



London, 19. märts 2008
Dok. viide EMEA/304833/2008

**TEAVE SOOVITUSE KOHTA KEELDUDA ANDMAST MÜÜGILUBA
ravimile
RHUCIN**

Tavanimetus: *inimese rekombinantne C1-inhibiitor*

13. detsembril 2007 võttis inimravimite komitee vastu negatiivse otsuse, soovitades süstelahuse pulbri Rhucin 150 Ü/ml müügiloa andmisest keelduda. Ravim on mõeldud nende patsientide ägedate angioödeemihoogude raviks, kellel on kaasasündinud C1-inhibiitori puudulikkus. Müügiluba taotles ettevõtte Pharming Group N.V.

Taotleja palus arvamuse uut läbivaatamist. Pärast taotluse põhjenduse kaalumist vaatas inimravimite komitee algse arvamuse uuesti läbi ja kinnitas 2008. aasta 19. märtsil soovitust müügiloa andmisest keelduda.

Mis on Rhucin?

Rhucin on pulber, millest valmistatud süstelahust manustatakse veeni. See sisaldab toimeainena inimese rekombinantset C1-inhibiitorit.

Milleks kavatseti Rhucinit kasutada?

Rhucinit kavatseti kasutada äkki tekkinud angioödeemi (veresoonte tursumine) raviks. Seda kavatseti manustada nendele patsientidele, kellel on organismis pärilikult vähe valku, mida kutsutakse C1-inhibiitoriks.

11. mail 2001 nimetati Rhucin harvikravimiks, mis on ette nähtud C1-inhibiitori puudulikkusest tingitud angioödeemi raviks.

Milline on Rhucini eeldatav toime?

Rhucini toimeaine rekombinantne C1-inhibiitor on väga sarnane veres leiduva loodusliku valguga – C1-inhibiitoriga. C1-inhibiitorit leidub tavaliselt veres, kus see pärsib komplementsüsteemi aktiivsust, mis on osa immuunsüsteemist (organismi loomulikust kaitsemehhanismist). Patsiendid, kelle C1-inhibiitori tase on madal, kannatavad põletiku- ja tursehoogude all, mis mõjutavad organismi eri piirkondi. Rhucinit kavatseti kasutada puuduva C1-inhibiitori asendajana, et korrigeerida sellega nimetatud valgu puudulikkust ning vähendada põletikku ja turseid, mis põhjustavad angioödeemi. Rhucini toimeaine tootmisel kasutatakse rekombinant-DNA-tehnikat: see ekstraheeritakse küülikute piimast, kelle genoomi on viidud geen (DNA), mis annab neile võime oma piimas inimorganismile omast valku toota.

Mis dokumendid esitas ettevõtte inimravimite komiteele oma taotluse toetuseks?

Enne inimuuringu kontrolliti Rhucini toimet muude katsetega.

Rhucinit uuriti kahes põhiuuringus, kus osales kokku 48 C1-inhibiitori puudulikkusega täiskasvanut. Mõlemas uuringus manustati patsientidele Rhucini angioödeemihoo ajal. Kokku raviti 12 patsiendi 17 haigushoogu, kuid ravimi esialgsel hindamisel olid mõlemad uuringud ikka veel käimas. Peamine tõhususe näitaja oli patsiendi sümptomite leevenemisele kuluv aeg. Hindamise ajal edastas ettevõtte ka esialgsed andmed uuringust, milles Rhucini toimet võrreldi platseebo (näiva ravimi) toimega. Need tulemused saadi 25 patsiendi uurimise tulemusena.

Inimravimite komitee arvestas ka ohutusandmetega, mis saadi uuringutest, kus Rhucinit manustati tervetele vabatahtlikele ja sümptomiteta patsientidele.

Mis olid peamised probleemid, mille tõttu inimravimite komitee soovitas müügiloa andmisest keelduda?

Detsembris 2007 oli inimravimite komitee mures seetõttu, et Rhucini kasulike toimete ja riskide selgitamiseks oli liiga vähe tõendeid. Eelkõige olid korraldatud uuringud liiga väikesearvulised, et tõendada, kui tõhus on Rhucin haiguse raskemate vormide, näiteks neelu (hääleaparaadi) turse ravis, või kui ohutu ja tõhus on ravim, kui seda manustada patsiendile rohkem kui üks kord. Ka ei olnud piisavalt teavet selle kohta, kui suur on tõenäosus, et patsientidel tekivad Rhucini korduval manustamisel selle suhtes antikehad. Komitee oli mures ka võimalike Rhucinis leiduvate lisandite pärast, mis võivad pärineda küüliku piimast, kust toimeaine ekstraheeritakse, ja mis võiksid mõjutada ravimi ohutust. Ettevõtte ei olnud tõendanud, et lisandite või antikehade sisaldust saab usaldusväärsel viisil mõõta. Lisaks olid probleemid sellega, et Rhucini väljavalitud annus ei olnud piisavalt põhjendatud.

Pärast uut läbivaatamist märtsis 2008 leidsid mõned inimravimite komitee peamised mureküsimused lahenduse. Alles jäi aga küsimus, kui suur on tõenäosus, et patsientidel tekivad Rhucini korduval manustamisel ravimi suhtes antikehad, sealhulgas selle mõju ohutusele ja tõhususele. Siia kuulub ka tõsine probleem raskete allergiliste reaktsioonidega, mis võivad Rhucini saavatel patsientidel tekkida. Seetõttu oli inimravimite komitee arvamusel, et ägedate angioödeemihoogude ravis ei kaalu Rhucini kasulikud toimed üles sellega kaasnevaid riske. Seega soovitas inimravimite komitee Rhucinile müügiloa väljastamisest keelduda.

Kuidas mõjutab tagasivõtmine praegu Rhucini kliinilistes uuringutes või eriloaga kasutamise programmides osalevaid patsiente?

Ettevõtte teatas inimravimite komiteele, et praegu Rhucini kliinilistes uuringutes või eriloaga kasutamise programmides osalevatele patsientidele tagasivõtmine mõju ei avalda. Kui osalete ravimi kliinilises uuringus või eriloaga kasutamise programmis ja vajate oma ravi kohta lisateavet, pöörduge palun arsti poole, kes teile ravi määras.