



Für dieses Arzneimittel wurde später erneut ein Antrag auf Zulassung bei der EMEA gestellt.
Informationen zum Ergebnis dieser erneuten Einreichung, siehe [hier](#).

FRAGEN UND ANTWORTEN ZUR RÜCKNAHME DES ANTRAGS AUF ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

**von
ZAVESCA**

Internationaler Freiname (INN): *Miglustat*

Am 19. Februar 2008 teilte Actelion Registration Ltd. dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag für eine neue Indikation für Zavesca bei der Behandlung neurologischer Manifestationen bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C zurücknimmt.

Was ist Zavesca?

Zavesca ist eine weiße Hartkapsel, die den Wirkstoff Miglustat enthält. Es wird angewendet zur Behandlung von leichtem bis mittelgradigem Morbus Gaucher Typ I. Bei Morbus Gaucher handelt es sich um eine seltene Erbkrankheit, die sich darauf auswirkt, wie der Körper mit Fett umgeht. Im Körper von Patienten mit diesem Krankheitsbild sammelt sich an verschiedenen Stellen – z. B. in Milz, Leber und Knochen – eine fettige Substanz mit dem Namen Glucosylceramid an.

Wofür sollte Zavesca angewendet werden?

In der neuen Indikation sollte Zavesca zur Behandlung der „neurologischen“ Symptome (das Gehirn und Nervensystem betreffend) der Niemann-Pick-Krankheit Typ C angewendet werden. Hierbei handelt es sich um eine seltene Erbkrankheit, die sich darauf auswirkt, wie der Körper mit Fett umgeht. Im Körper von Patienten mit dieser Krankheit kommt es in den Zellen des Gehirns sowie an anderen Stellen im Körper zur Ansammlung fettiger Substanzen, so genannter Glycosphingolipide. Zu den Symptomen zählen ein fortschreitender Koordinationsverlust, Probleme mit „sakkadischen“ (ruckartigen) Augenbewegungen, die zu Sehstörungen führen können, verzögerte Entwicklung, Schluckbeschwerden, erhöhter Muskeltonus, Krämpfe und Lernstörungen. Die Krankheit kann zu Demenz führen und verläuft in der Regel tödlich, bevor die Patienten das Erwachsenenalter erreichen. Zavesca wurde am 16. Februar 2006 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) für die Niemann-Pick-Krankheit Typ C ausgewiesen.

Wie soll Zavesca wirken?

Miglustat, der Wirkstoff in Zavesca, stört die Funktion eines Enzyms mit dem Namen Glucosylceramidsynthase. Dieses Enzym spielt eine Rolle in der ersten Phase der Produktion von Glycosphingolipiden. Durch die Verhinderung der Tätigkeit dieses Enzyms ist Miglustat in der Lage, die Produktion von Glycosphingolipiden in den Zellen zu vermindern. Man geht davon aus, dass es so die Symptome der Krankheit lindert.

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

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

Die Wirksamkeit von Zavesca wurde in einer Hauptstudie mit 29 Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C untersucht. Im Rahmen der Studie wurden die Wirkungen von Zavesca in einer Dosis von 200 mg dreimal täglich zusätzlich zur Standardbehandlung mit den Wirkungen der Standardbehandlung allein verglichen. Ferner wurde das Arzneimittel bei 12 Patienten im Alter unter 12 Jahren untersucht. Hauptindikator der Wirksamkeit war die Veränderung der Geschwindigkeit der sakkadischen horizontalen Augenbewegungen bei den Patienten nach einjähriger Behandlung.

Das Unternehmen legte außerdem zusätzliche Daten aus einer weltweiten Erhebung bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C vor, die außerhalb der Hauptstudie mit Miglustat behandelt worden waren. Es lagen Daten von 23 Patienten vor.

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

Die Beurteilung war abgeschlossen, und der CHMP hatte ein negatives Gutachten vorgelegt. Das Unternehmen hatte eine Überprüfung des negativen Gutachtens beantragt, die jedoch noch nicht abgeschlossen war, als das Unternehmen seinen Antrag zurücknahm.

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 hatte der Ausschuss zum Zeitpunkt der Rücknahme ein negatives Gutachten vorgelegt und empfohlen, keine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Zavesca für die Behandlung neurologischer Manifestationen bei Patienten mit Niemann-Pick-Krankheit Typ C zu erteilen.

Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?

Der CHMP erkannte an, dass keine anderen Möglichkeiten der Behandlung der Niemann-Pick-Krankheit Typ C zur Verfügung stehen, hatte jedoch Bedenken dahingehend, dass ein Nutzen von Zavesca bei der Behandlung der neurologischen Symptome der Niemann-Pick-Krankheit Typ C nicht ausreichend nachgewiesen worden war. Das Arzneimittel zeigte in der Hauptstudie einen sehr begrenzten Nutzen in Form eines marginalen Unterschieds bezüglich der veränderten Geschwindigkeit der Augenbewegungen zwischen den Patienten, die Zavesca erhielten, und solchen, die die Standardversorgung erhielten. Darüber hinaus bestanden Unsicherheiten dahingehend, ob die Betrachtung der Augenbewegungen die beste Möglichkeit darstellt, um die Wirksamkeit des Arzneimittels zu beurteilen. Außerdem stand Zavesca im Zusammenhang mit Nebenwirkungen auf Magen und Darm und mit Fällen von Gewichtsverlust und Thrombozytopenie (eine geringe Zahl an Blutplättchen).

Aus diesem Grund vertrat der CHMP zu diesem Zeitpunkt die Ansicht, dass der Nutzen von Zavesca bei der Behandlung neurologischer Manifestationen der Niemann-Pick-Krankheit Typ C die festgestellten Risiken nicht überwog.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgezogen?

Das Schreiben, in dem das Unternehmen die EMEA über die Rücknahme des Antrags informiert, kann hier abgerufen [werden](#).

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

Was geschieht mit Zavesca für die Behandlung von Morbus Gaucher Typ I?

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Anwendung von Zavesca bei der bereits genehmigten Indikation, deren Nutzen-Risiko-Verhältnis unverändert bleibt.