



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22. April 2022
EMA/219136/2022
EMA/H/C/005433

Rücknahme des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Miplyffa (Arimoclomol)

Orphazyme A/S hat seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen für Miplyffa zur Behandlung der Niemann-Pick-Krankheit Typ C (NPC) bei Patienten ab 2 Jahren in Kombination mit Miglustat (einem anderen Arzneimittel zur Behandlung von NPC) zurückgenommen.

Das Unternehmen nahm den Antrag am 22. März 2022 zurück.

Was ist Miplyffa und wofür sollte es angewendet werden?

Miplyffa sollte bei Patienten ab 2 Jahren zur Behandlung von NPC angewendet werden, einer Erkrankung, die zu einer Gruppe von erblichen Störungen gehört, die zu der größeren Familie von Stoffwechselstörungen gehören, die als „lysosomale Speicherkrankheiten“ bezeichnet werden und bei denen sich Fette in Lysosomen (Teilen der Körperzellen, die Nährstoffe und andere Materialien abbauen) anreichern, was durch Veränderungen der beiden Gene *NPC1* und *NPC2* verursacht wird.

Miplyffa enthält den Wirkstoff Arimoclomol und sollte als Kapseln zum Einnehmen erhältlich sein.

Miplyffa wurde am 19. November 2014 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) zur Behandlung von NPC ausgewiesen. Weitere Informationen zu der Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden finden Sie hier: ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu3141376

Wie wirkt Miplyffa?

Bei NPC verringert die Ansammlung von fetthaltigen Substanzen in den Lysosomen deren Fähigkeit, normal zu funktionieren, und verringert die Stabilität der Membran um das Lysosom. Der Wirkstoff in Miplyffa, Arimoclomol, soll die natürlichen Mechanismen der Zelle zur Bewältigung von Schäden stimulieren, indem die Bildung von Proteinen, sogenannten Hitzeschockproteinen, in Zellen, die unter Stress stehen, erhöht wird. Man geht davon aus, dass diese Proteine dazu beitragen, das vom *NPC1*-Gen gebildete Protein und die Membran um die Lysosomen zu stabilisieren und dadurch die Funktionsfähigkeit des Lysosoms und den Abbau bestimmter Fette zu verbessern. Dadurch soll die Ansammlung von Fetten in den Lysosomen vermieden und dazu beigetragen werden, die Symptome der Krankheit zu lindern, zu denen Verhaltensstörungen, Lernbehinderungen und Schwierigkeiten beim Bewegen und Sprechen gehören.



Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Das Unternehmen legte die Ergebnisse einer Hauptstudie vor, in der die Wirksamkeit von Miplyffa bei der Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung im Zeitverlauf untersucht wurde. Die Ergebnisse basierten auf 50 Patienten im Alter zwischen 2 und 18 Jahren, die ein Jahr lang entweder Miplyffa oder Placebo (eine Scheinbehandlung) zusätzlich zur klinischen Routineversorgung des Patienten (gegebenenfalls einschließlich Miglustat) erhielten. Die Wirksamkeit wurde anhand einer Standardskala (5-Domänen-NPCCSS) gemessen, die die Schwere der Symptome im Zeitverlauf aufzeichnet.

Das Unternehmen legte außerdem Daten aus einem Early-Access-Programm (EAP) vor, bei dem Miplyffa mit oder ohne Miglustat gegeben wurde.

In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?

Der Antrag wurde zurückgenommen, nachdem die Europäische Arzneimittel-Agentur die von dem Unternehmen eingereichten Unterlagen ausgewertet und eine Liste von Fragen an das Unternehmen formuliert hatte. Nachdem die Agentur die Antworten des Unternehmens auf die letzte Runde der ihm gestellten Fragen geprüft hatte, waren immer noch einige Fragen ungeklärt.

Wie lautete die Empfehlung der Agentur zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund der Überprüfung der verfügbaren Informationen bestanden seitens der Agentur zum Zeitpunkt der Rücknahme gewisse Bedenken. Die Agentur war der vorläufigen Ansicht, dass Miplyffa für die Behandlung von NPC nicht hätte zugelassen werden können.

Die Agentur war der Auffassung, dass die Ergebnisse der Studie nicht ausreichend zeigten, dass Miplyffa die Symptome im Zusammenhang mit NPC wirksam verbesserte oder das Fortschreiten der Erkrankung kurz- oder langfristig (nach einem Jahr und länger) verlangsamte. Insbesondere hatte die Agentur Bedenken hinsichtlich der vorgeschlagenen Art und Weise, die Ergebnisse der Studie zu interpretieren. Außerdem wurde der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Miplyffa zu Miglustat nicht bestätigt.

Zum Zeitpunkt der Rücknahme war die Agentur daher nicht in der Lage, eine positive Schlussfolgerung zur Wirksamkeit von Miplyffa bei der Behandlung von NPC zu ziehen, und war der Ansicht, dass der Nutzen von Miplyffa bei dieser Anwendung gegenüber den Risiken nicht überwiegt.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?

In dem [Schreiben](#), in dem das Unternehmen die Agentur über die Rücknahme des Antrags informiert, erklärte es, dass es seinen Antrag aufgrund der Bedenken der EMA und ihrer Einschätzung, dass diese Bedenken innerhalb der verfügbaren Zeit nicht ausgeräumt werden können, zurücknimmt.

Hat die Versagung Konsequenzen für Patienten, die derzeit an klinischen Studien teilnehmen?

Das Unternehmen teilte der Agentur mit, dass sich keine Konsequenzen für Patienten ergeben, die derzeit an klinischen Studien mit Miplyffa teilnehmen.

Sollten Sie an einer klinischen Studie teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt.