

Londen, 26 juni 2008
Doc. ref. EMEA/391205/2008

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

Algemene internationale benaming (INN): **Lenalidomide**

Op 30 mei 2008 bracht de firma Celgene Europe Limited het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte van haar beslissing om haar aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van Lenalidomide Celgene Europe in te trekken. De aangevraagde indicatie was de behandeling van patiënten met anemie als gevolg van myelodysplastische syndromen. Lenalidomide Celgene Europe werd op 8 maart 2004 aangewezen als weesgeneesmiddel.

Wat is Lenalidomide Celgene Europe?

Lenalidomide Celgene Europe is een geneesmiddel dat de werkzame stof lenalidomide bevat. Lenalidomide is toegelaten in de Europese Unie sinds juni 2007 onder de naam Revlimid voor de behandeling van multipel myeloom. Multipel myeloom is een vorm van kanker van de plasmacellen in het beenmerg.

Voor welke behandeling was Lenalidomide Celgene Europe bedoeld?

Lenalidomide Celgene Europe zou gebruikt worden om anemie (lage aantallen rode bloedcellen) te behandelen, die veroorzaakt wordt door myelodysplastische syndromen, een groep aandoeningen waarbij het beenmerg te weinig bloedcellen produceert. In sommige gevallen kunnen myelodysplastische syndromen leiden tot de ontwikkeling van acute myeloïde leukemie (een vorm van kanker van de witte bloedcellen).

Lenalidomide Celgene Europe zou gebruikt moeten worden bij patiënten die afhankelijk zijn van bloedtransfusies om hun anemie te behandelen en bij wie de myelodysplastische syndromen geassocieerd zijn met een specifieke genetische mutatie (deletie van een deel van chromosoom nummer 5) en met een laag tot gemiddeld risico op progressie naar leukemie of op overlijden.

Hoe werd verwacht dat Lenalidomide Celgene Europe zou werken?

De werkzame stof in Lenalidomide Celgene Europe, lenalidomide, is een immunomodulerend middel. Dat betekent dat het invloed heeft op de activiteit van het immuunsysteem (de natuurlijke afweer van het lichaam). De exacte manier waarop lenalidomide werkt bij myelodysplastische syndromen is niet bekend, maar vermoed wordt dat het de groei van tumorcellen in het beenmerg blokkeert, terwijl het de groei toelaat van normale beenmergcellen, inclusief de cellen die rode bloedcellen produceren.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De werking van Lenalidomide Celgene Europe werd eerst in proefmodellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht.

De werkzaamheid ervan werd bestudeerd in een hoofdstudie, uitgevoerd in een aantal ziekenhuizen en klinieken ('sites') in de Verenigde Staten van Amerika en in Duitsland. Aan de studie namen 148 patiënten deel met transfusie-afhankelijke anemie, met een laag of gemiddeld risico (niveau 1) op myelodysplastische syndromen en een deletie van een deel van chromosoom 5 (5q-deletie). In de studie werd gekeken naar de effecten van behandeling met een dagelijkse dosering van 10 mg Lenalidomide Celgene Europe toegediend als continue behandeling of als een herhaalde cyclus van drie weken behandeling gevolgd door een week zonder behandeling. De belangrijkste graadmeter voor

de werkzaamheid was het aandeel patiënten dat ‘transfusie-onafhankelijk’ werd, hetgeen betekent dat hun anemie onder controle gebracht kon worden zonder noodzaak tot bloedtransfusie gedurende een periode van acht weken.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De beoordeling was afgerond en het CHMP had een negatief advies afgegeven, dat bekrachtigd werd na een nieuwe onderzoeksprocedure. De firma trok haar aanvraag in voordat de Europese Commissie een formeel standpunt had ingenomen.

Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?

Op basis van de bestudering van de informatie en het antwoord van de firma op de vragenlijst van het CHMP had het Comité op het ogenblik van de intrekking een negatief advies uitgebracht en gaf het geen aanbeveling een handelsvergunning voor Lenalidomide Celgene Europe te verlenen voor de behandeling van anemie als gevolg van myelodysplastische syndromen.

Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP?

Het CHMP had bedenkingen over de wijze waarop de hoofdstudie was uitgevoerd, d.w.z. dat de veiligheid van Lenalidomide Celgene Europe moeilijk te beoordelen was. Aangezien in de studie het middel niet vergeleken werd met een andere behandeling was het met name moeilijk om te bepalen of de behandeling met Lenalidomide Celgene Europe het risico van progressie van de ziekte naar acute myeloïde leukemie verhoogde. Bovendien gaf een inspectie van een van de sites waar de hoofdstudie was uitgevoerd, aanleiding tot bezorgdheid over de manier waarop de resultaten werden vastgelegd, hetgeen de betrouwbaarheid van de hoofdstudie verder in het geding had kunnen brengen. Daarom was het CHMP op het tijdstip van de intrekking van mening dat het voordeel van Lenalidomide Celgene Europe onvoldoende was aangetoond en dat de voordelen ervan niet opwogen tegen de vastgestelde risico's.

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

De brief waarin de firma het EMEA op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag is hier beschikbaar.

Welke gevolgen heeft de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische onderzoeken en voor patiënten die Lenalidomide Celgene Europe met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat het lenalidomide verder beschikbaar zal maken voor patiënten die meedoen aan klinische proeven of aan patiënten die lenalidomide met speciale toestemming krijgen toegediend. Indien u deelneemt aan een klinische proef of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgt en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts.

Wat zijn de gevolgen voor Revlimid als geneesmiddel ter behandeling van andere ziekten?

Er zijn geen gevolgen van deze intrekking voor het gebruik van Revlimid, dat eveneens lenalidomide bevat, voor de goedgekeurde indicatie. De baten-risicoverhouding voor Revlimid blijft ongewijzigd.