



Londres, 19 de Março de 2008

Ref. doc. EMEA/304822/2008

**PERGUNTAS E RESPOSTAS RELATIVAS À RECOMENDAÇÃO DE RECUSA DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
para
RHUCIN**

Denominação comum: *Inibidor de C1 recombinante humano*

Em 13 de Dezembro de 2007, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) adoptou um parecer negativo recomendando a recusa da autorização de introdução no mercado para o medicamento Rhucin 150 U/ml pó para solução injectável destinado ao tratamento de episódios agudos de angioedema em doentes com deficiência congénita de actividade do inibidor de C1. A empresa que requereu a autorização de introdução no mercado é a Pharming Group N.V.

O requerente solicitou um reexame do parecer. Após avaliar os fundamentos do pedido, o CHMP reexaminou o parecer inicial, tendo confirmado a recomendação de recusa do pedido de autorização de introdução no mercado em 19 de Março de 2008.

O que é o Rhucin?

O Rhucin é um pó para preparação de uma solução para injeção intravenosa (numa veia). Contém a substância activa inibidor de C1 recombinante humano.

Qual a utilização prevista para o Rhucin?

O Rhucin destinava-se a ser utilizado no tratamento de episódios súbitos de angioedema (inchaço dos vasos sanguíneos). Destinava-se a ser utilizado em doentes com níveis baixos de uma proteína denominada “inibidor de C1” devidos a uma deficiência congénita (de nascença).

Em 11 de Maio de 2001, o Rhucin foi designado medicamento órfão para o tratamento de angioedema causado por deficiência de inibidor de C1.

Como deveria funcionar o Rhucin?

A substância activa do Rhucin, o inibidor de C1 recombinante, é muito semelhante à proteína natural do sangue, “inibidor de C1”. O inibidor de C1 encontra-se normalmente presente no sangue, onde atenua a actividade do “sistema do complemento”, que faz parte do sistema imunitário (as defesas naturais do organismo). Os doentes com níveis baixos da forma activa de inibidor de C1 sofrem de episódios inflamatórios e inchaços que afectam vários locais do corpo. O Rhucin destinava-se a ser utilizado como substância de substituição do inibidor de C1 em falta, corrigindo a deficiência e reduzindo a inflamação e o inchaço que causam o angioedema.

A substância activa do Rhucin é produzida por meio de um método denominado “tecnologia de ADN recombinante”: é extraída do leite de coelhos que receberam um gene (ADN) que os torna capazes de produzir a proteína humana no seu leite.

Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido ao CHMP?

Os efeitos do Rhucin foram testados em modelos experimentais antes de serem estudados em seres humanos.

O Rhucin foi estudado em dois estudos principais que envolveram um total de 48 adultos com deficiência de inibidor de C1. Nos dois estudos, os doentes receberam Rhucin quando apresentavam um episódio de angioedema. No total, foram tratados 17 episódios num total de 12 doentes, mas

ambos os estudos ainda se encontravam em curso na altura da avaliação inicial do medicamento. O principal parâmetro de eficácia foi o tempo até à melhoria dos sintomas do doente. Durante o procedimento de avaliação, a empresa forneceu também os resultados iniciais de um estudo que comparou os efeitos do Rhucin com os de um placebo (um tratamento simulado). Estes incluíram resultados de 25 doentes.

O CHMP teve igualmente em conta os dados de segurança de estudos em voluntários saudáveis e em doentes assintomáticos que foram tratados com Rhucin.

Quais as principais preocupações que determinaram a recomendação de recusa da autorização de introdução no mercado pelo CHMP?

Em Dezembro de 2007, o CHMP manifestou a preocupação de que não existiam evidências suficientes que demonstrassem os benefícios e os riscos de Rhucin. Em particular, os estudos disponíveis eram demasiado pequenos para demonstrar a eficácia do Rhucin no tratamento de formas mais graves da doença, tais como o inchaço da laringe (onde se encontram as cordas vocais), ou a segurança e a eficácia do medicamento quando administrado a um doente mais do que uma vez. A informação era igualmente insuficiente quanto à probabilidade do desenvolvimento de anticorpos em doentes, na sequência de doses repetidas de Rhucin. O Comité manifestou também preocupação relativamente à possível presença de impurezas no Rhucin, que poderão provir do leite de coelhos do qual a substância activa é extraída, as quais podem afectar a segurança do medicamento. A empresa não demonstrou que os níveis de impurezas ou de anticorpos podiam ser medidos de forma fiável. Adicionalmente, existiam também apreensões quanto à determinação da dose de Rhucin, que não parecia suficientemente justificada.

Em Março de 2008, na sequência do reexame, o CHMP retirou algumas das principais preocupações. No entanto, permaneceu a apreensão quanto à probabilidade do desenvolvimento de anticorpos quando o Rhucin é administrado mais do que uma vez, incluindo o seu impacto sobre a segurança e a eficácia. Isto incluiu fortes preocupações quanto ao risco de desenvolvimento de reacções alérgicas graves em doentes que recebiam Rhucin.

Desta forma, o CHMP considerou que os benefícios do Rhucin no tratamento de episódios agudos de angioedema não eram superiores aos riscos identificados. Por conseguinte, o CHMP recomendou a recusa da concessão de uma autorização de introdução no mercado para o Rhucin.

Quais as consequências da recusa para os doentes incluídos em ensaios clínicos / programas de uso compassivo em curso com o Rhucin?

A empresa informou o CHMP de que não existem consequências para os pacientes actualmente incluídos em ensaios clínicos ou programas de uso compassivo em curso com o Rhucin. Se estiver incluído num ensaio clínico ou num programa de uso compassivo e necessitar de informação adicional sobre o tratamento, contacte o médico que lho prescreve.