



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2013. gada 21. marts
EMA/275094/2013
EMA/H/C/002429

Jautājumi un atbildes

Kynamro (mipomersēna) reģistrācijas apliecības atteikums

Pārskatīšanas iznākums

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) 2012. gada 13. decembrī pieņēma negatīvu atzinumu, iesakot atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu zālēm *Kynamro*, kas paredzētas pacientu ar noteiktām pārmantotas hiperholesterinēmijas formām ārstēšanai. Reģistrācijas pieteikumu iesniedza uzņēmums *Genzyme Europe B.V.*

Pieteikuma iesniedzējs pieprasīja atzinuma pārskatīšanu. Izvērtējusi šīs prasības pamatojumu, CHMP vēlreiz pārbaudīja savu sākotnējo atzinumu un 2013. gada 21. martā apstiprināja reģistrācijas apliecības izsniegšanas atteikumu.

Kas ir *Kynamro*?

Kynamro ir zāles, kas satur aktīvo vielu mipomersēnu. Bija paredzēts, ka tas būs pieejams kā šķīdums injicēšanai zem ādas.

Kādam nolūkam bija paredzēts lietot *Kynamro*?

Kynamro bija paredzēts lietot, lai ārstētu pacientus ar iedzimtu slimību, kas izraisa holesterīna līmeņa paaugstināšanos un ko dēvē par pārmantotu hiperholesterinēmiju. Sākotnēji šīs zāles bija paredzēts lietot, lai ārstētu divas cieši radniecīgas slimības formas, ko dēvē par smagu heterozigotisku un homozigotisku pārmantotu hiperholesterinēmiju. *Kynamro* novērtēšanas laikā indikāciju ierobežoja, akceptējot tā lietošanu tikai vissmagāk slimajiem pacientiem ar homozigotisku un heterozigotisku pārmantotu hiperholesterinēmiju.

Šīs zāles bija paredzēts lietot kopā ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm un maztauku diētu.



Kāda ir paredzamā *Kynamro* iedarbība?

Kynamro aktīvā viela mipomersēns ir antisens oligonukleotīds, ļoti īss DNS fragments, kas paredzēts par apolipoproteīnu B dēvētas olbaltumvielas sintēzes bloķēšanai, piesaistoties pie šūnu ģenētiskā materiāla, kas nodrošina tā sintēzi. Apolipoproteīns B ir zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) holesterīna, ko bieži dēvē par "slikto holesterīnu", un divu cieši radniecīgu holesterīna paveidu, ko dēvē par vidēja blīvuma lipoproteīnu (VBL) un ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (LZBL) holesterīnu, galvenā sastāvdaļa. Pacienti ar homozigotisku pārmantotu hiperholesterinēmiju asinīs ir augsts šo paveidu holesterīna līmenis, kas paaugstina koronārās sirds slimības risku (šo sirds slimību izraisa sirds muskuli apgādājošo asinsvadu nosprostošanās). Bija paredzēts, ka, bloķējot apolipoproteīna B veidošanos, *Kynamro* pazeminās šo paveidu lipoproteīnu līmeni pacientu asinīs.

Kādus dokumentus uzņēmums iesniedza pieteikuma pamatošanai?

Pirms pētījumu uzsākšanas ar cilvēkiem, *Kynamro* iedarbība tika pārbaudīta eksperimentālos modeļos.

Uzņēmums iesniedza divu pamatpētījumu rezultātus. Vienā piedalījās 51 pacients ar homozigotisku pārmantotu hiperholesterinēmiju, bet otrā – 58 pacienti ar smagu heterozigotisku pārmantotu hiperholesterinēmiju. Pētījumos 26 nedēļas ilgā ārstēšanas periodā salīdzināja *Kynamro* un placebo ietekmi, pievienojot tos ārstēšanai ar citām holesterīna līmeni pazeminošām zālēm un maztauku diētu. Galvenais efektivitātes rādītājs bija ZBL holesterīna līmeņa pazemināšanās pacientiem.

Kādas bija *CHMP* galvenās bažas, kuru dēļ tika pieņemts atteikums?

2012. gada decembrī *CHMP* bija bažas par to, ka liels pacientu īpatsvars pārtrauca zāļu lietošanu divu gadu laikā, pat grupā, kurā bija iekļauti tikai pacienti ar homozigotisku pārmantotu hiperholesterinēmiju, galvenokārt nevēlamu blakusparādību dēļ. To uzskatīja par nozīmīgu ierobežojumu, jo *Kynamro* ir paredzēts ilgstošai ārstēšanai. *CHMP* bažas radīja arī iespējamās aknu testu rezultātu, kas liecina par tauku uzkrāšanos aknās un paaugstinātu enzīmu līmeni, sekas ilgtermiņā, un *CHMP* nebija pārliecināta, ka uzņēmums ir ierosinājis pietiekamus pasākumus neatgriezeniska aknu bojājuma riska novēršanai. Turklāt Komiteja raizējās par to, ka *Kynamro* lietotājiem par kardiovaskulāriem traucējumiem (ar sirdi un asinsvadiem saistītām problēmām) ziņots biežāk nekā pacientiem, kuri lieto placebo. Tas neļāva *CHMP* izdarīt secinājumu, ka paredzētais *Kynamro* kardiovaskulārais ieguvums, pazeminot holesterīna līmeni, attaisnotu iespējamo kardiovaskulāro risku. Tādēļ tobrīd *CHMP* uzskatīja, ka pacienta ieguvums, lietojot *Kynamro*, nepārsniedz šo zāļu izraisīto risku, un ieteica neizsniegt reģistrācijas apliecību.

Pārskatīšanas laikā 2013. gada martā *CHMP* bažas aizvien saglabājās un uzņēmuma ierosinātie pasākumi tās pilnībā nenovērsa. Tādēļ pēc atzinuma pārskatīšanas *CHMP* atteikums tika apstiprināts.

Kādas sekas šis atteikums radīs pacientiem, kas piedalās klīniskajos pētījumos vai līdzcietīgas zāļu lietošanas programmās?

Uzņēmums informēja *CHMP*, ka pacienti, kas saņem zāles klīniskajos pētījumos, turpinās to lietošanu, kā plānots. Pacientus, kas iesaistīti līdzcietīgas zāļu lietošanas programmās, turpinās novērtēt, un viņi saņems zāles, ja piemērojams.

Ja Jūs pašreiz piedalāties klīniskajā pētījumā vai līdzcietīgas zāļu lietošanas programmā un vēlaties saņemt plašāku informāciju par terapiju, jautājiet ārstam, kas Jums to nodrošina.