

Londyn, 20 marca 2007 r.
Dok. ref. EMEA/129723/2007

**PYTANIA I ODPOWIEDZI DOTYCZĄCE ZALECENIA ODMOWY PRZYZNANIA
POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
dla preparatu
MYCOGRAB**

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN): **efungumab**

W dniu 16 listopada 2006 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał negatywną opinię zalecając odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Mycograb 2 mg/ml w proszku do roztworów do wstrzyknięć przeznaczonego do leczenia kandydozy inwazyjnej u pacjentów dorosłych, podawanego w skojarzeniu z amfoterycyną B lub tłuszczową formułą amfoterycyny B.

Podmiotem wnioskującym o dopuszczenie preparatu do obrotu jest firma NeuTec Pharma plc. Na wniosek podmiotu odpowiedzialnego CHMP ponownie rozpatrzył opinię i potwierdził swoje wcześniejsze stanowisko w dniu 20 marca 2007 r.

Co to jest Mycograb?

Mycograb to biały proszek, który zawiera substancję czynną enfungumab. Przed wykonaniem dożylnego wstrzyknięcia proszek należy rozpuścić w sterylnej wodzie.

W jakim celu miał być stosowany preparat Mycograb?

Mycograb miał być używany razem z amfoterycyną B (innym lekiem przeciwgrzybiczym) do leczenia dorosłych pacjentów z kandydozą inwazyjną. Chorobę tę wywołuje zakażenie pospolitym grzybem (drożdżami) o nazwie *Candida*. W kandydozie inwazyjnej zakażenie grzybicze rozprzestrzenia się za pośrednictwem układu krwionośnego do organów wewnętrznych takich jak wątroba, śledziona i nerki. Kandydoza inwazyjna jest chorobą zagrażającą życiu. Ze względu na to, że liczba pacjentów z kandydozą inwazyjną jest niewielka, w dniu 5 grudnia 2001 r. Mycograb został zaklasyfikowany jako „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach).

Jak powinien działać preparat Mycograb?

Substancja czynna preparatu Mycograb, efungumab, to środek przeciwgrzybiczy. Została opracowana w taki sposób, aby łączyć się ze specyficznym rodzajem białka na powierzchni komórek grzyba, zwanym białkiem szoku cieplnego 90 (hsp90). Białko to bierze udział w procesie tworzenia i regeneracji ściany komórkowej i jest niezbędne dla przetrwania komórek grzyba. Poprzez łączenie się z hsp90 efungumab blokuje normalne funkcjonowanie białka. Osłabia to ścianę komórkową, powodując osłabienie komórek grzyba i uniemożliwiając ich wzrost.

Efungumab jest wytwarzany metodą „rekombinacji DNA”. Oznacza to, że jest wytwarzane przez bakterię, która otrzymała gen (DNA), dzięki któremu może wytwarzać tę substancję.

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

Przed rozpoczęciem badań z udziałem ludzi, efekty stosowania Mycograb były najpierw testowane w modelach eksperymentalnych. W ramach głównego badania efektów stosowania leku przebadano 139 dorosłych chorych na kandydozę inwazyjną. W badaniu porównywano efekty stosowania Mycograb z efektami stosowania placebo (nieaktywnego leczenia), podczas podawania w skojarzeniu z amfoterycyną B przez okres 5 dni. Skuteczność mierzono na podstawie procenta pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, w oparciu o zaobserwowane złagodzenie objawów (w tym gorączki)

oraz stopień eliminowania grzyba z próbek, co oceniano 10 dnia (5 dni po zakończeniu leczenia preparatem Mycograb i leczenia placebo).

Jakie były główne obawy, które spowodowały odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez CHMP?

W listopadzie 2006 r. CHMP wyraził obawy w stosunku do pewnych aspektów związanych z właściwościami leku (tj. sposób, w jaki cząsteczki enfungumabu mogą ulegać zawinięciu lub agregacji w roztworze do wstrzyknień oraz poziomie niektórych substancji, która może wywołać reakcję układu odpornościowego pacjentów). Ponadto CHMP wyraziło obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania Mycograb. Lek jest kojarzony z „zespołem uwalniania cytokin”, stanem, który może wywoływać mdłości, wymioty, ból, a także nadciśnienie (wysokie ciśnienie tętnicze), jednak przyczyny tego stanu rzeczy nie są znane. Zbyt niewielu pacjentów przyjmowało Mycograb, aby w sposób wystarczający ocenić bezpieczeństwo stosowania leku.

W marcu 2007 r., po ponownym rozpatrzeniu decyzji, CHMP wycofał zastrzeżenia dotyczące zespołu uwalniania cytokin oraz nadciśnienia, gdyż można je kontrolować w warunkach klinicznych. Jednak Komitet podtrzymał wszystkie pozostałe zastrzeżenia.

We wzmiankowanym okresie komitet uznał, że korzyści Mycograb w leczeniu kandydozy inwazyjnej nie przewyższały związanego z tym ryzyka. W związku z tym CHMP zalecił odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Jakie są konsekwencje odmowy dla pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych lub w programach tzw. „compassionate use” z użyciem preparatu Mycograb?

Firma powiadomiła CHMP o braku konsekwencji dla pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych lub programach tzw. „compassionate use” z użyciem preparatu Mycograb. Osoby, które nie uczestniczą w badaniu klinicznym lub programie compassionate use, a które chciałyby uzyskać dodatkowe informacje na temat otrzymywanego leczenia, powinny skontaktować się z lekarzem prowadzącym.