



**VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE DE AANBEVELING TOT WEIGERING VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
van
MYLOTARG**

Algemene Internationale Benaming (INN): *gemtuzumab ozogamicine*

Op 20 september 2007 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit, met een aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van het voor de behandeling van acute myeloïde leukemie bedoelde geneesmiddel Mylotarg 5 mg poeder voor oplossing voor infusie. De firma die de aanvraag indiende, is Wyeth Europa Ltd.

De aanvrager vroeg om een heronderzoek van het advies. Na de redenen voor dit verzoek te hebben overwogen, onderzocht het CHMP het oorspronkelijke advies opnieuw en bevestigde het op 24 januari 2008 de aanbeveling tot weigering van de handelsvergunning.

Wat is Mylotarg?

Mylotarg is een poeder voor oplossing voor infusie (indruppeling in een ader). Het bevat de werkzame stof gemtuzumab ozogamicine.

Voor welke behandeling was Mylotarg bedoeld?

Mylotarg was bedoeld voor de behandeling van acute myeloïde leukemie, een vorm van kanker van de witte bloedcellen. Mylotarg zou worden gebruikt voor de behandeling van patiënten bij wie de ziekte na één eerdere behandelkuur was teruggekomen en die niet in aanmerking kwamen voor andere vormen van intensieve chemotherapie, zoals hooggedoseerde cytarabine (een ander geneesmiddel tegen kanker). Het middel zou worden toegepast bij patiënten die 'CD33-positief' waren, wat wil zeggen dat op het oppervlak van hun kwaadaardige witte bloedcellen het eiwit CD33 voorkomt. Mylotarg werd op 18 oktober 2000 aangewezen als weesgeneesmiddel voor acute myeloïde leukemie.

Hoe wordt verwacht dat Mylotarg gaat werken?

De werkzame stof in Mylotarg, gemtuzumab ozogamicine, is een cytotoxische (celdodende) stof die is gekoppeld aan een monoklonaal antilichaam. Een monoklonaal antilichaam is een antilichaam (een type eiwit) dat dankzij zijn speciale vorm een specifieke structuur op bepaalde cellen in het lichaam (antigeen genaamd) herkent en zich hieraan bindt.

Het deel van de werkzame stof dat bestaat uit het monoklonale antilichaam (gemtuzumab), bindt zich dankzij zijn speciale structuur aan CD33, een antigeen dat bij ongeveer 80 % van de patiënten op het oppervlak van de acutemyeloïdeleukemiecellen voorkomt. Wanneer het antilichaam zich aan CD33 hecht, nemen de cellen zowel het antilichaam als de hieraan gekoppelde cytotoxische stof op. In de cellen wordt dan de cytotoxische stof calicheamicine vrijgegeven. Calicheamicine laat vervolgens het DNA van de leukemiecellen uiteenvallen, waardoor de cellen uiteindelijk afsterven.

Welke documentatie heeft de firma bij het CHMP ingediend om de aanvraag te ondersteunen?

De werking van Mylotarg werd eerst in het laboratorium getest voordat deze bij mensen werd onderzocht.

De werking van Mylotarg werd onderzocht in drie belangrijke onderzoeken waaraan in totaal 277 patiënten met CD33-positieve acute myeloïde leukemie deelnamen en bij wie de ziekte na één eerdere behandelkuur was teruggekomen. In alle drie onderzoeken was de voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid het percentage patiënten dat na een behandelkuur van zeven maanden 'volledige remissie' bereikte. Men spreekt van volledige remissie wanneer de leukemiecellen niet meer in het

bloed kunnen worden aangetoond en slechts in zeer kleine aantallen in het beenmerg voorkomen. In geen van de onderzoeken werd Mylotarg met een andere behandeling vergeleken.

Wat waren de grootste problemen die geleid hebben tot weigering van de handelsvergunning?

De bedenkingen van het CHMP betroffen het feit dat de onderzoeken van Mylotarg geen voordeel van het geneesmiddel hadden aangetoond, als gevolg van de manier waarop deze onderzoeken waren opgezet. Een klein percentage van de patiënten bij wie de ziekte na één eerdere behandelkuur was teruggekomen, bereikte volledige remissie. De werkzaamheid van Mylotarg wat betreft de duur van de remissie, hoe lang het zou duren voordat de ziekte verergerde of wat de effecten van het geneesmiddel op de overleving zouden zijn, was echter moeilijk te vergelijken met die van andere behandelingen. Het CHMP merkte op dat het gebruik van Mylotarg gepaard ging met bijwerkingen. Deze omvatten onder meer ernstige en langdurige beenmergsuppressie resulterend in lage aantallen witte bloedcellen en bloedplaatjes, leverproblemen, en met de infusie samenhangende bijwerkingen, zoals koude rillingen, koorts en lage bloeddruk.

Op dat moment was het CHMP van mening dat er onvoldoende bewijs was om de werkzaamheid van Mylotarg bij de behandeling van acute myeloïde leukemie vast te stellen en dat de voordelen van het geneesmiddel daarom niet opwogen tegen de risico's. Daarom gaf het CHMP het advies de vergunning voor het in de handel brengen van Mylotarg te weigeren. De weigering van het CHMP werd na heronderzoek bevestigd.

Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met Mylotarg of dit geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat Mylotarg geleverd zal blijven worden aan patiënten die het geneesmiddel met speciale toestemming toegediend krijgen tot ze hun behandelkuur hebben voltooid. De firma heeft ook verklaard Mylotarg te blijven leveren voor toepassing in bestaande, lopende klinische onderzoeken.

Indien u deelneemt aan een klinisch onderzoek of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgt en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts.