

London, 20. März 2007
Dok.-Ref. EMEA/129723/2007

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

Internationaler Freiname (INN): *Efungumab*

Am 16. November 2006 nahm der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten an, in dem die Vergabung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Mycograb 2 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung für die Behandlung der invasiven Candidiasis (Candida-Mykose) bei erwachsenen Patienten in Kombination mit Amphotericin B bzw. einer Lipidformulierung von Amphotericin B empfohlen wurde.

Der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde von dem Unternehmen *NeuTec Pharma plc* eingereicht. Der Antragsteller forderte eine erneute Überprüfung des Gutachtens. Nach Erörterung der Begründung für diesen Antrag prüfte der CHMP das ursprüngliche Gutachten erneut und bestätigte am 20. März 2007 die Vergabung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Was ist Mycograb?

Mycograb ist ein weißes Pulver, das den arzneilich wirksamen Bestandteil Efungumab enthält. Das Pulver muss in sterilem Wasser gelöst werden, bevor es in eine Vene injiziert wird.

Wofür sollte Mycograb angewendet werden?

Mycograb sollte zusammen mit Amphotericin B (einem anderen Arzneimittel gegen Pilzinfektionen) zur Behandlung erwachsener Patienten mit invasiver Candidiasis angewendet werden. Diese Krankheit wird durch eine Infektion mit dem weit verbreiteten Sprosspilz (Hefe) der Gattung *Candida* ausgelöst. Bei invasiver Candidiasis breitet sich die Pilzinfektion über die Blutbahn auf innere Organe wie Leber, Milz und Nieren aus. Invasive Candidiasis ist eine lebensgefährliche Krankheit.

Da die Anzahl der Patienten mit invasiven Pilzinfektionen gering ist, wurde Mycograb am 5. Dezember 2001 als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan-Arzneimittel) ausgewiesen.

Wie soll Mycograb wirken?

Efungumab, der in Mycograb enthaltene arzneilich wirksame Bestandteil, ist ein Antimykotikum (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen). Er wurde so konzipiert, dass er sich an ein bestimmtes Protein auf der Oberfläche der Pilzzellen, das so genannte Hitzeschockprotein 90 (hsp90), anlagert. Dieses Protein ist an der Bildung und Reparatur der Zellwand beteiligt und daher entscheidend für das Überleben der Pilzzellen. Durch Andocken an hsp90 blockiert Efungumab die normalen Aktivitäten des Proteins. Dadurch wird die Zellwand geschwächt, so dass die Pilzzellen brüchig werden und nicht mehr wachsen können.

Efungumab wird durch ein als „rekombinante DNA-Technologie“ bezeichnetes Verfahren hergestellt. Das bedeutet, dass es von einem Bakterium gebildet wird, in das ein Gen (DNA) eingeschleust wurde, das dieses zur Produktion der Substanz befähigt.

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

Die Wirkungen von Mycograb wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie beim Menschen untersucht wurden.

Die Hauptstudie am Menschen wurde an 139 Erwachsenen mit invasiver Candidiasis durchgeführt. Die Studie beinhaltete einen Vergleich der Wirkungen von Mycograb mit denen eines Placebos (Scheinmedikament), bei dem beide 5 Tage lang zusammen mit Amphotericin B verabreicht wurden. Die Wirksamkeit wurde an Tag 10 (5 Tage nach Abschluss der Behandlung mit Mycograb oder dem Placebo) gemessen, indem man den Prozentsatz der Patienten untersuchte, bei denen die Behandlung in Form einer Verbesserung ihrer Symptome (einschließlich Fieber) und Beseitigung des Pilzes aus den Proben anschluss.

Was waren die größten Bedenken, die den CHMP zur Versagung der Genehmigung des Inverkehrbringens veranlasst haben?

Im November 2006 äußerte der CHMP Bedenken hinsichtlich einiger Aspekte der Arzneimittelqualität (beispielsweise der Art und Weise, in der die Efungumab-Moleküle sich in der Injektionslösung falten oder verbinden, und der Menge einiger Substanzen, die bei Patienten eine Immunreaktion auslösen könnten). Der Ausschuss äußerte außerdem Bedenken bezüglich der Sicherheit von Mycograb. Das Arzneimittel steht in Zusammenhang mit dem so genannten Zytokinfreisetzungssyndrom, einer schweren Nebenwirkung, die zu Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen und Bluthochdruck (Hypertonie) führen kann, deren Auslöser allerdings unklar ist. Es wurden nicht genügend Patienten mit Mycograb behandelt, um dessen Sicherheit ausreichend beurteilen zu können.

Nach der erneuten Überprüfung hob der CHMP im März 2007 seine Bedenken hinsichtlich des Zytokinfreisetzungssyndroms und der Hypertonie auf, da diese in der klinischen Praxis beherrschbar sind. Alle anderen Bedenken bleiben jedoch bestehen.

Zu diesem Zeitpunkt war der CHMP der Auffassung, dass die Vorteile von Mycograb bei der Behandlung der invasiven Candidiasis die Risiken, die mit diesem Arzneimittel verbunden sind, nicht überwiegen, und empfahl daher, Mycograb die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen.

Wie wirkt sich die Versagung der Genehmigung auf Patienten aus, die derzeit klinische Studien oder „Compassionate-Use“-Programme mit Mycograb durchlaufen?

Der Hersteller setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass keine Folgen für Patienten bestehen, die derzeit klinische Studien oder „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 Mycograb durchlaufen. Sollten 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.