



Londres, le 19 mars 2008
Réf. doc. EMEA/304836/2008

**QUESTIONS ET RÉPONSES RELATIVES À LA RECOMMANDATION DE REFUS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
pour
RHUCIN**

Dénomination commune: *inhibiteur C1 humain recombinant*

Le 13 décembre 2007, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif et a recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament Rhucin 150 U/ml poudre pour solution injectable, destiné au traitement des crises aiguës d'angioedème chez les patients atteints d'une déficience congénitale de l'activité de l'inhibiteur C1. La société qui a demandé l'autorisation est Pharming Group N.V.

Le demandeur a sollicité un nouvel examen de l'avis. Après avoir passé en revue les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé son avis initial et a confirmé la recommandation de refus de l'autorisation de mise sur le marché, le 19 mars 2008.

Qu'est-ce que Rhucin?

Rhucin est une poudre pour solution à injecter dans une veine. Il contient le principe actif inhibiteur C1 humain recombinant.

Dans quel cas Rhucin devait-il être utilisé?

Rhucin devait être utilisé pour le traitement des crises subites d'angioedème (gonflement des vaisseaux sanguins). Il devait être utilisé chez les patients présentant de faibles taux de protéine appelée «inhibiteur C1», en raison d'une déficience congénitale (existant à la naissance).

Rhucin a reçu la désignation de médicament orphelin, le 11 mars 2001, pour le traitement de l'angioedème dû à une déficience en inhibiteur C1.

Comment Rhucin devait-il fonctionner?

Le principe actif de Rhucin, l'inhibiteur C1 recombinant, est très similaire à la protéine «inhibiteur C1» naturelle présente dans le sang. L'inhibiteur C1 se trouve normalement dans le sang, où il déprime l'activité du «système du complément», qui fait partie du système immunitaire (les défenses naturelles du corps). Les patients ayant des taux faibles de la forme active de l'inhibiteur C1 souffrent de crises d'inflammation et de gonflement affectant divers sites dans le corps. Rhucin devait être utilisé en remplacement de l'inhibiteur C1 manquant, pour corriger la déficience et diminuer l'inflammation et le gonflement responsables de l'angioedème.

Le principe actif de Rhucin est produit par la «technologie de l'ADN recombinant»: il est extrait du lait de lapines ayant reçu un gène (ADN), qui les rend aptes à produire la protéine humaine dans leur lait.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier la demande auprès du CHMP?

Les effets de Rhucin ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme.

Rhucin a fait l'objet de deux études principales incluant au total 48 adultes présentant une déficience en inhibiteur C1. Dans les deux études, les patients ont reçu Rhucin quand ils avaient une crise

d'angioedème. Au total, 17 crises ont été traitées chez 12 patients, mais les deux études étaient encore en cours au moment de l'évaluation initiale du médicament. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité a été le temps écoulé avant une amélioration des symptômes du patient. Au cours de la procédure d'évaluation, la société a également fourni les résultats initiaux d'une étude comparant les effets de Rhucin à ceux d'un placebo (un traitement fictif). Ces données incluaient les résultats obtenus chez 25 patients.

Le CHMP a également pris en compte les données relatives à la sécurité provenant d'études menées chez des volontaires sains et chez des patients sans symptômes, qui ont été traités par Rhucin.

Quelles étaient les principales inquiétudes ayant conduit au refus de l'autorisation de mise sur le marché par le CHMP?

En décembre 2007, le CHMP avait une inquiétude concernant l'insuffisance de preuves démontrant les bénéfices et les risques que comporte Rhucin. En particulier, les études disponibles n'étaient pas suffisamment vastes pour démontrer le degré d'efficacité de Rhucin dans le traitement de formes plus sévères de la maladie, comme un gonflement du larynx (organe de la voix), ou les niveaux de sécurité et d'efficacité du médicament lorsqu'il est administré à un patient plus d'une fois. Il y avait également une insuffisance d'informations sur la probabilité pour que les patients développent des anticorps après des doses répétées de Rhucin. Le comité s'inquiétait également de la présence possible d'impuretés dans Rhucin, qui pourraient provenir du lait des lapines dont est extrait le principe actif et qui pourraient affecter la sécurité d'emploi du médicament. La société n'avait pas démontré que les taux d'impuretés ou d'anticorps pouvaient être mesurés de façon fiable. De plus, il y avait des réserves concernant le fait que le choix de la dose de Rhucin n'avait pas été suffisamment justifié.

En mars 2008, à la suite d'un nouvel examen de son avis, le CHMP a retiré certaines de ses réserves majeures, mais restait préoccupé par la probabilité de développement d'anticorps lorsque Rhucin est administré plus d'une fois, ainsi que par son impact sur la sécurité d'emploi et l'efficacité. Cela incluait des inquiétudes sérieuses quant au risque de réactions allergiques graves chez des patients recevant Rhucin.

Par conséquent, l'avis du CHMP était que les bénéfices de Rhucin dans le traitement des crises aiguës d'angioedème ne l'emportaient pas sur les risques qu'il comporte. Le CHMP a donc recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Rhucin.

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

La société a informé le CHMP qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients participant actuellement à des essais cliniques ou des programmes d'utilisation empathique de Rhucin. Si vous participez 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 a prescrit le traitement.