



Londen, 26 juni 2008  
Doc. ref. EMEA/378427/2008

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

Algemene internationale benaming (INN): *Gusperimus*

Op 17 juni 2008 bracht de firma Euro Nippon Kayaku GmbH 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 het geneesmiddel Spanidin in te trekken. De aangevraagde indicatie was het onder controle brengen van het ziekteproces bij volwassen patiënten met klinisch refractaire Wegener's granulomatosis. Spanidin werd op 29 maart 2001 aangewezen als 'weesgeneesmiddel'.

**Wat is Spanidin?**

Spanidin is een poeder waarvan een oplossing voor injectie wordt gemaakt. Het bevat de werkzame stof gusperimus.

**Voor welke behandeling was Spanidin bedoeld?**

Spanidin zou de symptomen van Wegener's granulomatosis onder controle moeten brengen bij patiënten die op geen enkele andere behandeling reageren. Wegener's granulomatosis is een zeldzame auto-immuunziekte (een ziekte die door het lichaamseigen afweersysteem veroorzaakt wordt waarbij normaal weefsel wordt aangevallen). Bij deze ziekte valt het immuunsysteem neutrofielen (een soort witte bloedcel) aan, wat leidt tot ontstekingen van kleine en middelgrote bloedvaten en de vorming van granulomen (samenklonteringen van witte bloedcellen). Dit veroorzaakt een reeks symptomen die voornamelijk de luchtwegen, longen en nieren betreffen. Als deze symptomen niet behandeld worden kunnen zij leiden tot beschadiging van het orgaan of tot de dood.

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

De werkzame stof in Spanidin, gusperimus, is een immunosuppressivum, d.w.z. dat het de activiteit van het natuurlijke afweersysteem van het lichaam verlaagt. Vermoed wordt dat de werking bij Wegener's granulomatosis bestaat in het onderbreken van de groei en de activiteit van lymfocyten, bepaalde witte bloedcellen, die betrokken zijn bij het ontstekingsproces. Door het aantal lymfocyten te verminderen en in te grijpen in de activiteit ervan zou Spanidin de ontsteking in de bloedvaten, die de ziektesymptomen veroorzaken, moeten terugdringen.

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

De werking van Spanidin werd eerst in proefmodellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht.

Spanidin is onderzocht in een hoofdstudie onder 45 patiënten met Wegener's granulomatosis die 'refractair' waren voor de gebruikelijke therapie (d.w.z. niet reageerden op de behandeling). Zij kregen Spanidin gedurende zes 'cycli', waarbij elke cyclus bestond uit drie weken behandeling gevolgd door een week zonder behandeling. De belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid was het aantal patiënten dat tijdens de behandeling in remissie bleef (zonder symptomen van de actieve ziekte) gedurende ten minste twee maanden. Spanidin werd niet vergeleken met enige andere behandeling in deze studie maar de patiënten mochten naast Spanidin corticosteroïden (een groep immunosuppressiva) gebruiken.

**In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?**

De firma trok de aanvraag in op dag 194. Nadat het CHMP de antwoorden van de firma op een lijst met vragen had bestudeerd, waren er toch nog enkele onduidelijkheden.

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. Wanneer deze vragen zijn beantwoord, bestudeert het CHMP de antwoorden en stelt, alvorens een advies uit te brengen, op dag 180 eventuele verdere vragen. Nadat het CHMP advies heeft uitgebracht, duurt het gewoonlijk ongeveer twee maanden voordat de Europese Commissie een vergunning afgeeft.

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

Na bestudering van de gegevens en het antwoord van de firma op de lijst met vragen van het CHMP, had het CHMP op het moment van de intrekking nog enkele bedenkingen en was het de voorlopige mening toegedaan dat Spanidin niet kon worden goedgekeurd voor het onder controle brengen van het ziekteproces bij volwassen patiënten die lijden aan klinisch refractaire Wegener's granulomatosis.

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

Het CHMP had twijfels over de toereikendheid van de hoofdstudie om de werkzaamheid van Spanidin aan te tonen, vanwege de manier waarop de studie was opgezet en uitgevoerd. Met name ging het erom dat in de studie een aantal patiënten waren opgenomen die een andere behandeling voor hun ziekte hadden kunnen nemen, zodat zij niet als 'refractair' konden worden beschouwd. Bovendien werd Spanidin niet vergeleken met een andere therapie, dus was het niet mogelijk om een onderscheid te maken tussen de effecten van Spanidin en die van steroïden. Het CHMP uitte ook zijn bezorgdheid over het feit dat in de studie een aantal patiënten waren opgenomen voor wie deze behandeling niet nodig was en anderen die geen klassieke symptomen van de Wegener's granulomatosis met klachten op het gebied van luchtwegen, longen of nieren hadden.

Het CHMP merkte op dat een aanvullende studie noodzakelijk was om deze bezorgdheid weg te nemen. Bij deze studie zouden patiënten moeten worden betrokken die daadwerkelijk refractair zijn voor andere behandelingen, of waarbij Spanidin rechtstreeks met cyclofosfamide (de standaardbehandeling voor het onder controle brengen van Wegener's granulomatosis) vergeleken zou moeten worden.

Daarom was het CHMP op het tijdstip van de intrekking van mening dat het voordeel van Spanidin onvoldoende was aangetoond en dat de voordelen niet opwogen tegen de waargenomen 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 Spanidin met speciale toestemming krijgen toegediend?**

De firma heeft het CHMP laten weten dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische proeven met Spanidin en evenmin voor patiënten die Spanidin 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.