



London, den 19. marts 2008
Dok. ref. EMEA/304829/2008

**SPØRGSMÅL OG SVAR VEDRØRENDE ANBEFALINGEN AF AFSLAG PÅ
ANSØGNINGEN OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE
for
RHUCIN**

Fællesnavn: **rekombinant human C1-inhibitor**

Den 13. december 2007 vedtog Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) en negativ udtalelse, hvori det anbefalede at give afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for lægemidlet Rhucin 150 U/ml pulver til opløsning i injektionsvæske til behandling af akutte anfald af angioødem hos patienter med medfødt C1-inhibitor-funktionssvigt. Virksomheden, som ansøgte om tilladelsen, er Pharming Group N.V.

Ansøgeren havde anmodet om en revurdering af udtalelsen. Efter at have overvejet begrundelserne for denne anmodning revurderede CHMP den oprindelige udtalelse og bekræftede anbefalingen af afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse den 19. marts 2008.

Hvad er Rhucin?

Rhucin er et pulver til opløsning i en injektionsvæske, som injiceres i en vene. Det indeholder det aktive stof rekombinant human C1-inhibitor.

Hvad forventedes Rhucin anvendt til?

Rhucin forventedes anvendt til behandling af pludselige anfald af angioødem (udvidelse af blodkarrene). Det skulle anvendes hos patienter med for lavt blodindhold af et protein, som kaldes 'C1-inhibitor', på grund af en kongenit (medfødt) defekt.

Rhucin blev udpeget som lægemiddel til sjældne sygdomme den 11. maj 2001 til behandling af angioødem forårsaget af C1-inhibitor mangel.

Hvordan forventes Rhucin at virke?

Det aktive stof i Rhucin, rekombinant C1-inhibitor, har stor lighed med det naturlige blodprotein 'C1-inhibitor'. C1-inhibitor findes normalt i blodet, hvor det nedsætter funktionen af 'komplementsystemet', som er en del af immunsystemet (kroppens naturlige forsvar). Patienter med for lavt indhold af den aktive form for C1-inhibitor lider af inflammation og hævelse forskellige steder i kroppen. Rhucin forventedes anvendt til at erstatte den manglende C1-inhibitor, korrigere manglen og reducere de inflammationer og hævelser, som fremkalder angioødem.

Det aktive stof i Rhucin fremstilles ved hjælp af 'rekombinant dna-teknologi': det udvindes af mælken fra kaniner, som har fået indsat et gen (dna), hvilket sætter dem i stand til at producere det humane protein i deres mælk.

Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden i forbindelse med ansøgningen til CHMP?

Virkningerne af Rhucin blev først afprøvet i forsøgsmodeller, inden de blev undersøgt hos mennesker. Rhucin blev undersøgt i to hovedundersøgelser, som omfattede i alt 48 voksne med mangel på C1-inhibitor. I begge undersøgelser fik patienterne Rhucin, hvis de fik et anfald af angioødem. Samlet set blev 17 anfald behandlet hos i alt 12 patienter, men begge undersøgelser var stadig under udførelse på tidspunktet for den første vurdering af lægemidlet. Det vigtigste mål for virkningen var, hvor lang tid der gik, før patientens symptomer aftog. Under vurderingsforløbet fremlagde virksomheden også de

første resultater fra en undersøgelse, som sammenlignede virkningen af Rhucin med placebo (virkningsløs behandling). Det fremlagte omfattede resultater fra 25 patienter. CHMP tog også hensyn til sikkerhedsdata fra undersøgelser med raske frivillige og symptomfrie patienter, som blev behandlet med Rhucin.

Hvori bestod de vigtigste betænkeligheder, som førte til, at CHMP anbefalede at give afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse?

I december 2007 var CHMP betænkelig ved, at der forelå utilstrækkelig dokumentation til at kunne påvise fordele og risici ved Rhucin. I særdeleshed var de foreliggende undersøgelser for små til at vise, hvor virksom Rhucin er ved behandling af mere alvorlige former af sygdommen såsom hævelse i larynx (strubehovedet), eller hvor sikkert og virksomt lægemidlet er, når det gives til en patient mere end én gang. Der var også utilstrækkelig oplysning om sandsynligheden for, at patienter ville udvikle antistoffer efter gentagne doser Rhucin. Udvalget var også betænkelig ved den mulige forekomst af urenheder i Rhucin, som kunne komme fra den kaninmælk, hvorfra det aktive stof udvindes, og som kunne påvirke lægemidlets sikkerhed. Virksomheden havde ikke påvist, at mængden af urenheder eller udviklingen af antistoffer kunne måles på en pålidelig måde. Desuden var der betænkeligheder ved, at valget af Rhucin-dosen ikke var tilstrækkeligt begrundet.

Efter revurderingen i marts 2008 fjernede CHMP nogle af de vigtigste betænkeligheder, men forblev betænkelig med hensyn sandsynligheden for udvikling af antistoffer, når Rhucin gives mere end én gang, herunder indflydelsen på sikkerheden og virkningen. I denne forbindelse havde udvalget alvorlige betænkeligheder med hensyn til risikoen for svære allergiske reaktioner hos patienter, som får Rhucin.

CHMP var derfor af den opfattelse, at fordelene ved Rhucin ikke opvejer risiciene ved behandling af akutte anfald af angioødem. CHMP anbefalede derfor at give afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Rhucin.

Hvilke konsekvenser har afslaget for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser med Rhucin eller i programmer for anvendelse af Rhucin med særlig udleveringstilladelse?

Virksomheden har informeret CHMP om, at tilbagetrækningen ingen konsekvenser får for patienter, som på nuværende tidspunkt deltager i kliniske undersøgelser med Rhucin eller i programmer for anvendelse af Rhucin med særlig udleveringstilladelse. Hvis du deltager i en klinisk undersøgelse eller i et program for anvendelse med særlig udleveringstilladelse og har behov for yderligere oplysninger om din behandling, skal du kontakte den læge, der giver dig behandlingen.