



**FRAGEN UND ANTWORTEN ZU DER EMPFOHLENEN VERSAGUNG DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
von
MYLOTARG**

Internationaler Freiname (INN): *Gemtuzumab-Ozogamicin*

Am 20. September 2007 nahm der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten an, in dem die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Mylotarg 5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung für die Behandlung akuter myeloischer Leukämie empfohlen wurde. Die Genehmigung wurde von dem Unternehmen Wyeth Europa Ltd. beantragt.

Der Antragsteller ersuchte um eine Überprüfung des Gutachtens. Nach Abwägung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das ursprüngliche Gutachten und bestätigte am 24. Januar 2008 die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Was ist Mylotarg?

Mylotarg ist ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zur Infusion (Tropfinfusion in eine Vene). Es enthält den Wirkstoff Gemtuzumab-Ozogamicin.

Wofür sollte Mylotarg angewendet werden?

Mylotarg sollte zur Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie angewendet werden, einer Art von Krebs der weißen Blutzellen. Mylotarg war zur Behandlung von Patienten bestimmt, deren Krankheit nach einem vorherigen Behandlungszyklus wieder aufgetreten war und für die andere Arten einer intensiven Chemotherapie wie beispielsweise hoch dosiertes Cytarabin (ein anderes Arzneimittel gegen Krebs) nicht geeignet waren. Außerdem war es zur Anwendung bei Patienten vorgesehen, die „CD33-positiv“ waren, das heißt, dass ihre kanzerösen weißen Blutzellen ein Protein namens CD33 auf ihrer Oberfläche aufwiesen.

Mylotarg wurde am 18. Oktober 2000 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) zur Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie ausgewiesen.

Wie soll Mylotarg wirken?

Der Wirkstoff in Mylotarg, Gemtuzumab-Ozogamicin, ist eine zytotoxische (Zellen abtötende) Substanz, die an einen monoklonalen Antikörper gebunden ist. Ein monoklonaler Antikörper ist ein Antikörper (ein Eiweißtyp), der entwickelt wurde, um bestimmte Strukturen (so genannte Antigene), die auf bestimmten Zellen im Körper zu finden sind, zu erkennen und daran zu binden. So bindet der monoklonale Antikörperteil des Wirkstoffs (Gemtuzumab) an CD33, ein Antigen, das bei etwa 80 % der Patienten auf der Oberfläche der von der akuten myeloischen Leukämie betroffenen Zellen vorgefunden wird. Wenn der Antikörper an CD33 bindet, nimmt die Zelle den Antikörper zusammen mit der daran gebundenen zytotoxischen Substanz auf. Im Inneren der Zelle wird die zytotoxische Substanz namens Calicheamicin freigesetzt und bricht die DNA der Leukämiezellen auf, was schließlich zum Tod der Zellen führt.

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

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

Die Wirkungen von Mylotarg wurden in drei Hauptstudien geprüft, an denen insgesamt 277 Patienten mit CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie teilnahmen, deren Krankheit nach einem vorherigen

Behandlungszyklus wieder aufgetreten war. Hauptindikator für die Wirksamkeit war in allen drei Studien der Anteil der Patienten, die nach siebenmonatiger Behandlung eine „komplette Remission“ erreichten. Eine komplette Remission bedeutet, dass im Blut keine und im Knochenmark nur mehr sehr wenige Leukämiezellen nachweisbar sind. Mylotarg wurde in keiner der Studien mit einer anderen Behandlung verglichen.

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

Der CHMP äußerte Bedenken darüber, dass die Studien mit Mylotarg aufgrund ihres Designs keinen Nutzen zugunsten des Arzneimittels aufgezeigt hatten. Ein kleiner Anteil der Patienten, deren Krankheit nach einem vorherigen Behandlungszyklus wieder aufgetreten war, erreichte eine komplette Remission. Allerdings war es schwierig, die Wirksamkeit von Mylotarg und anderer, bei dieser Krankheit angewendeten Behandlungen in Bezug auf die Dauer der Remission, den Zeitraum bis zur Verschlechterung der Krankheit oder den Einfluss der Arzneimittel auf das Überleben zu vergleichen. Der Ausschuss stellte fest, dass die Anwendung von Mylotarg mit Nebenwirkungen verbunden ist. Dazu gehörten eine schwere und lang anhaltende Knochenmarksuppression, die eine niedrige Anzahl weißer Blutzellen und Blutplättchen zur Folge hatte, Leberkomplikationen und infusionsbedingte Nebenwirkungen wie beispielsweise Schüttelfrost, Fieber und niedriger Blutdruck. Zu diesem Zeitpunkt war der CHMP der Ansicht, dass die vorliegenden Hinweise nicht ausreichend sind, um die Wirksamkeit von Mylotarg bei der Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie zu belegen, und dass die Vorteile des Arzneimittels gegenüber seinen Risiken nicht überwiegen. Daher empfahl der CHMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Mylotarg zu versagen. Die Versagung seitens des CHMP wurde nach der Überprüfung bestätigt.

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

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass Patienten, die derzeit an „Compassionate-Use“-Programmen teilnehmen, die Behandlung mit Mylotarg bis zum Ende ihres Therapiezyklus fortsetzen. Das Unternehmen wird Mylotarg außerdem weiterhin für die Anwendung in derzeit durchgeführten klinischen Studien zur Verfügung stellen. 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.