



Λονδίνο, 19 Μαρτίου 2008
Αρ. πρωτ. EMEA/304831/2008

**ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΓΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΗΣ
ΑΙΤΗΣΗΣ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
για το
RHUCIN**

Κοινή ονομασία: *ανασυνδυασμένος αναστολέας C1 του ανθρώπου*

Στις 13 Δεκεμβρίου 2007, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) διατύπωσε αρνητική γνώμη, εισηγούμενη την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το φαρμακευτικό προϊόν Rhucin 150 U/ml κόνις για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος, που επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία οξέων κρίσεων αγγειοοιδήματος σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια αναστολέα C1. Η εταιρεία που υπέβαλε αίτηση για άδεια κυκλοφορίας είναι η Pharming Group N.V.

Η παρασκευάστρια εταιρεία αιτήθηκε την επανεξέταση της γνώμης. Στις 19 Μαρτίου 2008, η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη τους λόγους στους οποίους βασίστηκε το αίτημα της εταιρείας, επανεξέτασε την αρχική γνώμη και επιβεβαίωσε την εισήγηση για απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Τι είναι το Rhucin;

Το Rhucin είναι κόνις για την παρασκευή ενέσιμου διαλύματος για ενδοφλέβια χορήγηση. Περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένου αναστολέα C1 του ανθρώπου.

Σε ποιες περιπτώσεις επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί το Rhucin;

Το Rhucin επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία αιφνιδίων επεισοδίων αγγειοοιδήματος (οίδημα των αιμοφόρων αγγείων). Επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα της πρωτεΐνης «αναστολέα C1» λόγω συγγενούς (εκ γενετής) ανεπάρκειας.

Το Rhucin χαρακτηρίστηκε ως ορφανό φαρμακευτικό προϊόν στις 11 Μαΐου 2001 για τη θεραπεία του αγγειοοιδήματος που προκαλείται από ανεπάρκεια αναστολέα C1.

Ποια είναι η αναμενόμενη δράση του Rhucin;

Η δραστική ουσία που περιέχει το Rhucin, ο ανασυνδυασμένος αναστολέας C1, είναι παρόμοια με την φυσικά παραγόμενη πρωτεΐνη του αίματος «αναστολέας C1». Ο αναστολέας C1 υπάρχει φυσιολογικά στο αίμα, όπου περιορίζει τη δραστηριότητα του «συμπληρώματος», το οποίο αποτελεί μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος (της φυσικής άμυνας του οργανισμού). Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα της δραστικής μορφής του αναστολέα C1 βιώνουν επεισόδια φλεγμονής και οιδήματος που επηρεάζουν διάφορα σημεία του οργανισμού. Το Rhucin αναμενόταν να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο του απόντος αναστολέα C1, διορθώνοντας την ανεπάρκεια και μειώνοντας τη φλεγμονή και το οίδημα που προκαλούν αγγειοοίδημα.

Η δραστική ουσία που περιέχει το Rhucin παράγεται με την «τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA»: εκχυλίζεται από το γάλα κουνελιών στα οποία έχει εισαχθεί ένα γονίδιο (DNA), το οποίο γονίδιο καθιστά τα κουνέλια ικανά να παράγουν την ανθρώπινη πρωτεΐνη στο γάλα τους.

Τι είδους τεκμηρίωση υποβλήθηκε από την παρασκευάστρια εταιρεία προς στήριξη της αίτησης στην CHMP;

Τα αποτελέσματα του Rhucin ελέγχθηκαν πρώτα σε πειραματικά μοντέλα, προτού μελετηθούν σε ανθρώπους.

Διενεργήθηκαν δύο βασικές μελέτες για το Rhucin με τη συμμετοχή συνολικά 48 ενηλίκων με ανεπάρκεια αναστολέα C1. Σε αμφότερες τις μελέτες, όταν οι ασθενείς εμφάνιζαν επεισόδια αγγειοοιδήματος λάμβαναν Rhucin. Συνολικά, 17 επεισόδια αντιμετωπίστηκαν σε 12 συνολικά ασθενείς, αλλά κατά την αρχική αξιολόγηση του φαρμάκου αμφότερες οι μελέτες ήταν ακόμα σε εξέλιξη. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν το χρονικό διάστημα που παρήλθε μέχρι τη βελτίωση των συμπτωμάτων του ασθενούς. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αξιολόγησης, η εταιρεία υπέβαλε επίσης τα αρχικά αποτελέσματα μιας μελέτης σύγκρισης των αποτελεσμάτων του Rhucin και των αντίστοιχων εικονικού φαρμάκου (εικονική θεραπεία). Τα εν λόγω αποτελέσματα προήλθαν από 25 ασθενείς.

Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη της δεδομένα ασφάλειας από μελέτες για τη θεραπεία με Rhucin σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα.

Ποιες είναι οι σημαντικότερες ανησυχίες οι οποίες οδήγησαν στην απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας από την CHMP;

Τον Δεκέμβριο του 2007, η CHMP διατύπωσε την επιφύλαξη ότι δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία για την κατάδειξη της σχέσης οφέλους/κινδύνου του Rhucin. Πιο συγκεκριμένα, οι διαθέσιμες μελέτες ήταν πολύ μικρές για να καταδείξουν την αποτελεσματικότητα του Rhucin στη θεραπεία σοβαρότερων μορφών της νόσου, όπως το οίδημα στον λάρυγγα ή την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όταν χορηγείται περισσότερες από μία φορές σε ασθενείς. Εξίσου ανεπαρκή ήταν τα στοιχεία ως προς την πιθανότητα να αναπτύξουν οι ασθενείς αντισώματα μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις Rhucin. Η επιτροπή διατύπωσε επίσης την ανησυχία της για την πιθανή παρουσία προσμείξεων στο Rhucin που θα μπορούσαν να προέρθουν από το γάλα των κουνελιών από το οποίο εκχυλίζεται η δραστική ουσία και να επηρεάσουν την ασφάλεια του φαρμάκου. Η εταιρεία δεν κατέδειξε ότι τα επίπεδα προσμείξεων ή αντισωμάτων μπορούν να μετρηθούν με αξιόπιστο τρόπο. Επιπλέον, εκφράστηκαν ανησυχίες ότι η επιλογή της δόσης του Rhucin δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

Τον Μάρτιο του 2008, μετά από την επανεξέταση της γνώμης της, η CHMP προέβει σε άρση ορισμένων εκ των σημαντικότερων ανησυχιών της, αλλά συνέχισε να εκφράζει επιφυλάξεις ως προς την πιθανότητα ανάπτυξης αντισωμάτων όταν το Rhucin χορηγείται περισσότερες από μία φορές, συμπεριλαμβανομένης της επίδρασης στην ασφάλεια και στην αποτελεσματικότητα. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται σοβαρές ανησυχίες για τον κίνδυνο σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν Rhucin.

Συνεπώς, η CHMP εξέφρασε τη γνώμη ότι τα οφέλη του Rhucin στη θεραπεία οξέων επεισοδίων αγγειοοιδήματος δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και, ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Rhucin.

Ποιες είναι οι επιπτώσεις από την απόρριψη χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στους ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης με Rhucin;

Η εταιρεία πληροφόρησε την CHMP ότι δεν υπάρχουν συνέπειες για τους ασθενείς που συμμετέχουν επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης με το Rhucin. Εάν συμμετέχετε σε κλινική δοκιμή ή πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης και χρειάζεστε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία σας, συμβουλευθείτε τον γιατρό που σας την χορηγεί.