



**PYTANIA I ODPOWIEDZI DOTYCZĄCE ZALECENIA ODMOWY PRYZNANIA
POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
dotyczące preparatu
RHUCIN**

Nazwa pospolita: **rekombinowany ludzki inhibitor C1**

W dniu 13 grudnia 2007 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał negatywną opinię, zalecając odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Rhucin w postaci proszku do sporządzania roztworu do iniekcji o stężeniu 150 U/ml przeznaczonego do stosowania w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z wrodzonym niedoborem inhibitora C1. Firmą ubiegającą się o przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jest Pharming Group N.V.

Wnioskodawca zwrócił się o ponowne rozpatrzenie opinii. Po rozważeniu podstaw wniosku o ponowne rozpatrzenie opinii, CHMP ponownie rozpatrzył wstępną opinię i w dniu 19 marca 2008 r. potwierdził odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Co to jest Rhucin?

Rhucin ma postać proszku przeznaczonego do sporządzania roztworu do iniekcji dożylnych. Substancją czynną leku jest rekombinowany ludzki inhibitor C1.

W jakim celu miał być stosowany preparat Rhucin?

Rhucin miał być przeznaczony do stosowania w leczeniu napadów obrzęku naczynioruchowego (obrzęku spowodowanego zwiększeniem przepuszczalności naczyń krwionośnych). Lek miał być stosowany u pacjentów, u których stwierdzono wrodzony niedobór białka zwanego „inhibitorem C1”. W dniu 11 maja 2001 r. preparat Rhucin został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy do leczenia obrzęku naczynioruchowego spowodowanego niedoborem inhibitora C1.

Jakie jest oczekiwane działanie preparatu Rhucin?

Substancja czynna preparatu Rhucin, rekombinowany inhibitor C1, jest zbliżony do naturalnie występującego we krwi białka – inhibitora C1. Inhibitor C1 zazwyczaj jest obecny we krwi, gdzie hamuje aktywność układu dopełniacza, stanowiącego element systemu immunologicznego (odpornościowego) organizmu. U pacjentów z niedoborem czynnej postaci inhibitora C1 występują napadowe obrzęki z towarzyszącym procesem zapalnym, które lokalizują się w różnych okolicach ciała. Rhucin miał być stosowany w terapii substytucyjnej niedoborów inhibitora C1 w celu ich uzupełnienia i ograniczenia stanu zapalnego oraz obrzęku naczynioruchowego.

Substancja czynna preparatu Rhucin jest wytwarzana za pomocą technologii rekombinacji DNA: związek uzyskiwany jest z mleka samic królika, którym wszczepiono gen (DNA) umożliwiający im wytwarzanie ludzkiego białka w gruczołach mlecznych.

Jaka dokumentacja została przedstawiona przez firmę na poparcie wniosku złożonego do CHMP?

Zanim przeprowadzono badania na ludziach, działanie preparatu Rhucin zbadano najpierw w modelach eksperymentalnych.

Przeprowadzono dwa główne badania preparatu Rhucin, w których uczestniczyło ogółem 48 osób dorosłych z niedoborem inhibitora C1. W obydwu badaniach pacjentom podawano Rhucin w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Ogółem lek podano 12 pacjentom 17 razy, ale w czasie przeprowadzania wstępnej oceny leku obydwa badania jeszcze trwały. Głównym kryterium oceny skuteczności był czas konieczny do stwierdzenia złagodzenia objawów u pacjentów. Podczas procedury oceniającej firma dostarczyła również wstępne wyniki badania, w którym porównywano działanie preparatu Rhucin i placebo (nieaktywnego leku). Były to wyniki uzyskane u 25 pacjentów. CHMP uwzględnił również dane dotyczące bezpieczeństwa z badań przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników oraz pacjentów bezobjawowych, którym podawano Rhucin.

Jakie były główne zastrzeżenia CHMP, które doprowadziły do zalecenia odmowy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu?

W grudniu 2007 r. CHMP uznał, że brak jest wystarczających dowodów, aby można było wykazać korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Rhucin. Uznano zwłaszcza, że dostępne badania były zbyt małe, by wykazać skuteczność preparatu Rhucin w leczeniu cięższych postaci choroby, takich jak obrzęk krtani, czy bezpieczeństwo i skuteczność leku podawanego wielokrotnie.

Niewystarczająca jest również ilość informacji dotyczących prawdopodobieństwa rozwoju przeciwciał u pacjentów po podaniu dawki wielokrotnej preparatu Rhucin. Zastrzeżenia Komitetu wzbudziła także potencjalna obecność w preparacie Rhucin zanieczyszczeń, mogących pochodzić z mleka samicy królika, z którego izolowano substancję czynną, i mogących niekorzystnie wpływać na bezpieczeństwo stosowania leku. Firma nie wykazała możliwości przeprowadzenia wiarygodnej oceny poziomu zanieczyszczeń czy miana przeciwciał. Poza tym istniały obawy co do kwestii niedostatecznego uzasadnienia wyboru dawki preparatu Rhucin.

W marcu 2008 r., po przeprowadzeniu ponownej oceny, CHMP wyeliminował niektóre z głównych zastrzeżeń, jednak nadal wyrażał zastrzeżenia dotyczące prawdopodobieństwa rozwoju przeciwciał po wielokrotnym podaniu preparatu Rhucin, a także jego wpływu na bezpieczeństwo i skuteczność leczenia. Dotyczyło to także poważnych obaw w kwestii ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych u pacjentów przyjmujących Rhucin.

Dlatego też według opinii CHMP korzyści ze stosowania preparatu Rhucin w leczeniu ostrych napadów obrzęku naczynioruchowego nie przewyższały ryzyka. CHMP zalecił odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie preparatu Rhucin do obrotu.

Jakie są skutki odmowy dla pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych lub w „programach współczucia” z użyciem preparatu Rhucin?

Firma poinformowała CHMP, że nie ma żadnych skutków dla pacjentów obecnie uczestniczących w badaniach klinicznych lub „programach współczucia” z użyciem preparatu Rhucin. W przypadku uczestnictwa w badaniach klinicznych lub „programie współczucia” i potrzeby uzyskania dokładniejszych informacji o leczeniu, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.