

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de schorsing van het in de handel brengen en gebruiken van de geneesmiddelen, opgesteld door het EMA**

## Wetenschappelijke conclusies

### Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van buflomedilbevattende geneesmiddelen (zie bijlage I)

Buflomedil is een  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -adrenolyticum met vasoactieve en hemorreologische eigenschappen dat zowel de bloedstroom in de microcirculatie als de weefseloxygenatie verbetert.

Buflomedilbevattende geneesmiddelen zijn op grond van nationale procedures in 12 EU-lidstaten geregistreerd en in de handel gebracht, en werden in de EU voor het eerst in 1974 goedgekeurd in Frankrijk. Buflomedil is op dit moment goedgekeurd in Frankrijk voor de behandeling van 'symptomatische verschijnselen van perifere arterieel vaatlijden (PAV stadium II)'. De goedgekeurde maximale dagdosis bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt 600 mg en 300 mg bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Toepassing van buflomedil conform deze voorwaarden wordt beschouwd als de normale gebruiksomstandigheden.

Frankrijk voerde eerder twee geneesmiddelen- en toxiciteitsbewakingsonderzoeken uit na meldingen van ernstige neurologische en cardiale complicaties in verband met het gebruik van buflomedil. In deze onderzoeken bestonden de gemelde, aan het zenuwstelsel gerelateerde ernstige ongewenste effecten voornamelijk uit convulsies, myoclonus en status epilepticus, terwijl de cardiale ernstige effecten voornamelijk tachycardie, hypotensie, ventriculaire ritmestoornissen en hartstilstand betroffen. Na deze onderzoeken nam Frankrijk een aantal nationale regelgevende maatregelen om het risico van aan buflomedil gerelateerde ongewenste effecten tot een minimum te beperken. In december 2010 werd door Frankrijk een aanvullende beoordeling van de batenrisicoverhouding van buflomedil uitgevoerd, waarna de Franse nationale bevoegde instantie alle Franse vergunningen voor het in de handel brengen voor buflomedilbevattende geneesmiddelen schorste. Hierdoor werd automatisch een procedure in gang gezet krachtens artikel 107 van Richtlijn 2001/83/EG als gewijzigd. De procedure werd gestart tijdens de CHMP-vergadering in februari 2011.

### Discussie inzake de veiligheid

Het CHMP nam kennis van een overzicht van Franse EudraVigilance-gegevens met een analyse van spontane meldingen in relatie tot behandeling met buflomedil, om gevallen te identificeren waarin cardiale en neurologische reacties optraden bij normale therapeutische doses (d.w.z. maximaal 600 mg per dag voor de orale tabletformulering). Het CHMP bestudeerde daarnaast een overzicht van de databank van veiligheidsrapporten over individuele gevallen (Individual Case Safety Reports – ICSR's) opgesteld door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, om gevallen te identificeren van cardiologische of neurologische ongewenste effecten onder normale gebruiksomstandigheden, d.w.z. gevallen waarin de maximale dagdosis van 600 mg niet werd overschreden, gevallen met accidentele overdoses of gevallen van patiënten met bekende nierfunctiestoornis met noodzaak van dosisaanpassing. Het CHMP onderzocht daarnaast een overzicht van alle beschikbare veiligheidsgegevens over individuele gevallen met betrekking tot buflomedil, samengesteld door de houder van de handelsvergunning, op grond van postmarketingveiligheidsgegevens afkomstig van de wereldwijde veiligheidsdatabank van Abbott Laboratoria en de veiligheidsdatabank van Amdipharm, gepubliceerde medische literatuur (over de hele wereld) en van een aantal andere bronnen, waaronder informatiecentra inzake toxicologie en vergiftiging en regelgevende instanties.

#### *Ernstige cardiovasculaire en neurologische effecten onder normale gebruiksomstandigheden*

Het EudraVigilance-overzicht signaleerde 74 gevallen van aan buflomedil gerelateerde ongewenste effecten: 35 gevallen van geregistreerde cardiale en 39 gevallen van geregistreerde neurologische complicaties. Van deze gevallen werden er 12 geïdentificeerd waarin patiënten werden behandeld binnen de maximale therapeutische breedte (d.w.z. tot maximaal 600 mg per dag) van buflomedil. Er waren 6 gevallen van cardiovasculaire en 6 gevallen van neurologische ernstige complicaties. Hoewel deze 12 gevallen werden gecompliceerd door onderliggende klinische aandoeningen en andere, gelijktijdig gebruikte medicatie, oordeelde het CHMP dat ze het risico bevestigen van ernstige effecten in verband met het gebruik van buflomedil onder normale gebruiksomstandigheden.

