

Londres, le 20 mars 2007
Doc. Ref. EMEA/129723/2007

**QUESTIONS ET REPONSES SUR LA RECOMMANDATION DE REFUS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
pour
MYCOGRAB**

Dénomination commune internationale (DCI): *efungumab*

Le 16 novembre 2006, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif, recommandant le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament Mycograb 2 mg/ml, en poudre pour solution injectable, destiné au traitement de la candidose invasive chez les patients adultes, en association avec l'amphotéricine B ou une formulation lipidique d'amphotéricine B.

La société ayant déposé la demande d'autorisation de mise sur le marché est *NeuTec Pharma plc*. Le demandeur a sollicité le réexamen de l'avis. Après avoir pris en considération les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé l'avis initial et a confirmé le refus de l'autorisation de mise sur le marché le 20 mars 2007.

Qu'est-ce que Mycograb?

Mycograb se présente sous la forme d'une poudre blanche qui contient le principe actif, l'efungumab. La poudre doit être dissoute dans de l'eau stérile avant d'être injectée dans une veine.

Dans quel cas était-il prévu d'utiliser Mycograb?

Mycograb devait être utilisé en association avec l'amphotéricine B (un autre médicament antifongique) pour le traitement des patients adultes atteints de candidose invasive. La maladie est due à une infection par un type courant de champignon (levure), appelé *Candida*. Dans la candidose invasive, l'infection fongique se propage par le courant sanguin aux organes internes, comme le foie, la rate et les reins. La candidose invasive est une maladie mettant en jeu le pronostic vital.

Comme le nombre de patients atteints d'infections fongiques invasives est limité, Mycograb a reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé pour le traitement de maladies rares) le 5 décembre 2001.

Comment Mycograb devait-il fonctionner?

Le principe actif de Mycograb, l'efungumab, est un agent antifongique. Il a été conçu pour se fixer à une protéine spécifique à la surface des cellules fongiques, la protéine de choc thermique 90 (hsp90). Cette protéine intervient dans la formation et la réparation de la paroi cellulaire et est indispensable à la survie des cellules fongiques. En se fixant à la protéine hsp90, l'efungumab bloque le fonctionnement normal de la protéine. Ce blocage entraîne la fragilisation de la paroi cellulaire, rendant ainsi les cellules fongiques fragiles et incapables de se développer.

Efungumab est produit par une méthode appelée « technique de l'ADN recombinant ». Cela signifie qu'il est produit par une bactérie ayant reçu un gène (ADN) la rendant apte à produire la substance.

Quelle documentation a été présentée par la société à l'appui de sa demande auprès du CHMP?

Les effets de Mycograb ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez les humains.

La principale étude des effets du médicament a suivi 139 adultes atteints de candidose invasive. L'étude a comparé les effets de Mycograb à ceux d'un placebo (traitement fictif), administrés en association avec l'amphotéricine B pendant 5 jours. L'efficacité a été mesurée par le pourcentage de patients répondant au traitement, sur la base de l'amélioration de leurs symptômes (notamment la fièvre) et de l'élimination du champignon des prélèvements, effectués le jour 10 (5 jours après la fin du traitement par Mycograb ou placebo).

Quelles étaient les principales sources d'inquiétude ayant conduit le CHMP à recommander le refus de l'autorisation de mise sur le marché?

En novembre 2006, le CHMP a formulé des craintes sur certains aspects de la qualité du médicament (notamment le repliement et l'agrégation des molécules d'efungumab dans la solution injectable et le niveau de certaines substances susceptibles de stimuler une réponse immunitaire chez les patients). Il a également fait part de ses inquiétudes quant à la sécurité de Mycograb. Le médicament est associé à un «syndrome de libération des cytokines», une pathologie pouvant provoquer des nausées, des vomissements, des douleurs, et à de l'hypertension (pression sanguine élevée), dont la cause est encore inconnue. Trop peu de patients ont été traités par Mycograb pour permettre une évaluation suffisante de sa sécurité.

En mars 2007, après le réexamen, le CHMP a retiré la mention relative aux inquiétudes concernant le syndrome de libération des cytokines et l'hypertension, ces deux pathologies pouvant être facilement maîtrisées dans la pratique clinique. En revanche, toutes les autres inquiétudes ont été maintenues.

À ce stade, le comité a estimé que les effets bénéfiques de Mycograb dans le traitement de la candidose invasive ne l'emportaient pas sur les risques. Le CHMP a par conséquent recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Mycograb.

Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant à des essais cliniques et à des programmes d'utilisation empathique avec Mycograb?

La société a averti le CHMP qu'il n'y aurait aucune conséquence pour les patients participant actuellement à des essais cliniques ou à des programmes d'utilisation empathique avec Mycograb. Néanmoins, si vous participez actuellement à un essai clinique ou à un programme d'utilisation empathique et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous l'a prescrit.