



London, 19. März 2008
Dok. Ref. EMEA/304830/2008

**FRAGEN UND ANTWORTEN ZU DER EMPFOHLENE VERSAGUNG DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
von
RHUCIN**

Gebräuchliche Bezeichnung: **rekombinanter humaner C1-Inhibitor**

Am 13. Dezember 2007 nahm der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten an, in dem die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Rhucin 150 U/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, das für die Behandlung akuter Attacken eines Angioödems bei Patienten mit angeborenem Mangel an C1-Inhibitor-Aktivität bestimmt ist, empfohlen wurde. Die Genehmigung wurde von dem Unternehmen Pharming Group N.V. beantragt.

Der Antragsteller ersuchte um eine erneute Überprüfung des Gutachtens. Nach Abwägung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das ursprüngliche Gutachten und bestätigte am 19. März 2008 die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Was ist Rhucin?

Rhucin ist ein Pulver zur Herstellung einer Lösung für die Injektion in eine Vene. Es enthält rekombinanten humanen C1-Inhibitor als Wirkstoff.

Wofür sollte Rhucin angewendet werden?

Rhucin sollte für die Behandlung plötzlich auftretender Attacken eines Angioödems (Schwellung der Blutgefäße) bei Patienten mit auf einen angeborenen Defekt zurückzuführenden, niedrigen Konzentrationen eines als „C1-Inhibitors“ bezeichneten Proteins angewendet werden.

Rhucin wurde am 11. Mai 2001 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) für die Behandlung eines durch einen C1-Inhibitormangel verursachtes Angioödems ausgewiesen.

Wie soll Rhucin wirken?

Der Wirkstoff in Rhucin, rekombinanter C1-Inhibitor, ist dem natürlichen Blutprotein „C1-Inhibitor“ sehr ähnlich. C1-Inhibitor ist ein natürlicher Bestandteil des Blutes, wo er die Aktivität des „Komplementsystems“, einem Teil des Immunsystems (der natürlichen Körperabwehr), dämpft. Patienten mit niedrigen Konzentrationen der aktiven Form des C1-Inhibitors leiden an Attacken von Entzündungen und Schwellungen an verschiedenen Körperstellen. Rhucin sollte als Ersatz für den fehlenden C1-Inhibitor dienen, den Mangel beheben und die Entzündung und Schwellung, die das Angioödem verursachen, verringern.

Der Wirkstoff in Rhucin wird nach einer Methode hergestellt, die als „rekombinante DNA-Technologie“ bezeichnet wird: Er wird aus der Milch von Kaninchen extrahiert, in die ein Gen (DNA) eingebracht wurde, das sie zur Bildung des menschlichen Proteins in der Milch befähigt.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von Rhucin wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

Rhucin wurde in zwei Hauptstudien untersucht, an denen insgesamt 48 Erwachsene mit C1-Inhibitormangel teilnahmen. In beiden Studien erhielten die Patienten Rhucin bei Auftreten einer Angioödem-Attacke. Insgesamt wurden bei 12 Patienten 17 Attacken behandelt, aber beide Studien

waren zum Zeitpunkt der ersten Bewertung noch nicht abgeschlossen. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war der Zeitraum bis zur Besserung der Symptome der Patienten. Während des Bewertungszeitraums legte das Unternehmen außerdem die ersten Ergebnisse einer Studie vor, in der die Wirkung von Rhucin mit der eines Placebos (einer Scheinbehandlung) verglichen wurde. Diese Ergebnisse stammten von 25 Patienten. Der CHMP berücksichtigte außerdem Sicherheitsdaten aus Studien mit gesunden Freiwilligen und mit asymptomatischen und mit Rhucin behandelten Patienten.

Was waren die wesentlichen Bedenken, die den CHMP zu der Empfehlung veranlasst haben, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen?

Im Dezember 2007 äußerte der CHMP Bedenken, dass keine ausreichenden Belegdaten über den Nutzen und die Risiken von Rhucin vorlagen. Insbesondere seien die durchgeführten Studien zu klein, um die Wirkungsweise von Rhucin bei der Behandlung schwererer Formen der Krankheit, beispielsweise bei Schwellungen des Larynx (des Kehlkopfes), oder die Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels bei mehrmaliger Anwendung aufzuzeigen. Es lagen außerdem unzureichende Daten über die Wahrscheinlichkeit vor, dass Patienten nach Wiederholungs Dosen von Rhucin Antikörper ausbilden. Der Ausschuss äußerte ferner Bedenken hinsichtlich des möglichen Vorhandenseins von Verunreinigungen in Rhucin, die aus der Kaninchenmilch stammen, aus welcher der Wirkstoff extrahiert wird, und welche die Sicherheit des Arzneimittels beeinträchtigen könnten. Das Unternehmen hatte keine Beweise dafür vorgelegt, dass der Grad der Verunreinigungen bzw. die Antikörper auf verlässliche Weise messbar sind. Die Bedenken bezogen sich darüber hinaus auch auf die unzureichende Begründung der Wahl der Rhucin-Dosis.

Im März 2008 zog der CHMP nach der erneuten Überprüfung einige seiner wesentlichen Bedenken zurück, hielt aber die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Antikörpern bei mehrmaliger Anwendung von Rhucin und deren Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit für bedenklich. Dies bezog auch ernste Bedenken hinsichtlich des Risikos schwerer allergischer Reaktionen bei Patienten unter Rhucin-Behandlung ein.

Aus diesem Grund vertrat der CHMP die Ansicht, dass der Nutzen von Rhucin bei der Behandlung akuter Attacken eines Angioödems gegenüber seinen Risiken nicht überwiegt. Daher empfahl der CHMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Rhucin zu versagen.

Welche Konsequenzen hat die Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Rhucin teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass die Entscheidung keine Konsequenzen für Patienten hat, die derzeit an klinischen Studien oder „Compassionate-Use“-Programmen mit Rhucin teilnehmen. Sollten Sie an einer klinischen Studie oder einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.