



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 mars 2013
EMA/275090/2013
EMA/H/C/002429

Questions et réponses

Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Kynamro (mipomersen)

Résultat du réexamen

Le 13 décembre 2012, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif et a recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament Kynamro, destiné au traitement des patients présentant certaines formes d'hypercholestérolémie familiale. La société qui demandait l'autorisation est Genzyme Europe B.V.

Le demandeur a sollicité un nouvel examen de l'avis. Après avoir passé en revue les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé l'avis initial et confirmé le refus de l'autorisation de mise sur le marché, le 21 mars 2013.

Qu'est-ce que Kynamro?

Kynamro est un médicament qui contient le principe actif mipomersen. Il devait se présenter sous la forme d'une solution à injecter sous la peau.

Dans quel cas Kynamro devait-il être utilisé?

Kynamro devait être utilisé pour le traitement des patients atteints d'une maladie héréditaire caractérisée par des taux élevés de cholestérol dans le sang, appelée hypercholestérolémie familiale. Il devait être utilisé initialement pour le traitement de deux formes étroitement apparentées de la maladie, appelées hypercholestérolémie familiale «hétérozygote sévère» et «homozygote». Au cours de l'évaluation de Kynamro, l'indication a été limitée aux seuls patients le plus sévèrement touchés, atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote et hétérozygote composée.

Il devait être utilisé en association avec d'autres médicaments hypocholestérolémiants et un régime pauvre en graisses.



Comment Kynamro doit-il agir?

Le principe actif de Kynamro, le mipomersen, est un oligonucléotide «antisens», un fragment très court d'ADN, conçu pour bloquer la production d'une protéine appelée apolipoprotéine B, en se fixant sur le matériel génétique des cellules responsables de sa production. L'apolipoprotéine B est le principal composant du cholestérol des «lipoprotéines de faible densité» (LDL), communément appelé «mauvais cholestérol» et de deux types étroitement apparentés de cholestérol appelés cholestérol «des lipoprotéines de densité intermédiaire» (IDL) et des «lipoprotéines de très faible densité» (VLDL). Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont des taux élevés de cholestérol de ces types dans le sang, qui augmentent le risque de maladie coronarienne (une maladie du coeur due à une obstruction des vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque). En bloquant la production d'apolipoprotéine B, Kynamro devait réduire les taux de ces types de lipoprotéines dans le sang des patients.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

Les effets de Kynamro ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme.

La société a présenté les résultats de deux études principales. L'une d'elle incluait 51 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote et la seconde incluait 58 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote sévère. Les études visaient à comparer les effets de Kynamro avec ceux d'un placebo, lorsque le médicament était associé à d'autres médicaments hypocholestérolémifiants et à un régime pauvre en graisses, pour une durée de traitement de 26 semaines. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la diminution des taux de cholestérol LDL des patients.

Quelles étaient les principales inquiétudes du CHMP ayant conduit au refus?

En décembre 2012, le CHMP craignait qu'un grand nombre de patients arrêtent de prendre le médicament dans les deux ans, même dans le groupe restreint des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, principalement à cause d'effets indésirables. Cela a été considéré comme constituant une limite importante, car Kynamro est destiné à un traitement de longue durée. Le CHMP s'inquiétait également des conséquences potentielles à long terme des résultats des tests hépatiques montrant une accumulation de graisses dans le foie et une augmentation des taux d'enzymes, et il n'avait pas la conviction que la société avait proposé des mesures suffisantes pour prévenir le risque de dommages hépatiques irréversibles. De plus, le comité était préoccupé par le fait qu'un plus grand nombre d'événements cardiovasculaires (problèmes touchant le coeur et les vaisseaux sanguins) avaient été signalés chez les patients prenant Kynamro que chez ceux prenant le placebo. Cela a empêché le CHMP de conclure que le bénéfice cardiovasculaire attendu de Kynamro, en termes de diminution des taux de cholestérol, était supérieur à son risque cardiovasculaire potentiel. Par conséquent, à ce stade, le CHMP estimait que les bénéfices de Kynamro n'étaient pas supérieurs à ses risques et il a recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

Au cours du réexamen, en mars 2013, les inquiétudes du CHMP subsistaient et les mesures proposées par la société n'ont pas permis de complètement remédier à leurs causes. En conséquence, le refus du CHMP a été confirmé après le réexamen.

Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation empathique?

La société a informé le CHMP que les patients prenant le médicament dans le cadre d'essais cliniques poursuivront ce traitement comme prévu. Les patients demandant à bénéficier d'un programme d'utilisation empathique continueront à être évalués et recevront le médicament s'ils sont éligibles.

Si vous participez à un essai clinique ou à un programme d'utilisation empathique et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous a prescrit le traitement.