

Londra, 20 marzo 2007
Doc. Rif. EMEA/129723/2007

**DOMANDE E RISPOSTE IN MERITO ALLA RACCOMANDAZIONE DI RIFIUTO
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
per
MYCOGRAB

Denominazione comune internazionale (DCI): ***efungumab***

Il 16 novembre 2006 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo, raccomandando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il farmaco Mycograb 2 mg/ml polvere per soluzione iniettabile, destinato al trattamento della candidiasi invasiva nei pazienti adulti, in combinazione con amfotericina B o con una formulazione lipidica di amfotericina B.

La ditta che ha presentato la richiesta di autorizzazione è *NeyTec Pharma plc*. Il richiedente ha chiesto un riesame del parere. Dopo aver considerato i motivi della richiesta, il CHMP ha riesaminato il parere iniziale, confermando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 20 marzo 2007.

Che cos'è Mycograb?

Mycograb è una polvere bianca contenente il principio attivo efungumab. La polvere dev'essere disiolta in acqua sterile prima di essere somministrata in vena con un'iniezione.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Mycograb?

Mycograb avrebbe dovuto essere usato in associazione con amfotericina B (un altro medicinale antimicotico) per il trattamento di pazienti adulti con candidiasi invasiva. Questa malattia è un'infezione provocata da un fungo particolarmente frequente chiamato *Candida*. Nella candidiasi invasiva l'infezione si diffonde a organi interni quali fegato, milza e reni attraverso la circolazione sanguigna. La candidiasi invasiva è una malattia pericolosa per la vita del paziente.

Dal momento che il numero di pazienti affetti da candidiasi invasiva è basso, il 5 dicembre 2001 Mycograb è stato designato "medicinale orfano" (ossia un medicinale usato nelle malattie rare).

Come avrebbe agito Mycograb?

Il principio attivo contenuto in Mycograb, efungumab, è un agente antimicotico, sviluppato per legarsi ad una proteina specifica presente sulla superficie delle cellule fungine denominata "Heat Shock Protein 90" (hsp90). Questa proteina è implicata nella formazione e nella riparazione della parete cellulare ed è indispensabile per la sopravvivenza delle cellule fungine. Aderendo alla proteina hsp90, efungumab inibisce le normali attività della proteina. In questo modo la parete cellulare viene indebolita, rendendo fragili le cellule fungine e impedendone la crescita.

Efungumab viene prodotto con un metodo noto come "tecnologia del DNA ricombinante"; viene cioè ottenuto da un batterio nel quale è stato inserito un gene (DNA) che lo rende in grado di produrre la sostanza.

Quale documentazione ha presentato la ditta al CHMP a sostegno della domanda?

Gli effetti di Mycograb sono stati inizialmente testati su modelli sperimentali prima di passare allo studio sugli esseri umani.

Lo studio principale degli effetti del farmaco ha coinvolto 139 adulti con candidiasi invasiva. Lo studio metteva a confronto l'efficacia di Mycograb con quella di un placebo (sostanza priva di effetti sull'organismo), entrambi somministrati con amfotericina B per 5 giorni. Il parametro dell'efficacia

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 84 16

E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

era dato dalla percentuale di pazienti che rispondevano al trattamento, rilevata in base al miglioramento della sintomatologia (tra cui la febbre) e alla scomparsa del fungo da campioni, così come risultava dall'osservazione effettuata il giorno 10 (ossia 5 giorni dalla fine del trattamento con Mycograb o con placebo).

Quali sono i principali motivi che hanno portato il CHMP a raccomandare il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio?

Nel novembre 2006 il CHMP ha espresso timori in merito a taluni aspetti relativi alla qualità del medicinale (tra cui il modo in cui le molecole di efungumab possono strutturarsi o aggregarsi nella soluzione iniettabile e la concentrazione di talune sostanze che potrebbero stimolare una risposta autoimmune nei pazienti). Il CHMP ha espresso inoltre preoccupazione per la sicurezza di Mycograb. L'uso del medicinale è infatti associato alla "sindrome da rilascio di citochine", una condizione che può provocare nausea, vomito, dolore ed anche ipertensione (aumento della pressione del sangue), senza che se ne conoscano le ragioni. Il numero di pazienti che sono stati trattati con Mycograb è troppo esiguo perché si possa valutare in maniera adeguata la sicurezza del farmaco.

Nel marzo 2007, dopo il riesame, il CHMP ha ritirato le sue preoccupazioni in merito alla sindrome da rilascio di citochine e all'ipertensione, considerandole due condizioni trattabili nella pratica clinica. Tutti gli altri timori, tuttavia, rimangono invariati.

A questo punto della procedura, il CHMP ha giudicato che i benefici associati a Mycograb nel trattamento della candidiasi invasiva non sono superiori ai rischi ed ha perciò ha raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Mycograb.

Quali sono le conseguenze della mancata autorizzazione per i pazienti attualmente sottoposti a sperimentazione clinica con Mycograb?

La ditta ha informato il CHMP che non vi saranno conseguenze per i pazienti attualmente inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con Mycograb. I pazienti inseriti in uno studio clinico o in un programma di uso compassionevole che desiderassero ulteriori informazioni sul trattamento sono invitati a rivolgersi al loro medico curante.