

Londen, 26 april 2007  
Doc. ref. EMEA/231334/2007

**VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE INTREKKING VAN DE AANVRAAG VAN EEN  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN  
van  
IPLEX**

Algemene internationale benaming (INN): *mecasermin rinfabate*

Op 26 maart 2007 heeft Insmed Europe Ltd het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel medegedeeld de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van IPLEX te willen intrekken. IPLEX is bedoeld voor de behandeling van patiënten met primaire ongevoeligheid voor groeihormoon en patiënten met gendeleatie van groeihormoon die antilichamen tegen groeihormoon hebben ontwikkeld.

**Wat is IPLEX?**

IPLEX is een oplossing voor injectie die 60 mg/ml van de werkzame stof mecasermin rinfabate bevat.

**Voor welke behandeling was IPLEX bedoeld?**

IPLEX was bedoeld voor de behandeling van kinderen met een kleine lichaamslengte die problemen met groeihormonen hebben doordat:

- deze kinderen primair ongevoelig zijn voor het hormoon, waardoor geïnjecteerd groeihormoon geen effect heeft. 'Primair' betekent dat de oorzaak van de ongevoeligheid niet bekend is;
- zij zelf geen groeihormoon kunnen aanmaken en in het verleden groeihormoon toegediend hebben gekregen, maar neutraliserende antilichamen (speciale proteïnen die ervoor kunnen zorgen dat geïnjecteerd groeihormoon geen effect heeft) hebben ontwikkeld.

Omdat het aantal patiënten met deze ziekten klein is en het dus 'zeldzame' ziekten betreft, is mecasermin rinfabate op 20 juni 2006 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel dat wordt toegepast bij zeldzame ziekten).

**Hoe werd verwacht dat IPLEX zou werken?**

De werkzame stof in IPLEX, mecasermin rinfabate, is een binaire proteïne die bestaat uit twee proteïnen die normaal gesproken door het lichaam worden aangemaakt: insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1) en insulineachtig groeifactorbindend proteïne 3 (IGFBP-3). Mecasermin rinfabate wordt aangemaakt door middel van een methode die wordt aangeduid als 'recombinante DNA-technologie': de stof wordt aangemaakt door bacteriën die een gen (DNA) hebben gekregen dat ze in staat stelt de stof te produceren.

Natuurlijke groeihormonen bevorderen de groei bij kinderen doordat ze het lichaam stimuleren om IGF-1 aan te maken. IGF-1 stimuleert vervolgens de botgroei. IPLEX bevat IGF-1, dat deel uitmaakt van de binaire proteïne, en tot botgroei leidt zonder dat hierbij groeihormoon noodzakelijk is. IGF-1 wordt in IPLEX gebonden aan IGFBP-3. Dit vindt plaats omdat de wijze waarop IGF-1 getransporteerd wordt in het lichaam wordt nagebootst. Hierdoor kan IGF-1 in hogere concentraties en langer door het lichaam circuleren dan ongebonden IGF-1.

**Welke documentatie heeft de firma bij het CHMP ingediend als ondersteuning van de aanvraag?**

De effecten van het geneesmiddel werden eerst getest in experimentele modellen voordat ze bij mensen werden onderzocht. De werkzaamheid is onderzocht in één klinische proef, die nog steeds loopt. In het onderzoek krijgen 27 kinderen (van 3 tot 15 jaar) maximaal één jaar lang IPLEX

toegediend. De belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid was gebaseerd op de groeisnelheid tijdens het onderzoek ten opzichte van de groeisnelheid gedurende het jaar voorafgaande aan het onderzoek.

**In welke fase van de beoordeling werd de aanvraag ingetrokken?**

De firma trok de aanvraag in op dag 120 van de beoordelingsfase. Het CHMP had voor de firma een lijst met vragen opgesteld, die nog niet beantwoord waren.

Doorgaans heeft het CHMP 210 dagen nodig om een nieuwe aanvraag te beoordelen. Na het bestuderen van de oorspronkelijke documentatie stelt het CHMP op dag 120 een vragenlijst op, die naar de firma gestuurd wordt. Het CHMP bestudeert vervolgens de antwoorden van de firma en stelt zijn eventuele aanvullende vragen op dag 180, alvorens een advies uit te brengen. Nadat het CHMP zijn advies heeft uitgebracht, duurt het gewoonlijk 2 maanden voordat de Europese Commissie een vergunning geeft.

**Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?**

Het CHMP had op basis van de beoordeling van de gegevens op het moment van de intrekking zijn twijfels en was voorsnag de mening toegedaan dat IPLEX niet kon worden goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met primaire ongevoeligheid voor groeihormoon en patiënten met gendeletie van groeihormoon die antilichamen tegen groeihormoon hebben ontwikkeld.

**Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP?**

Het CHMP twijfelde ernstig over de wijze waarop het geneesmiddel wordt gemaakt en het was er niet zeker van of het geneesmiddel dat in de handel zou worden gebracht, vergelijkbaar was met het middel dat in de klinische proef werd gebruikt. Het CHMP had ook twijfels over de wijze waarop de werkzaamheid van het geneesmiddel was beoordeeld, met name wat betreft het soort patiënten dat bij de klinische proef betrokken was. Ook waren patiënten niet lang genoeg behandeld om te kunnen aantonen dat het middel nog steeds werkzaam is als het langer dan een jaar wordt gebruikt.

Daarom was het CHMP op het tijdstip van de intrekking van mening dat het voordeel van IPLEX onvoldoende was aangetoond en niet opwoog tegen de waargenomen risico's.

**Welke redenen gaf de firma op voor het intrekken van de aanvraag?**

De brief waarin de firma de aanvraag intrekt, kan men [hier](#) vinden.

**Welke gevolgen heeft de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven en voor patiënten die IPLEX met speciale toestemming krijgen toegediend?**

De firma liet het CHMP weten dat de intrekking geen gevolgen heeft voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische studies naar de veiligheid en werkzaamheid van IPLEX bij de behandeling van primair groeihormoon insensitiviteitssyndroom.

Indien u deelneemt aan een klinische proef of een dergelijk behandelingsprogramma volgt en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met de arts bij wie u in behandeling bent.