Het overzicht van de ICSR-databank samengesteld door de houder van de handelsvergunning signaleerde 33 gevallen waarin de maximale dagdosis van 600 mg was gebruikt. Bij in totaal 21 hiervan betrof het neurologische complicaties. Bij één patiënt was sprake van convulsies na inname van twee 300mg-tabletten tegelijk in plaats van tweemaal daags één tablet. Het CHMP was van oordeel dat deze gegevens de risico's toonden van buflomedil gezien de smalle therapeutische

breedte. Daarnaast werden 32 cardiologische ongewenste effecten vastgesteld; de meest voorkomende reacties waren tachycardie, hypertensie, rood worden (flushing) en hypotensie.

#### *Ernstige cardiovasculaire en neurologische effecten bij oudere patiënten en patiënten met een nierfunctiestoornis*

Het overzicht van de ICSR-databank samengesteld door de houder van de handelsvergunning signaleerde 5 gevallen met bekende dosering bij oudere patiënten bij wie doseringsaanpassing noodzakelijk was. De gemelde ongewenste effecten betroffen voornamelijk ernstige neurologische en cardiovasculaire complicaties. Daarnaast werden er nog eens 2 gevallen vastgesteld die waren gerelateerd aan een nierfunctiestoornis, maar waarbij de dosering onbekend was. Daarnaast vermeldde een overzicht van alle beschikbare veiligheidsgegevens over individuele gevallen met betrekking tot buflomedil 28 gevallen van overdoses bij oudere patiënten (ouder dan 65 jaar). In 70 % van de gevallen was de door de patiënten ingenomen dosis buflomedil onjuist vanwege onderliggend nierfalen. Het CHMP nam voorts kennis van de twee Franse onderzoeken inzake geneesmiddelenbewaking voor de periode 1998 tot 2004 en 2006 tot 2009. Deze maakten melding van 188, respectievelijk 26 patiënten met complicaties. De gemiddelde leeftijd was 70,2, respectievelijk 71,6 jaar.

#### *Veiligheid van de injecteerbare toedieningsvormen van buflomedil*

Het CHMP voerde ook een afzonderlijke beoordeling uit van de veiligheid van de parenterale toedieningsvormen van buflomedil, die in ziekenhuizen worden gebruikt voor de behandeling van ernstige chronische ischemie van benen en voeten. Het CHMP merkte op dat van de 24 gemelde gevallen (ongeveer 5 % van alle ongewenste effecten die waren geregistreerd in de databank van de houder van de handelsvergunning) het merendeel (13) een accidentele overdosis betrof. Hoewel de iatrogene aard van de gemelde gevallen werd erkend, was het CHMP van oordeel dat zij ondersteunend bewijs vormen voor de cardiovasculaire en neurologische risico's van buflomedil, aangezien ongewenste effecten werden waargenomen bij patiënten die tweemaal de dagdosis toegediend kregen, wat erop duidt dat de risico's verband houden met betrekkelijk kleine overdoses. In overeenstemming met de goedgekeurde indicatie wordt de injectievorm van buflomedil gebruikt voor instelling van PAV-behandeling, waarna vervolgens wordt overgestapt op orale behandeling. Daarom ging het CHMP bij de beoordeling van de baten-risicoverhouding van buflomedil onder normale gebruiksomstandigheden uit van de overstap op orale toedieningsvormen en was dan ook van mening dat de baten-risicoverhouding van injecteerbaar buflomedil moet worden beoordeeld binnen de algehele bespreking van de baten en risico's van buflomedil.

#### *Algehele conclusies inzake de veiligheid*

Samengevat concludeerde het CHMP dat de toepassing van buflomedil in verband wordt gebracht met een aantal ernstige cardiologische (voornamelijk tachycardie, hypotensie, ventriculaire ritmestoornissen en hartstilstand) en neurologische (voornamelijk convulsies, myoclonus en status epilepticus) complicaties, die optreden onder normale gebruiksomstandigheden, in het bijzonder bij oudere patiënten, die voor de goedgekeurde indicatie het grootste deel van de patiëntenpopulatie vormen. Deze risico's worden gevormd door het feit dat buflomedil een stof is met een smalle therapeutische breedte en dat het bij behandeling met buflomedil noodzakelijk is om de dosis aan te passen aan de nierfunctie. Als de dosis aanpassing niet correct plaatsvindt, leidt dit tot ernstige en levensbedreigende toxiciteit. Dit is met name een punt van zorg omdat patiënten met perifeer vaatlijden inherent een grote kans op een verminderde nierfunctie hebben vanwege de aard van hun aandoening.

