

London, 30. Mai 2008
Dok. Ref. EMEA/304438/2008

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

Internationaler Freiname (INN): **Beclomethasondipropionat**

Am 22 Mai 2008 teilte DOR BIOPHARMA UK Ltd dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von orBec für die Behandlung einer gastrointestinalen Graft-versus-Host-Krankheit zurücknimmt. orBec wurde am 13. März 2002 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen.

Was ist orBec?

orBec ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Beclomethasondipropionat enthält. Es sollte als zwei separate Tabletten zur gemeinsamen Anwendung in den Handel kommen: eine Tablette mit sofortiger Wirkstofffreigabe und eine magensaftresistente Tablette (magensaftresistent bedeutet, dass der Inhalt der Tablette erst im Darm abgebaut wird).

Wofür sollte orBec angewendet werden?

orBec sollte für die Behandlung von gastrointestinaler Graft-versus-Host-Krankheit angewendet werden. Graft-versus-Host-Krankheit kann bei Patienten nach einer Gewebe- oder Organtransplantation auftreten, wenn die Zellen in dem transplantierten Gewebe bzw. Organ den Patienten als „fremd“ erkennen und den Körper angreifen. Patienten mit gastrointestinaler Graft-versus-Host-Krankheit weisen Schädigungen des Magens und Darms auf, die eine schwere Entzündung dieser Organe verursachen.

Wie soll orBec wirken?

Der Wirkstoff in orBec, Beclomethasondipropionat, ist ein Kortikosteroid, das seit den 1970er Jahren in inhalierbaren und über die Nase instillierbaren Arzneimitteln sowie in Hautmedikamenten angewendet wird. Es dämpft die Aktivität des Immunsystems (die natürliche Körperabwehr), indem es an Rezeptoren auf verschiedenen Arten von Immunzellen bindet. In orBec sollte Beclomethasondipropionat oral angewendet werden, um somit im Magen und Darm wirken zu können. Es sollte Rezeptoren im Magen und Darm blockieren, was eine lokale Verringerung der Produktion von Substanzen zur Folge haben sollte, die an der Erkennung fremder Zellen und am Entzündungsgeschehen beteiligt sind. Dies sollte zu einer Verringerung der Schädigung des Magens und Darms führen.

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

Der Antragsteller legte Daten zu Versuchsmodellen für Beclomethasondipropionat aus der wissenschaftlichen Literatur vor.

Die Wirksamkeit von orBec wurde in einer Hauptstudie geprüft, in der orBec bei 129 Patienten mit gastrointestinaler Graft-versus-Host-Krankheit mit einem Placebo (einer Scheinbehandlung) verglichen wurde. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war der Zeitraum bis zum Behandlungsversagen im Lauf der 50-tägigen Behandlung.

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

Als das Unternehmen seinen Antrag zurücknahm, war in dem Antragsverfahren Tag 180 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 Ausschuss war der vorläufigen Ansicht, dass orBec für die Behandlung einer gastrointestinalen Graft-versus-Host-Krankheit nicht hätte zugelassen werden können.

Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?

Der CHMP hatte Bedenken, dass die einzelne Hauptstudie die Wirksamkeit von orBec nicht aufzeigte. orBec war nicht signifikant besser als das Placebo, was die Unterschiede bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten der Krankheit im Lauf des 50-tägigen Behandlungszeitraums anbelangte. Der CHMP fand außerdem bedenklich, dass die meisten Patienten, die an der Studie teilnahmen, aus ein und demselben Prüfzentrum stammten, und die Ergebnisse deshalb nicht für die allgemeine Bevölkerung repräsentativ waren. Darüber hinaus stellte der Ausschuss einen Mangel an Daten über die Wirkungsweise des Wirkstoffes in orBec in Magen und Darm bei Anwendung für die Behandlung gastrointestinaler Graft-versus-Host-Krankheit fest.

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

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 orBec teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass die Entscheidung keine Konsequenzen für Patienten hat, die derzeit an klinischen Studien oder „Compassionate-Use“-Programmen mit orBec 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.