



London, 2008. március 19.
Dok. hiv. EMEA/304837/2008

KÉRDÉSEK ÉS VÁLASZOK A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY IRÁNTI KÉRELEM ELUTASÍTÁSÁRA VONATKOZÓ JAVASLATTAL KAPCSOLATBAN RHUCIN

Köznapi név: **rekombináns humán C1 inhibitor**

2007. december 13-án az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) negatív véleményt fogadott el, amelyben a C1 inhibitor aktivitásának veleszületett hiányában szenvedő betegek akut angioödémás rohamainak kezelésére szánt, oldatos injekcióhoz alkalmazandó Rhucin 150 U/ml megnevezésű készítményre vonatkozó forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását javasolta. Az engedély iránti kérelmet a Pharming Group N.V. vállalat nyújtotta be.

A kérelmező a vélemény felülvizsgálatát kérte. A kérelem indokainak a mérlegelését követően a CHMP felülvizsgálta az eredeti véleményt, és 2008. március 19-én megerősítette a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását.

Milyen típusú gyógyszer a Rhucin?

A Rhucin egy por, amelyből feloldással vénába adandó oldatos injekció készítenőd. Hatóanyagként rekombináns humán C1 inhibitorot tartalmaz.

Milyen betegségek kezelésére szánták a Rhucint?

A Rhucint a hirtelen angioödémás rohamok (a véredények duzzanata) kezelésére kívánták alkalmazni. Olyan betegeknél tervezték alkalmazni, akiknél a „C1 inhibitor” nevű fehérje szintje veleszületett hiány miatt alacsony.

A Rhucin a C1 inhibitor hiánya által előidézett angioödéma kezelésére vonatkozóan 2001. május 11-én „ritka betegségek gyógyszere” megjelölést kapott.

Milyen hatásmechanizmust vártak a Rhucintól?

A Rhucin hatóanyaga, a rekombináns C1 inhibitor nagyon hasonlít a vérben természetesen előforduló C1 inhibitor fehérjéhez. A C1 inhibitor rendes esetben megtalálható a vérben, ahol csökkenti az immunrendszer (a szervezet védekező rendszere) részét képező úgynevezett „komplementrendszer” aktivitását. Azok a betegek, akiknél alacsony a C1 inhibitor aktív formájának szintje, a test különböző részeit érintő, gyulladásal és duzzanatokkal járó rohamoktól szenvednek. A Rhucint a várakozások szerint a hiányzó C1 inhibitor pótlására alkalmazták volna, ellensúlyozva a hiányt és csökkentve az angioödémát okozó gyulladást és duzzanatot.

A Rhucin hatóanyagát „rekombináns DNS-technológia” alkalmazásával állítják elő: olyan nyulak tejéből vonják ki, amelyekbe egy gént (DNS-t) ültettek, amelynek hatására képesek emberi fehérjét kiválasztani a tejükbe.

Milyen dokumentációt nyújtott be a vállalat a CHMP-nek a kérelem alátámasztására?

A Rhucin hatásait az emberek részvételével végzett vizsgálatok előtt először kísérleti modelleken tesztelték.

A Rhucint két fővizsgálatban tanulmányozták, amelyekben összesen 48, a C1 inhibitor hiányában szenvedő felnőtt vett részt. A betegeknél mindkét vizsgálatban Rhucint adtak, ha angioödémás roham alakult ki náluk. Összesen 12 betegnél összesen 17 rohamot kezeltek, de a készítmény első értékelésekor még mindkét vizsgálat folyamatban volt. A hatékonyság fő mércéje az volt, mennyi idő

telt el addig, amíg a beteg tünetei javultak. Az értékelési eljárás során a vállalat egy olyan vizsgálat kezdeti eredményeit is benyújtotta, amely a Rhucin és a placebo (hatóanyag nélküli kezelés) hatásait hasonlította össze. Ebben 25 betegre nézve szerepeltek eredmények.

A CHMP egészséges önkéntesek, illetve Rhucinnal kezelt, tünetmentes betegek részvételével végzett vizsgálatok biztonsági adatait is figyelembe vette.

Melyek voltak a főbb aggályok, amelyek alapján a CHMP elutasította a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet?

A CHMP 2007 decemberében annak az aggodalmának adott hangot, hogy nem áll rendelkezésre elegendő adat a Rhucin előnyeinek és kockázatainak igazolásához. A rendelkezésre álló vizsgálatok különösen túl kis méretűek voltak annak kimutatásához, mennyire hatékony a Rhucin a betegség súlyosabb formáinak kezelésében, mint amilyen a gége duzzanata, illetve mennyire biztonságos és hatékony a gyógyszer, ha a betegnek egynél több alkalommal adják be. Arról sem volt elegendő információ, hogy mekkora a valószínűsége annak, hogy a betegeknek a Rhucin többszöri beadását követően ellenanyagok termelődnek. A bizottság aggodalmát fejezte ki a Rhucin szennyeződéseinek lehetséges jelenlétével kapcsolatban is: ezek abból a nyúltejéből származhattak, amelyből a hatóanyagot kivonják, és érinthetik a készítmény biztonságosságát. A vállalat nem igazolta, hogy a szennyeződések szintje vagy az ellenanyagok megbízható módon mérhetők. Ezenfelül aggályok merültek fel a tekintetben, hogy a Rhucin adagjának megválasztását nem indokolták kielégítően. A CHMP 2008 márciusában a felülvizsgálatot követően tisztázta a fő aggályainak egy részét, de továbbra is aggályosnak tartotta az ellenanyagok termelődésének valószínűségét a Rhucin egynél több alkalommal végzett beadását követően, beleértve a biztonságra és hatékonyságra gyakorolt hatását is. A Rhucinnal kezelt betegeknek a súlyos allergiás reakciók kialakulásának kockázatával kapcsolatos komoly aggályok is idetartoztak.

A CHMP véleménye ezért azt volt, hogy a Rhucin előnyei az akut angioödémás rohamok kezelésében nem haladják meg a kockázatokat. Ezért a CHMP a Rhucinra vonatkozó forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását javasolta.

Milyen következményekkel jár az elutasítás azokra a betegekre nézve, akik részt vettek a Rhucinnal folytatott klinikai vizsgálatokban vagy engedélyezés előtti kezelési programokban?

A vállalat arról tájékoztatta a CHMP-t, hogy a visszavonásnak a Rhucinnal végzett klinikai vizsgálatokban vagy engedélyezés előtti kezelési programokban jelenleg részt vevő betegekre nézve nincsenek következményei. Ha Ön ilyen klinikai vizsgálatban vagy engedélyezés előtti kezelési programban vesz részt, és további információra van szüksége a kezelését illetően, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával!