

London, 20.03.2007
Ref. dok. EMEA/129723/2007

**VPRAŠANJA IN ODGOVORI GLEDE PRIPOROČILA ZA ZAVRNITEV VLOGE ZA
DOVOLJENJE ZA PROMET
za zdravilo
MYCOGRAB**

Mednarodno nelastniško ime (INN): **efungumab**

Dne 16. novembra 2006 je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel negativno mnenje in priporočil zavrnitev vloge za dovoljenje za promet z zdravilom Mycograb 2 mg/ml v obliki praška za raztopino za injiciranje, namenjenega za uporabo pri zdravljenju invazivne kandidiaze pri odraslih bolnikih v kombinaciji z amfotericinom B ali lipidno formulacijo amfotericina B.

Podjetje, ki je podalo vlogo za dovoljenje za promet, je NeuTec Pharma plc. Vlagatelj je prosil za ponoven pregled podanega mnenja. Ko je CHMP pretehtal razloge za to prošnjo, je ponovno pregledal podano mnenje in dne 20. marca 2007 potrdil zavrnitev vloge za dovoljenje za promet z zdravilom.

Kaj je zdravilo Mycograb?

Zdravilo Mycograb je bel prašek, ki vsebuje zdravilno učinkovino efungumab. Prašek je treba pred injiciranjem v veno raztopiti v sterilni vodi.

Za kaj naj bi se zdravilo Mycograb uporabljalo?

Zdravilo Mycograb naj bi se uporabljalo skupaj z amfotericinom B (druga vrsta protiglivičnega zdravila) pri zdravljenju odraslih bolnikov z invazivno kandidiazo. Bolezen povzroča okužba z obče prisotno glivico (kvasovko), imenovano *Candida*. Pri invazivni kandidiazi se glivična okužba preko krvnega obtoka razširi na notranje organe, kot so jetra, vranica in ledvice. Invazivna kandidiaza je življenjsko nevarna bolezen.

Ker je število bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami majhno, je bilo zdravilo Mycograb dne 5. decembra 2001 določeno kot „zdravilo sirota“ (zdravilo, ki se uporablja proti redkim boleznim).

Kako naj bi zdravilo Mycograb delovalo?

Zdravilna učinkovina zdravila Mycograb je efungumab, ki je protiglivično sredstvo. Zasnovano je bilo tako, da se veže na točno določeno beljakovino na površini glivičnih celic, ki jo imenujemo stresna beljakovina 90 (hsp90). Ta beljakovina sodeluje pri tvorbi in popravljanju celične stene in je zato ključnega pomena za preživetje glivičnih celic. Ko se efungumab veže na hsp90, s tem zavre normalno delovanje beljakovine. Zaradi tega postane celična stena šibka, glivične celice pa postanejo krhke in ne morejo rasti.

Učinkovino efungumab se izdeluje z metodo, ki se imenuje „tehnologija rekombinantne DNA“. To pomeni, da nastaja v vrsti bakterij, ki je prejela gen (DNA), ki ji omogoča tvoriti omenjeno učinkovino.

Katero dokumentacijo je podjetje predložilo CHMP v podporo svoji vlogi?

Učinki zdravila Mycograb so bili najprej preizkušeni na poskusnih modelih, nato pa so jih raziskali pri ljudeh.

Glavna raziskava učinkov zdravila je vključevala 139 odraslih bolnikov z invazivno kandidiazo. V raziskavi so primerjali učinke zdravila Mycograb z učinki placeba (zdravila brez zdravilne

učinkovine), ki so ju pet dni dajali skupaj z amfotericinom B. Učinkovitost so merili z odstotkom bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje z izboljšanjem simptomov (vključno s povišano telesno temperaturo) in ki pri meritvah na 10. dan (pet dni po koncu zdravljenja z zdravilom Mycograb ali placebo) v vzorcih niso imeli glivic.

Kateri so bili glavni zadržki, zaradi katerih je CHMP priporočil zavrnitev dovoljenja za promet?

Novembra leta 2006 je CHMP izrazil zadržke zaradi nekaterih vidikov kakovosti zdravila (na primer glede načina, na katerega se molekule efungumaba zvijajo ali tvorijo skupke v raztopini za injiciranje, in zaradi ravni nekaterih snovi, ki bi lahko pri bolniku spodbudile imunski odziv). Odbor je imel poleg tega tudi zadržke glede varnosti zdravila Mycograb. Zdravilo se povezuje s „sindromom sproščanja citokinov“, katerega vzroki niso jasni, povzroča pa bruhanje, bolečine in hipertenzijo (visok krvni tlak). Zdravilo Mycograb je prejelo premajhno število bolnikov, da bi bilo mogoče zadovoljivo oceniti njegovo varnost.

V marcu leta 2007 je CHMP po ponovnem pregledu umaknil svoje zadržke glede sindroma sproščanja citokinov in hipertenzije, ker je le-te v klinični praksi mogoče obvladovati. Vendar pa Odbor ohranja vse ostale zadržke.

V tistem času je bil Odbor mnenja, da koristni učinki zdravila Mycograb pri zdravljenju invazivne kandidiaze ne odtehtajo njegovih tveganj. Zato je CHMP priporočil zavrnitev vloge za dovoljenje za promet z zdravilom Mycograb.

Kakšne so posledice zavrnitve vloge za bolnike, ki sodelujejo v kliničnih preizkušanjih/programih sočutne uporabe zdravila Mycograb?

Podjetje je CHMP obvestilo, da za bolnike, ki so trenutno vključeni v klinična preizkušanja ali sočutno uporabo zdravila Mycograb, ni nobenih posledic. Če ste vključeni v klinično preskušanje ali program sočutne uporabe in potrebujete več podatkov o zdravljenju, se obrnite na zdravnika, ki vam je predpisal zdravljenje.