproteínmi s veľmi nízkou hustotou (VLDL). Pacienti s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou majú vysokú hladinu týchto typov cholesterolu v krvi, čím sa zvyšuje riziko koronárnej choroby srdca (choroby srdca, ktorú spôsobuje upchatie krvných ciev zásobujúcich srdcový sval). Liek Kynamro mal blokovaním tvorby apolipoproteínu B znižovať hladinu týchto typov lipoproteínov v krvi pacientov.

## **Akou dokumentáciou podložila spoločnosť svoju žiadosť?**

Účinok lieku Kynamro sa najprv skúmal na pokusných modeloch a potom na ľuďoch.

Spoločnosť predložila výsledky dvoch hlavných štúdií. Jedna zahŕňala 51 pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a druhá zahŕňala 58 pacientov so závažnou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. V štúdiách sa porovnávali účinky lieku Kynamro s placebom po pridaní k liečbe inými liekmi na znižovanie hladiny cholesterolu a k nízkoenergetickej diéte počas liečebného obdobia 26 týždňov. Hlavnou mierou účinnosti bolo zníženie hladiny LDL cholesterolu pacientov.

## **Aké hlavné výhrady viedli výbor CHMP k odporúčeniu zamietnuť povolenie na uvedenie na trh?**

V decembri 2012 výbor CHMP vyjadril výhrady v súvislosti s tým, že vysoký podiel pacientov prestal užívať liek v priebehu dvoch rokov najmä v dôsledku vedľajších účinkov, a to aj v obmedzenej skupine pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. To sa považovalo za dôležité obmedzenie, pretože liek Kynamro je určený na dlhodobú liečbu. Výbor CHMP bol takisto znepokojený potenciálnymi dlhodobými dôsledkami vyplývajúcimi z výsledkov pečňových testov, ktoré preukázali hromadenie tuku v pečeni a zvýšené hladiny enzýmov a nebol presvedčený, že spoločnosť navrhla dostatočné opatrenia na zabránenie riziku nezvratného poškodenia pečene. Výbor navyše vyjadril výhrady v súvislosti s tým, že u pacientov užívajúcich liek Kynamro bol v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo hlásený vyšší počet kardiovaskulárnych udalostí (problémov so srdcom a krvnými cievami). Výbor CHMP preto nemohol dospieť k záveru, že zamýšľaný kardiovaskulárny prínos lieku Kynamro pri znižovaní hladiny cholesterolu prevažuje nad jeho potenciálnym kardiovaskulárnym rizikom. Výbor CHMP preto v tom čase zaujal stanovisko, že prínosy lieku Kynamro neprevyšujú riziká spojené s jeho používaním, a odporučil zamietnuť povolenie na jeho uvedenie na trh.

Počas opätovného preskúmania v marci 2013 zostali výhrady výboru CHMP nevyriešené a v plnej miere ich nerozptýlili ani opatrenia, ktoré navrhla spoločnosť. Zamietnutie výborom CHMP bolo preto po opätovnom preskúmaní potvrdené.

## **Aké sú dôsledky zamietnutia pre pacientov, ktorí sa zúčastňujú na klinických skúšaní lieku alebo na programoch na použitie lieku v naliehavých prípadoch?**

Spoločnosť informovala výbor CHMP, že pacienti dostávajúci tento liek v rámci klinických skúšaní ho budú dostávať aj naďalej podľa plánu. Pacienti, ktorí sa uchádzajú o účasť na programoch na použitie lieku v naliehavých prípadoch, budú aj naďalej vyhodnocovaní a v prípade zaradenia do programu dostanú liek.

Ak ste účastníkom programu na použitie lieku v naliehavých prípadoch a potrebujete viac informácií o liečbe, obráťte sa na svojho ošetrojúceho lekára.