



Londýn 19. března 2008
Dok. č. EMEA/304828/2008

OTÁZKY A ODPOVĚDI TÝKAJÍCÍ SE DOPORUČENÍ ZAMÍTNUTÍ REGISTRACE přípravku RHUCIN

Obecný název: **rekombinantní lidský inhibitor C1**

Dne 13. prosince 2007 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) přijal záporné stanovisko ve věci registrace léčivého přípravku Rhucin 150 U/ml, prášku pro přípravu injekčního roztoku, určeného k léčbě akutních záchvatů angioedému u pacientů s vrozenou nedostatečností aktivity inhibitoru C1 – doporučil registraci tohoto přípravku zamítnout. Žádost podala společnost Pharming Group N.V.

Žadatel požádal o přezkoumání stanoviska. Po zvážení odůvodnění této žádosti výbor CHMP opětovně přezkoumal své původní rozhodnutí a dne 19. března 2008 potvrdil zamítnutí registrace.

Co je Rhucin?

Rhucin je prášek pro přípravu injekčního roztoku do žíly. Obsahuje účinnou látku rekombinantní lidský inhibitor C1.

Na co měl být přípravek Rhucin používán?

Přípravek Rhucin měl být používán k léčbě náhlých záchvatů angioedému (otok krevních cév). Měl být používán u pacientů, kteří mají od narození nízkou hladinu bílkoviny nazývané „inhibitor C1“. Přípravek Rhucin byl dne 11. května 2001 označen jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění určený k léčbě angioedému, který je způsoben nedostatečností inhibitoru C1.

Jak by měl přípravek Rhucin působit?

Účinná látka přípravku Rhucin, rekombinantní inhibitor C1, je velmi podobná přirozené krevní bílkovině „inhibitoru C1“. Inhibitor C1 se normálně nachází v krvi, kde tlumí aktivitu „komplementového systému“, který je součástí imunitního systému (přirozený obranný systém těla). Pacienti s nízkými hladinami aktivní formy inhibitoru C1 trpí náhlými záchvaty zánětu a otoku, které postihují různé části těla. Přípravek Rhucin měl být používán jako náhrada chybějícího inhibitoru C1 a zároveň měl upravovat nedostatečnost a zmírňovat zánět a otok, které způsobují angioedém. Účinná látka přípravku Rhucin je vyráběna metodou označovanou jako „rekombinantní DNA technologie“: získává se z mléka králíků, do nichž byl dodán gen (DNA), který jim umožňuje vytvářet lidskou bílkovinu v mléce.

Jakou dokumentaci předložila společnost výboru CHMP na podporu své žádosti?

Účinky přípravku Rhucin byly nejprve testovány na experimentálních modelech a teprve poté na lidech.

Přípravek Rhucin byl zkoumán ve dvou hlavních studiích, které zahrnovaly celkem 48 dospělých pacientů s nedostatečností inhibitoru C1. V obou studiích byl pacientům podáván přípravek Rhucin, pokud u nich došlo k záchvatu angioedému. Celkem bylo léčeno 17 záchvatů u celkového počtu 12 pacientů, ale v době, kdy byl přípravek prvně hodnocen, obě studie stále probíhaly. Hlavním měřítkem účinnosti byla doba, za jakou došlo u pacienta ke zmírnění příznaků. Během postupu vyhodnocování poskytla společnost také první výsledky studie, ve které byla srovnávána účinnost přípravku Rhucin s účinností placeba (léčba neúčinným přípravkem). Tyto výsledky byly získány u 25 pacientů.

Výbor CHMP také zvážil údaje o bezpečnosti ze studií prováděných na zdravých dobrovolnících a pacientů bez příznaků, kteří byli léčeni přípravkem Rhucin.

Jaké byly hlavní důvody, na jejichž základě výbor CHMP doporučil registraci zamítnout?

V prosinci 2007 byl výbor CHMP znepokojen tím, že přínosy a rizika přípravku Rhucin nebyly dostatečně prokázány. Dostupné studie nebyly natolik rozsáhlé, aby se prokázalo, jak účinný je přípravek Rhucin v léčbě závažnějších forem onemocnění, jakým je otok hrtanu (hlasívek), nebo jak bezpečný a účinný je přípravek, pokud je podáván pacientovi více než jednou. Také nebyly k dispozici dostatečné informace o pravděpodobnosti tvorby protilátek u pacientů, kteří opakovaně užívali dávky přípravku Rhucin. Výbor také vyjádřil znepokojení nad možným výskytem nečistot v přípravku Rhucin, které by mohly pocházet z králičího mléka, z něhož se získává účinná látka, a které by mohly ohrozit bezpečnost přípravku. Společnost neprokázala, že by mohly být hladiny nečistot nebo protilátek měřeny spolehlivým způsobem. Kromě toho se objevily obavy, že volba dávky přípravku Rhucin nebyla dostatečně zdůvodněna.

Po opětovném přezkoumání v březnu 2008 odvolal výbor CHMP některé ze svých zásadních pochybností, ale stále byl znepokojen pravděpodobností tvorby protilátek, pokud je přípravek Rhucin podán více než jednou, a zároveň jeho dopadem na bezpečnost a účinnost. K tomu se řadily i závažné pochybnosti o riziku vzniku těžkých alergických reakcí u pacientů, kteří užívají přípravek Rhucin. Výbor CHMP tedy zastával názor, že přínosy přípravku Rhucin v léčbě akutních záchvatů angioedému nepřevyšovaly jeho rizika. Proto doporučil registraci přípravku Rhucin zamítnout.

Jaké jsou důsledky zamítnutí registrace pro pacienty zařazené do klinických studií nebo do programů, v nichž je přípravek Rhucin podáván v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů (na základě principu tzv. compassionate use)?

Společnost informovala výbor CHMP, že stažení žádosti nemá žádné důsledky pro pacienty, kteří jsou v současné době zařazení do programů v rámci tzv. compassionate use s použitím přípravku Rhucin. Pokud jste zařazení do klinické studie nebo programu podávání přípravku v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů (na základě principu tzv. compassionate use) a potřebujete získat více informací o své léčbě, obraťte se na lékaře, který vám přípravek podává.