

London, 26. April 2007
Dok.-Ref. EMEA/231336/2007

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

**von
IPLEX**

Internationaler Freiname (INN): ***Mecasermin Rinfabat***

Am 26. März 2007 teilte Insmmed Europe Ltd dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von IPLEX zur Behandlung von Patienten mit primärer Wachstumshormonresistenz sowie von Patienten mit Wachstumshormongendeletion, die das Wachstumshormon neutralisierende Antikörper gebildet haben, zurückzieht.

Was ist IPLEX?

IPLEX ist eine Injektionslösung. Sie enthält 60 mg/ml des Wirkstoffs Mecasermin Rinfabat.

Wofür sollte IPLEX angewendet werden?

IPLEX sollte bei kleinwüchsigen Kindern angewendet werden, deren Körper nicht mit dem Wachstumshormon zurechtkommt, weil:

- eine primäre Resistenz gegenüber diesem Hormon besteht, so dass injizierte Wachstumshormone nicht wirken. „Primär“ bedeutet, dass die Ursache für diese Resistenz unbekannt ist.
- er nicht in der Lage ist, Wachstumshormone herzustellen, und die Patienten in der Vergangenheit zwar Wachstumshormone erhielten, jedoch neutralisierende Antikörper dagegen gebildet haben, d.h. bestimmte Proteine, die verhindern, dass injizierte Wachstumshormone eine Wirkung zeigen.

Da es nur wenige Patienten mit dieser Krankheit gibt, die Krankheit also selten auftritt, wurde Mecasermin Rinfabat am 20. Juni 2006 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen.

Wie soll IPLEX wirken?

Mecasermin Rinfabat, der Wirkstoff in IPLEX, ist ein binäres Protein, das aus zwei normalerweise vom Körper gebildeten Proteinen besteht: dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor I (IGF-I) sowie dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor-bindenden Protein 3 (IGFBP-3). Mecasermin Rinfabat wird durch ein als „rekombinante DNS-Technologie“ bezeichnetes Verfahren hergestellt: Es wird von Bakterien produziert, in die ein Gen (DNS) eingebracht wurde, welches ihnen die Bildung der Substanz ermöglicht.

Im Körper fördert das natürliche Wachstumshormon das Wachstum bei Kindern, indem es ihn zur Bildung von IGF-I anregt. IGF-I wiederum regt das Knochenwachstum an. IPLEX führt IGF-I als Bestandteil des binären Proteins direkt zu und ermöglicht somit das Knochenwachstum, wobei die Notwendigkeit des Wachstumshormons selbst umgangen wird. In IPLEX ist IGF-I an IGFBP-3 gebunden, da hierdurch die Methode nachgeahmt wird, mit der IGF-I im Körper transportiert wird. Auf diese Weise kann IGF-I in höheren Dosen und über einen längeren Zeitraum im Körper zirkulieren als es bei ungebundenem IGF-I der Fall wäre.

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

Die Wirkungen von IPLEX wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie beim Menschen untersucht wurden. Die Wirksamkeit wurde in einem klinischen Versuch untersucht, der derzeit noch nicht abgeschlossen ist. In der Studie wurde 27 Kindern (im Alter von 3 bis 15 Jahren) bis zu einem

Jahr lang IPLEX verabreicht. Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Wachstumsgeschwindigkeit während der Studie im Vergleich zum Vorjahr vor Beginn der Studie.

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

Als der Antrag vom Unternehmen zurückgezogen wurde, war in dem Antragsverfahren Tag 120 erreicht. Der CHMP hatte eine Liste von Fragen an das Unternehmen formuliert, die von diesem jedoch noch nicht beantwortet worden waren.

Zur Beurteilung eines neuen Antrags benötigt der CHMP in der Regel bis zu 210 Tage. Basierend auf der Überprüfung 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 2 Monate, bis die Europäische Kommission eine Zulassung erteilt.

Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund der geprüften Daten zum Zeitpunkt der Rücknahme des Antrags bestanden seitens des CHMP einige Bedenken. Der Ausschuss war der vorläufigen Ansicht, dass IPLEX zur Behandlung von Patienten mit primärer Wachstumshormonresistenz sowie von Patienten mit Wachstumshormongendeletion, die das Wachstumshormon neutralisierende Antikörper gebildet haben, nicht zugelassen werden kann.

Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?

Der CHMP äußerte größere Bedenken hinsichtlich der Herstellungsweise des Arzneimittels und war sich nicht sicher, ob das Arzneimittel, das in Verkehr gebracht werden sollte, mit dem im klinischen Versuch eingesetzten Arzneimittel vergleichbar gewesen wäre. Außerdem bestanden größere Bedenken in Bezug auf die Beurteilung der Wirksamkeit des Arzneimittels, insbesondere im Hinblick auf den im klinischen Versuch einbezogenen Patiententyp. Die Patienten wurden außerdem nicht lange genug behandelt, um nachzuweisen, dass das Arzneimittel auch weiterhin wirkt, wenn es länger als ein Jahr verabreicht wird.

Aus diesem Grund vertrat der CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme des Antrags die Ansicht, dass der Nutzen von IPLEX nicht hinreichend nachgewiesen worden war und die festgestellten Risiken nicht überwog.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgezogen?

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

Welche Konsequenzen hat die Rücknahme für Patienten in laufenden klinischen Versuchen bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit IPLEX?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass die Rücknahme keine Auswirkung auf die laufende klinische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von IPLEX bei der Behandlung des Wachstumshormonresistenzsyndroms haben wird.

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