



European Medicines Agency

London, 28. Juni 2006
Dok.-Ref. EMEA/462555/2006

**FRAGEN UND ANTWORTEN ZU DER EMPFOHLENE VERGABUNG DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
von
ALPHEON**

Internationaler Freiname (INN): *Interferon alfa-2a*

Am 28. Juni 2006 verabschiedete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten, in der die Vergabung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des zur Behandlung von Hepatitis C vorgesehenen Arzneimittels Alpheon 6 Millionen IE/ml Injektionslösung empfohlen wurde. Die Genehmigung wurde von der BioPartners GmbH beantragt. Binnen 15 Tagen nach Eingang der Benachrichtigung über dieses negative Gutachten kann das Unternehmen eine erneute Prüfung des Gutachtens beantragen.

Was ist Alpheon?

Alpheon ist eine Injektionslösung mit dem arzneilich wirksamen Bestandteil Interferon alfa-2a. Alpheon wurde als Biogenerikum entwickelt. Dies bedeutet, dass Alpheon einem biologischen Arzneimittel namens Roferon-A mit dem gleichen arzneilich wirksamen Bestandteil ähneln sollte, das bereits in der EU zugelassen ist (auch „Referenzarzneimittel“ genannt).

Wofür sollte Alpheon angewendet werden?

Alpheon sollte zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer (lang anhaltender) Hepatitis C (eine durch eine Virusinfektion hervorgerufene Lebererkrankung) eingesetzt werden. Die Patienten müssen Anzeichen von Leberschäden aufweisen: Bei einer mikroskopischen Untersuchung weist das Lebergewebe Schäden auf, außerdem sind die Werte des Leberenzym Alanin-Aminotransferase (ALT) im Blut abnorm erhöht. Darüber hinaus müssen die Anzeichen für eine Infektion mit dem Hepatitis C-Virus vorhanden sein. Alpheon sollte zusammen mit dem Antivirenmittel Ribavirin verabreicht werden, allerdings nicht bei Patienten, die Ribavirin nicht einnehmen dürfen.

Wie soll Alpheon wirken?

Interferone sind natürliche, vom menschlichen Körper hergestellte Substanzen, die diesen beim Kampf gegen Virusinfektionen schützen. Das in Alpheon enthaltene Interferon alfa-2a wird durch ein als „rekombinante DNA-Technologie“ bezeichnetes Verfahren hergestellt: Es wird von einer Hefe produziert, in die ein Gen (DNA) eingebracht wurde, das diese zur Bildung des Wirkstoffs anregt.

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

Der Hersteller von Alpheon legte Daten vor, die den Vergleich von Alpheon mit Roferon-A belegen (Wirkstoffstruktur, Zusammensetzung und Reinheit des Arzneimittels, Wirkungsweise, Sicherheit und Wirksamkeit bei Hepatitis C). In der Studie an Patienten mit Hepatitis C wurde die Wirksamkeit von Alpheon mit der Wirksamkeit des Referenzarzneimittels an 455 Patienten verglichen. In der Studie wurde gemessen, wie viele Patienten nach 12 von insgesamt 48 Behandlungswochen sowie 6 Monate nach Einstellung der Behandlung auf das Medikament ansprachen (d. h. keine Anzeichen des Virus im Blut aufwiesen).

Was waren die größten Bedenken, die den CHMP zu der Empfehlung veranlasst haben, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen?

Der CHMP äußerte große Bedenken hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Alpheon und Roferon-A, da Unterschiede zwischen den beiden Arzneimitteln festgestellt wurden (z. B. Verunreinigungen). Des Weiteren wurden Bedenken dahingehend geäußert, dass die Daten zur Stabilität des Wirkstoffs und des zu vermarktenden Arzneimittels nicht ausreichen. Zudem wurde das Herstellungsverfahren für das fertige Arzneimittel nicht angemessen validiert.

Die Anzahl der Patienten mit Hepatitis C, die auf die Behandlung mit Alpheon und Roferon-A ansprachen, war in der klinischen Studie ähnlich. Allerdings zeigten sich Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten: Nach Einstellung der Behandlung mit Alpheon flammte die Krankheit bei mehr Patienten wieder auf als bei dem Referenzarzneimittel; zudem hatte Alpheon mehr Nebenwirkungen. Abgesehen davon wurde der in der Studie eingesetzte Test zur Untersuchung der Frage, inwieweit das Medikament eine Immunantwort (d. h. der Körper bildet Antikörper - spezielle Proteine - gegen das Arzneimittel) auslöst, nicht ausreichend validiert.

Zu diesem Zeitpunkt vertrat der CHMP die Meinung, dass Alpheon nicht als Biogenerikum des Referenzmedikaments Roferon-A angesehen werden kann. Daher empfahl der CHMP, Alpheon die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen.

Welche Konsequenzen hat die Versagung der Genehmigung für Patienten in laufenden klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Alpheon?

Derzeit laufen weder klinische Versuche noch „Compassionate-Use“-Programme (Programme, bei denen Ärzte ein Arzneimittel zur Behandlung einer bestimmten Erkrankung für einen ihrer Patienten beantragen können, bevor dieses Mittel vollständig genehmigt wurde) mit Alpheon in der EU.