



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 maart 2024  
EMA/111484/2024  
EMA/H/C/000701/II/0152

## Intrekking van de aanvraag tot wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van Orencia (*abatacept*)

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG heeft zijn aanvraag voor het gebruik van Orencia ter preventie van acute (plotselinge) graft-versus-hostziekte (waarbij getransplanteerde cellen het lichaam aanvallen) ingetrokken.

Het bedrijf heeft de aanvraag op 19 februari 2024 ingetrokken.

### Wat is Orencia en voor welke behandeling is het bedoeld?

Orencia is een geneesmiddel dat vaak wordt gebruikt in combinatie met methotrexaat (een geneesmiddel dat inwerkt op het immuunsysteem) voor de behandeling van ontstekingsaandoeningen, waaronder:

- reumatoïde artritis (een aandoening van het immuunsysteem die beschadiging en ontsteking in de gewrichten veroorzaakt) en artritis psoriatica (artritis gecombineerd met psoriasis, een aandoening die rode, schilferige plekken op de huid veroorzaakt) bij volwassenen;
- polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (een zeldzame kinderziekte die ontsteking in tal van gewrichten veroorzaakt) bij kinderen.

Orencia is sinds mei 2007 goedgekeurd voor gebruik in de EU. Het bevat de werkzame stof abatacept en is verkrijgbaar in de vorm van een poeder waarvan een oplossing voor infusie (indruppeling) in een ader wordt gemaakt, alsook in de vorm van een oplossing voor onderhuidse injectie in voorgevulde spuiten en voorgevulde pennen.

Meer informatie over het huidige gebruik van Orencia is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orencia>.

### Voor welke wijziging had het bedrijf een aanvraag ingediend?

Het bedrijf vroeg om de preventie van acute graft-versus-hostziekte bij volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar met vormen van kanker die de bloedcellen aantasten, op te nemen in de toepassingen van Orencia. Orencia was bedoeld voor gebruik in combinatie met methotrexaat en een calcineurineremmer (een geneesmiddel dat de werking van het immuunsysteem onderdrukt) bij



patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) ondergaan – een procedure waarbij het beenmerg van de patiënt wordt vervangen door stamcellen van een donor, zodat zich nieuw beenmerg kan vormen dat gezonde cellen produceert – met cellen van een niet-verwante donor die een perfecte of bijna perfecte match voor de patiënt is wat betreft allelen van humane leukocytenantigenen (HLA's) (namelijk een match van 8/8 of 7/8 allelen op de HLA-loci A, B en DRB1). HLA-allelen zijn verschillende varianten van genen die instructies geven voor de aanmaak van eiwitten op het oppervlak van cellen die een rol spelen in het vermogen van het immuunsysteem om onderscheid te maken tussen lichaamseigen en lichaamsvreemde cellen. Acute graft-versus-hostziekte is een complicatie die kort na een HSCT kan optreden wanneer getransplanteerde T-cellen (cellen van het immuunsysteem die betrokken zijn bij ontstekingsvorming) van de donor het lichaam van de patiënt als 'vreemd' herkennen en de organen van die persoon aanvallen.

## Hoe werkt Oencia?

De werkzame stof in Oencia, abatacept, is een eiwit dat de activering van T-cellen onderdrukt. T-cellen zijn immuunsysteemcellen die betrokken zijn bij het veroorzaken van de ontsteking bij reumatoïde artritis, artritis psoriatica en polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. T-cellen worden geactiveerd wanneer signaalmoleculen zich aan receptoren op de cellen hechten. Door zich aan de signaalmoleculen CD80 en CD86 te hechten, voorkomt abatacept dat deze de T-cellen activeren, wat helpt om de ontsteking en andere symptomen van reumatoïde artritis, artritis psoriatica en polyarticulaire juveniele idiopathische artritis te verminderen. Verwacht werd dat Oencia bij de preventie van acute graft-versus-hostziekte op dezelfde manier zou werken als bij het bestaande gebruik van het middel.

## Welke documentatie heeft het bedrijf ingediend ter onderbouwing van de aanvraag?

Het bedrijf heeft gegevens ingediend van een hoofdstudie onder 186 bloedkankerpatiënten van 6 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kilogram die een HSCT van een niet-verwante donor ondergingen. De patiënten in het studie werden in twee groepen verdeeld: een groep voor patiënten die een perfecte match met hun donor waren (142 patiënten) en een groep voor patiënten die een bijna perfecte match vormden (44 patiënten). Binnen de groep voor perfecte matches werd Oencia vergeleken met placebo (een schijnbehandeling), allebei toegediend in combinatie met methotrexaat en een calcineurineremmer. Binnen de groep voor bijna perfecte matches werd Oencia, toegediend in combinatie met methotrexaat en een calcineurineremmer, niet vergeleken met placebo of een ander geneesmiddel. In de studie werd gekeken naar het percentage patiënten dat geen ernstige, acute graft-versus-hostziekte ontwikkelde en tot 180 dagen na de HSCT nog in leven was.

## In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De aanvraag werd ingetrokken nadat het Europees Geneesmiddelenbureau de door het bedrijf verstrekte informatie had bestudeerd en vragen voor het bedrijf had opgesteld. Nadat het Geneesmiddelenbureau de antwoorden van het bedrijf op de vragen had bestudeerd, waren er toch nog onopgeloste punten.

## Wat was de aanbeveling van het Geneesmiddelenbureau op dat moment?

Op basis van de bestudering van de gegevens en het antwoord van het bedrijf op de vragen van het Geneesmiddelenbureau, had het Geneesmiddelenbureau op het ogenblik van de intrekking enkele

bedenkingen en was het de voorlopige mening toegedaan dat Orencia voor de preventie van acute graft-versus-hostziekte niet kon worden goedgekeurd.

Uit de hoofdstudie bleek niet dat Orencia ernstige, acute graft-versus-hostziekte voorkwam. Hoewel er een initieel voordeel leek te zijn, nam dit in de loop van de tijd af. Bovendien bestond er onzekerheid over de vraag of Orencia negatieve gevolgen kon hebben op het risico van chronische (langdurige) graft-versus-hostziekte in vergelijking met placebo. Er was ook onzekerheid over de werkzaamheid van Orencia op lange termijn bij de preventie van graft-versus-hostziekte als gevolg van de beperkte follow-up van de patiënten in de hoofdstudie (d.w.z. na 180 dagen).

Daarom was het Geneesmiddelenbureau op het ogenblik van de intrekking van mening dat de voordelen van Orencia voor de preventie van acute graft-versus-hostziekte niet opwogen tegen de risico's ervan.

## Welke redenen gaf het bedrijf voor het intrekken van de aanvraag?

In de [brief](#) waarin het Geneesmiddelenbureau op de hoogte werd gebracht van de intrekking van de aanvraag, stelde het bedrijf dat het zijn aanvraag introk wegens de verklaring van het Geneesmiddelenbureau dat het vanwege onzekerheid over de doeltreffendheid van Orencia voor de preventie van acute graft-versus-hostziekte niet tot de conclusie kon komen dat de voordelen van dit geneesmiddel groter waren dan de risico's waarmee deze toepassing gepaard ging.

## Heeft deze intrekking gevolgen voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven?

Het bedrijf deelde het Geneesmiddelenbureau mee dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met Orencia.

Indien u deelneemt aan een klinische proef en meer informatie wenst over uw behandeling, neem dan contact op met uw onderzoeksarts.

## Wat gebeurt er met Orencia voor de behandeling van andere ziekten?

Er zijn geen gevolgen voor het gebruik van Orencia bij de goedgekeurde toepassingen.