



European Medicines Agency

London, 26. Juni 2008
Ref.-Dok. EMEA/378415/2008

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

Internationaler Freiname (INN): *Gusperimus*

Am 17. Juni 2008 teilte Euro Nippon Kayaku GmbH dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Spanidin zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten, die an einer klinisch refraktären Wegener'schen Granulomatose leiden, zurücknimmt. Spanidin wurde am 29. März 2001 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen.

Was ist Spanidin?

Spanidin ist ein Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Es enthält den Wirkstoff Gusperimus.

Wofür sollte Spanidin angewendet werden?

Spanidin sollte zur Kontrolle der Symptome der Wegener'schen Granulomatose bei Patienten angewendet werden, die auf andere Behandlungen nicht ansprechen. Bei der Wegener'schen Granulomatose handelt es sich um eine seltene Autoimmunkrankheit (eine Krankheit, die dadurch verursacht wird, dass das körpereigene Abwehrsystem gesundes Gewebe angreift). Bei dieser Krankheit greift das Immunsystem neutrophile Granulozyten (ein Art weißer Blutkörperchen) an, was zur Entzündung kleiner und mittelgroßer Blutgefäße und zur Bildung von Granulomen (Klumpen weißer Blutkörperchen) führt. Dies verursacht eine Reihe von Symptomen, die hauptsächlich die Atemwege, Lungen und Nieren betreffen. Werden diese Symptome nicht behandelt, kann dies zu Organschäden oder zum Tod führen.

Wie soll Spanidin wirken?

Der Wirkstoff in Spanidin, Gusperimus, ist ein Immunsuppressivum, das heißt es verringert die Aktivität des Immunsystems (der natürlichen Abwehrkräfte des Körpers). Die Wirkungsweise von Spanidin bei der Wegener'schen Granulomatose soll darin bestehen, dass es das Wachstum und die Aktivität weißer Blutkörperchen, der sogenannten Lymphozyten, die am Entzündungsprozess beteiligt sind, hemmt. Durch Reduzierung der Zahl der Lymphozyten und Störung ihrer Aktivität soll Spanidin die Entzündung in den Blutgefäßen, die die Symptome der Krankheit verursachen, verringern.

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

Die Wirkungen von Spanidin wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

Spanidin wurde in einer Hauptstudie an 45 Patienten mit Wegener'scher Granulomatose, die „refraktär“ auf die Standardbehandlung waren (d. h. nicht darauf ansprechen), untersucht. Sie erhielten Spanidin über sechs „Zyklen“, wobei jeder Zyklus drei Wochen mit Behandlung gefolgt von einer Woche ohne Behandlung umfasste. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Anzahl der Patienten, die mindestens zwei Monate während der Behandlung in Remission blieben (keine Anzeichen einer aktiven Krankheit aufwiesen). In dieser Studie wurde Spanidin nicht mit anderen Behandlungen verglichen, doch die Patienten konnten zusätzlich zu Spanidin Kortikosteroide (eine Gruppe von Immunsuppressiva) einnehmen.

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

Als das Unternehmen seinen Antrag zurücknahm, war im Antragsverfahren Tag 194 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 Spanidin zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten, die an einer klinisch refraktären Wegener'schen Granulomatose leiden, nicht hätte zugelassen werden können.

Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?

Der CHMP hat Bedenken, dass die Hauptstudie aufgrund der Art, wie sie gestaltet und durchgeführt wurde, nicht ausreichte, um die Wirksamkeit von Spanidin nachzuweisen. Vor allem umfasste die Studie Patienten, die für ihre Krankheit auch andere Arzneimittel hätten einnehmen können und deshalb nicht als „refraktär“ betrachtet werden konnten. Darüber hinaus wurde Spanidin nicht mit anderen Behandlungen verglichen, so dass nicht zwischen den Wirkungen von Spanidin und Steroiden unterschieden werden konnte. Der CHMP hatte ferner Bedenken, dass die Studie auch Patienten umfasste, für die eine Induktionstherapie nicht erforderlich war, sowie Patienten, die nicht die Symptome der „klassischen“ Wegener'schen Granulomatose aufwiesen, welche die Atemwege, die Lungen oder die Nieren betreffen.

Der CHMP stellte fest, dass eine zusätzliche Studie erforderlich sei, um diese Bedenken auszuräumen. Diese Studie müsse Patienten einbeziehen, die wirklich refraktär auf andere Behandlungen sind, oder Spanidin müsse direkt mit Cyclophosphamid (der Standardbehandlung zur Induktion einer Remission bei der Wegener'schen Granulomatose) verglichen werden.

Aus diesem Grund vertrat der CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme die Ansicht, dass der Nutzen von Spanidin 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 EMA 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 Spanidin 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 Spanidin 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.