

London, 30. Mai 2008
Ref.-Dok. EMEA/331172/2008

Für dieses Arzneimittel wurde später erneut ein Antrag auf Zulassung bei der EMEA gestellt.
Informationen zum Ergebnis dieser erneuten Einreichung, siehe [hier](#).

**FRAGEN UND ANTWORTEN ZUR RÜCKNAHME DES ANTRAGS AUF GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
von
DUOCOVER**

Internationaler Freiname (INN): ***Clopidogrel/Acetylsalicylsäure***

Am 23. Mai 2008 teilte Bristol Myers Squibb Pharma EEIG dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von DuoCover zur Prävention von atherothrombotischen Ereignissen zurücknimmt.

Was ist DuoCover?

DuoCover ist ein Arzneimittel, das zwei Wirkstoffe, Clopidogrel und Acetylsalicylsäure, in einer Tablette enthält. Es hätte als Tabletten, die 75 mg Clopidogrel plus 75 mg Acetylsalicylsäure enthalten, und als Tabletten, die 75 mg Clopidogrel plus 100 mg Acetylsalicylsäure enthalten, erhältlich sein sollen.

Wofür sollte DuoCover angewendet werden?

DuoCover sollte bei erwachsenen Patienten angewendet werden, die Clopidogrel und Acetylsalicylsäure bereits als separate Tabletten einnehmen. Es sollte angewendet werden, um bei Patienten mit einem sogenannten akuten Koronarsyndrom atherothrombotische Ereignisse (Probleme, die durch Blutgerinnsel und Arterienverkalkung verursacht werden) zu verhindern. Dazu gehörten Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt (Herzanfall) mit einer „ST-Strecken-Hebung“ (einem anormalen Messwert im Elektrokardiogramm (EKG)) hatten, wenn der Arzt der Ansicht war, dass sie von dieser Behandlung profitiert hätten. Es sollte auch bei Patienten angewendet werden, die diesen anormalen Messwert im EKG nicht aufwiesen, sofern sie an instabiler Angina pectoris (schwere Herzerkrankung mit starken Brustschmerzen) litten oder einen sogenannten „Non-Q-Wave“-Myokardinfarkt hatten, und denen ein Stent (ein kurzes Röhrchen, das in eine Arterie gesetzt wird, um einen Verschluss zu verhindern) eingesetzt wurde.

Wie soll DuoCover wirken?

Die Wirkstoffe in DuoCover, Clopidogrel und Acetylsalicylsäure, sind bei DuoCover in einer Tablette kombiniert, um die Anzahl der Tabletten zu verringern, die Patienten täglich einnehmen müssen. Man hoffte, den Patienten dadurch eine konsequente Einhaltung der Therapie zu erleichtern.

Acetylsalicylsäure ist ein weithin (in der Regel unter dem Namen Aspirin) bekannter Wirkstoff, der seit langer Zeit als Blutverdünner eingesetzt wird.

Clopidogrel ist ein Plättchenaggregationshemmer, das heißt, es hilft, die Bildung von Blutgerinnseln zu verhindern. Wenn das Blut gerinnt, ist dies darauf zurückzuführen, dass spezielle Zellen im Blut, die Blutplättchen (Thrombozyten), zusammenklumpen (aggregieren). Clopidogrel verhindert, dass die Blutplättchen aggregieren, indem es die Bindung der Substanz ADP an einen speziellen Rezeptor auf der Oberfläche der Blutplättchen blockiert, sodass diese nicht „klebrig“ werden. Dies verringert die Gefahr, dass sich ein Blutgerinnsel bildet, und trägt somit zur Vorbeugung eines weiteren Herzinfarkts oder Schlaganfalls bei.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Clopidogrel allein wurde von der EU unter den Namen Iscover und Plavix für die Prävention von atherothrombotischen Ereignissen in Kombination mit Acetylsalicylsäure bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom genehmigt. Zur Stützung des Antrags für DuoCover führte das Unternehmen sogenannte Bioäquivalenzstudien durch, um festzustellen, ob die Kombinationstablette vom Körper auf die gleiche Weise aufgenommen wird wie die zwei separat verabreichten Arzneimittel. Außerdem wurden die Studien für Iscover und Plavix in Anwendung zusammen mit Acetylsalicylsäure als separate Tabletten zur Stützung der Anwendung von DuoCover bei derselben Indikation herangezogen.

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

Als das Unternehmen seinen Antrag zurücknahm, war in dem Antragsverfahren Tag 206 erreicht. Nachdem der CHMP die Antworten des Unternehmens auf die ihm gestellten Fragen geprüft hatte, waren immer noch einige Fragen ungeklärt.

Zur Beurteilung eines neuen Antrags benötigt der CHMP in der Regel bis zu 210 Tage. Basierend auf der Prüfung der anfänglich eingereichten Unterlagen erstellt der CHMP an Tag 120 eine Liste von Fragen, die dem Unternehmen zugesandt wird. Sobald das Unternehmen Antworten auf diese Fragen übermittelt hat, werden diese vom CHMP geprüft. Bevor der CHMP ein Gutachten abgibt, kann er dem Unternehmen an Tag 180 etwaig verbleibende Fragen stellen. Im Anschluss an das Gutachten des CHMP dauert es in der Regel etwa zwei Monate, bis die Europäische Kommission eine Zulassung erteilt.

Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund der geprüften Daten und der Antworten des Unternehmens auf die Liste von Fragen des CHMP bestanden seitens des Ausschusses zum Zeitpunkt der Rücknahme gewisse Bedenken. Der CHMP vertrat jedoch die Auffassung, dass das Unternehmen diese Bedenken hätte ausräumen können. Der Ausschuss war der vorläufigen Ansicht, dass DuoCover für die Prävention von atherothrombotischen Ereignissen hätte zugelassen werden können.

Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?

Der CHMP hatte Bedenken, dass bei den durchgeführten Bioäquivalenzstudien nicht die empfohlenen Methoden angewandt worden waren und die Studien keine ausreichenden Belege dafür lieferten, dass die Kombinationstablette vom Körper auf die gleiche Weise aufgenommen wird wie die zwei separat verabreichten Arzneimittel. Aus diesem Grund vertrat der CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme die Ansicht, dass das Unternehmen seine Bedenken nicht vollständig ausgeräumt hatte und der Nutzen der Kombinationstablette DuoCover im Vergleich zu den separaten Arzneimitteln nicht nachgewiesen worden war.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?

Das Schreiben, in dem das Unternehmen die EMEA über die Rücknahme des Antrags informiert, kann [hier](#) aufgerufen werden.

Welche Konsequenzen hat die Rücknahme für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit DuoCover teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass die Entscheidung keine Konsequenzen hat für Patienten, deren Teilnahme an klinischen Studien mit DuoCover geplant war, oder Patienten, die derzeit an klinischen Studien mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure als separaten Arzneimitteln teilnehmen.

Sollten Sie an einer klinischen Studie oder einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.

Was geschieht mit Iscover/Plavix zusammen mit Acetylsalicylsäure zur Behandlung von atherothrombotischen Ereignissen?

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Anwendung von Iscover/Plavix zusammen mit Acetylsalicylsäure bei den bereits genehmigten Indikationen, deren Nutzen-Risiko-Verhältnis unverändert bleibt.