

17. Januar 2013
EMA/823071/2012
EMA/H/C/2501

Fragen und Antworten

Rücknahme des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Loulla (Mercaptopurin)

Am 19. Dezember 2012 teilte Only For Children Pharmaceuticals dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Loulla für die Erhaltungstherapie von akuter Lymphoblastenleukämie zurücknimmt.

Was ist Loulla?

Loulla ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Mercaptopurin enthält. Es sollte als Tabletten und als Lösung zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (10 mg/ml) erhältlich sein.

Wofür sollte Loulla angewendet werden?

Loulla sollte als Erhaltungstherapie für Patienten mit akuter Lymphoblastenleukämie (ALL), einer Krebsart, die die Lymphozyten (eine Art weißer Blutkörperchen) befällt, angewendet werden.

Loulla wurde am 22. Oktober 2007 als „Orphan-Arzneimittel“ (Arzneimittel für seltene Leiden) gegen ALL ausgewiesen.

Wie soll Loulla wirken?

Der Wirkstoff in diesem Arzneimittel, Mercaptopurin, ähnelt in seiner chemischen Struktur den Purinen, die zu den chemischen Grundbausteinen der DNA gehören. Im Körper wird Mercaptopurin innerhalb der Zellen in eine Substanz umgewandelt, die die Bildung neuer DNA hemmt. Dadurch wird die Zellteilung verhindert. Bei ALL vermehren sich die Lymphozyten zu schnell und leben zu lange. Mercaptopurin unterbindet die Teilung der Lymphozyten, sodass sie schließlich absterben. Dadurch verlangsamt sich das Fortschreiten der Leukämie.

Mercaptopurin enthaltende Arzneimittel in Tablettenform werden in der Europäischen Union (EU) bereits seit vielen Jahren zur Behandlung von Patienten mit ALL angewendet. Xaluprine, eine

Suspension zum Einnehmen, die Mercaptopurin enthält, wurde in der EU am 9. März 2012 für die Behandlung von ALL zugelassen.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Da es sich bei Xaluprine um ein "Orphan-Arzneimittel" (Arzneimittel für seltene Leiden) handelt, wurde bei seiner Zulassung im März 2012 eine zehnjährige Marktexklusivität gewährt. Durch die Marktexklusivität wird bis März 2022 die Zulassung von ähnlichen Arzneimitteln für dasselbe Leiden verhindert.

Da der CHMP Loulla als ein Arzneimittel betrachtete, das Xaluprine ähnlich ist, beantragte das Unternehmen für Loulla eine gesetzliche Ausnahme, nach der Loulla aufgrund seiner klinischen Überlegenheit ungeachtet der Marktexklusivität von Xaluprine hätte zugelassen werden können. Der Antrag des Unternehmens auf Ausnahme basierte auf der Behauptung, dass Loulla einen angenehmeren Geschmack als Xaluprine habe und dass die Anwendung seiner sonstigen Bestandteile, der sogenannten Hilfsstoffe, sicherer sei. Das Unternehmen behauptete darüber hinaus, dass es sicherer zu verabreichen sei, da aufgrund der Ausführung des Behältnisses die Gefahr eines Verschüttens oder einer versehentlichen Überdosierung geringer sei. Die Begründungen, die das Unternehmen für die klinische Überlegenheit von Loulla vorlegte, umfassten Ergebnisse aus einer klinischen Studie geringen Umfangs mit Kindern und jungen Erwachsenen.

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

Der Antrag wurde zurückgenommen, nachdem der CHMP den vom Unternehmen eingereichten Bericht ausgewertet und eine Liste von Fragen formuliert hatte. Das Unternehmen hatte zum Zeitpunkt der Rücknahme die Fragen noch nicht beantwortet.

Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund des geprüften Berichts bestanden seitens des CHMP gewisse Bedenken. Der CHMP war der vorläufigen Ansicht, dass Loulla Xaluprine gegenüber nicht klinisch überlegen ist und für die Behandlung von ALL nicht hätte zugelassen werden können.

Der CHMP war der Auffassung, dass keine ausreichenden Nachweise dafür vorlagen, dass Loulla den Patienten irgendwelche bedeutenden Vorteile gegenüber Xaluprine bieten würde. Obwohl der CHMP zustimmte, dass Loulla nachweislich schmackhaft für Kinder war, war er nicht der Ansicht, dass Nachweise vorlagen, die darauf hindeuten würden, dass Loulla aufgrund seiner Zusammensetzung oder der Ausführung des Behältnisses sicherer anzuwenden oder zu verabreichen wäre als Xaluprine.

Darüber hinaus zeigte eine routinemäßig durchgeführte Inspektion an drei Prüfeinrichtungen der klinischen Studie, dass diese nicht vollständig im Einklang mit der guten klinischen Praxis durchgeführt wurde, und zog die Zuverlässigkeit der Ergebnisse aus einer der Prüfeinrichtungen in Zweifel.

Zum Zeitpunkt der Rücknahme war der CHMP daher der Ansicht, dass das Unternehmen eine klinische Überlegenheit von Loulla gegenüber Xaluprine nicht aufgezeigt hatte.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?

In dem Schreiben, in dem das Unternehmen die Agentur über die Rücknahme des Antrags informierte, erklärte das Unternehmen, dass seine Entscheidung zur Rücknahme des Antrags auf der Auffassung

des CHMP beruhe, dass die Beweise unzureichend waren, um eine klinische Überlegenheit von Loulla gegenüber Xaluprine aufzuzeigen.

Das Rücknahmeschreiben ist unter [hier](#). verfügbar.

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

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass sich für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Loulla teilnehmen, keine Konsequenzen ergeben.

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.

Die Zusammenfassung des Gutachtens des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden für Loulla finden Sie auf der Website der Agentur unter ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.