



Londres, 19 de marzo de 2008
Doc. Ref. EMEA/304832/2008

PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE LA RECOMENDACIÓN DE DENEGAR LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN de RHUCIN

Denominación común internacional: ***inhibidor de C1 humano recombinante***

El 13 de diciembre de 2007, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) emitió un dictamen negativo en el que recomendaba que se denegara la autorización de comercialización del medicamento Rhucin 150 U/ml, polvo para solución inyectable para el tratamiento de las crisis agudas de angioedema en pacientes con déficit congénito de actividad inhibidora de C1. La empresa que solicitó la autorización es Pharming Group N.V.

El solicitante pidió la revisión del dictamen. Una vez estudiado el fundamento de esta petición, el CHMP revisó el dictamen inicial y confirmó la denegación de la autorización de comercialización el 19 de marzo de 2008.

¿Qué es Rhucin?

Rhucin es un polvo con el que se forma una solución inyectable en una vena. Contiene como principio activo el inhibidor de C1 humano recombinante.

¿A qué uso estaba destinado Rhucin?

Rhucin estaba destinado a usarse para tratar las crisis repentinas de angioedema (inflamación de los vasos sanguíneos). Iba a utilizarse en los pacientes que tienen una concentración baja de una proteína llamada “inhibidor de C1” a causa de un déficit congénito (innato).

El 11 de mayo de 2001, Rhucin fue designado medicamento huérfano para el tratamiento del angioedema causado por el déficit de inhibidor de C1.

¿Cómo está previsto que actúe Rhucin?

El principio activo de Rhucin, el inhibidor de C1 recombinante, es muy parecido al “inhibidor de C1”, una proteína natural de la sangre. El inhibidor de C1 se encuentra normalmente en la sangre; allí amortigua la actividad del “sistema del complemento”, que forma parte del sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo). Los pacientes que tienen una concentración baja de la forma activa del inhibidor de C1 padecen crisis de inflamación y edema que afectan a diversos lugares del organismo. Rhucin iba a usarse para sustituir al inhibidor de C1 deficitario con el fin de corregir su carencia y reducir la inflamación y el edema que causan el angioedema.

El principio activo de Rhucin se produce con un método conocido como “tecnología del ADN recombinante”: se extrae de la leche de conejas a las que se ha insertado un gen (ADN) que les permite producir la proteína humana en la leche.

¿Qué documentación presentó la empresa en apoyo de la solicitud remitida al CHMP?

Los efectos de Rhucin se probaron en modelos de laboratorio antes de ser estudiados en seres humanos.

Rhucin se investigó en dos estudios principales con un total de 48 adultos con déficit de inhibidor de C1. En ambos estudios se administró Rhucin a los pacientes cuando presentaron una crisis de angioedema. En total, se trataron 17 crisis en 12 pacientes, pero los dos estudios seguían en marcha en

el momento de la evaluación inicial del medicamento. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el tiempo que tardaban en mejorar los síntomas del paciente. Durante el procedimiento de evaluación, la empresa también aportó los resultados iniciales de un estudio que había comparado los efectos de Rhucin con los de un placebo (un tratamiento ficticio). Se incluyeron los resultados de 25 pacientes.

El CHMP también tuvo en cuenta los datos de seguridad de los estudios con voluntarios sanos y con pacientes asintomáticos que se habían tratado con Rhucin.

¿Cuáles fueron los principales problemas que llevaron al CHMP a recomendar que se denegara la autorización de comercialización?

En diciembre de 2007, al CHMP le preocupaba que las pruebas que mostraban los beneficios y riesgos de Rhucin fueran insuficientes. En concreto, los estudios disponibles eran demasiado pequeños para mostrar hasta qué punto es eficaz Rhucin para tratar las formas más graves de la enfermedad, como la hinchazón de la laringe, o cuáles son la seguridad y la eficacia de este medicamento si se administra al paciente más de una vez. También era insuficiente la información acerca de la probabilidad de que los pacientes acabaran presentando anticuerpos tras la administración de dosis repetidas de Rhucin. Al Comité también le preocupaba la posible presencia de impurezas en Rhucin, que podrían proceder de la leche de conejo de la que se extraía el principio activo y afectar a la seguridad del medicamento. La empresa no había demostrado que fuera posible medir de forma fiable los niveles de impurezas o de anticuerpos. Además, resultaba preocupante que la dosis elegida de Rhucin no se hubiera justificado suficientemente.

En marzo de 2008, después de la revisión, el CHMP retiró algunas de sus principales dudas, pero siguió expresando su preocupación por la probabilidad de que apareciesen anticuerpos si Rhucin se administra más de una vez, incluidas las repercusiones sobre la seguridad y la eficacia. Entre otras, había serias dudas sobre el riesgo de reacciones alérgicas graves en los pacientes tratados con Rhucin. En consecuencia, el CHMP consideró que los beneficios de Rhucin en el tratamiento de las crisis agudas de angioedema no superaban a los riesgos, por lo que recomendó que se denegase la autorización de comercialización de Rhucin.

¿Qué consecuencias tiene la denegación para los pacientes sometidos a ensayos clínicos o programas de uso compasivo con Rhucin?

La empresa informó al CHMP de que la denegación no tenía consecuencias para los pacientes que actualmente participan en ensayos clínicos o programas de uso compasivo con Rhucin. Si participa usted en un ensayo clínico o un programa de uso compasivo y precisa más información sobre su tratamiento, póngase en contacto con el médico que le administra el medicamento.