#### **Risicominimaliserende maatregelen**

Na een Europese PSUR-beoordeling en een volledige baten-risicobeoordeling door de houder van de handelsvergunning in januari 2010, stelde de houder van de handelsvergunning een aantal maatregelen voor om de gesignaleerde punten van zorg aan te pakken. Verschillende indicaties die eerder waren goedgekeurd in de EU, werden geschrapt en de indicatie werd beperkt tot *symptomatische behandeling van chronisch perifeer vaatlijden (stadium 2) (claudicatio intermittens)*, waarmee het in overeenstemming werd gebracht met de Franse samenvatting van de productkenmerken (SPC). De noodzaak om rekening te houden met de nierfunctie werd eveneens toegevoegd. Het CHMP erkende dat de wijzigingen die noodzakelijk waren voor de Europese harmonisatie van de SPC in een aantal landen nog niet waren doorgevoerd, maar stelde dat het risicomanagementplan dat in mei 2010 werd voorgesteld door Amdipharm, grotendeels overeenkwam met de in Frankrijk reeds toegepaste risicomanagementplannen. Het CHMP nam

daarnaast kennis van de gegevens inzake geneesmiddelenbewaking en toxicovigilantie waaruit geen verbetering van het veiligheidsprofiel van buflomedil blijkt ondanks de invoering in 2006 van het risicomangementplan in Frankrijk; in plaats daarvan werd een tweevoudige toename van verkeerd gebruik waargenomen vergeleken met de voorgaande periode. Het CHMP concludeerde dat vanwege overeenkomsten tussen de voorgestelde risicominaliserende maatregelen en de in Frankrijk ingestelde maatregelen, een conclusie getrokken kan worden inzake de effectiviteit van de voorgestelde risicominaliserende maatregelen, ondanks het feit dat ze nog niet in alle lidstaten zijn ingevoerd, en dat deze maatregelen ontoereikend zijn om het optreden van ernstige complicaties met buflomedil te voorkomen.

#### *Thalès observationeel onderzoek naar geneesmiddeltoepassing*

Het CHMP nam eveneens kennis van de uitkomsten van het observationele onderzoek naar geneesmiddeltoepassing van Thalès waarin 300 000 patiënten waren opgenomen en dat was uitgevoerd ter beoordeling van de invloed van de in Frankrijk ingevoerde risicominaliserende maatregelen op voorschrijfpatronen. Het onderzoek vergeleek een referentieperiode van zes maanden vóór de Franse beoordeling van 2006 met twee beoordelingsperiodes van elk 6 maanden na de invoering van de resulterende risicominaliserende maatregelen en de verzending van een DHPC (Direct Healthcare Professional Communication). Het onderzoek liet zien dat ongeveer 30 % van de patiënten met nierfalen nog steeds een te hoge dosis kreeg, hoewel werd opgemerkt dat dit was afgenomen ten opzichte van de 75 % voorafgaand aan de DHPC. Het CHMP was van oordeel dat ondanks deze afname het percentage risicopatiënten nog steeds onaanvaardbaar hoog was. Daarnaast merkte het CHMP met zorg op dat een initiële beoordeling van de nierfunctie bij slechts 20 % van de patiënten werd uitgevoerd en dat metingen van de creatinineklaring bij slechts 17 % van de patiënten plaatsvonden, ondanks de aanbevelingen in de SPC. Het CHMP concludeerde dat de invloed van de ingestelde maatregelen zeer gering was en dat de verwachte invloed van de voorgestelde maatregelen onvoldoende was om de waargenomen risico's met buflomedil aan te pakken.

Na een mondelinge toelichting in juli 2011 werd de houder van de handelsvergunning verzocht verdere risicominaliserende maatregelen voor te stellen en gevraagd of een beperkte populatie kon worden vastgesteld. Het CHMP nam kennis van de voorgestelde aanvullende herzieningen van de SPC, waarin de populatie werd teruggebracht door een verdere beperking van de indicatie voor perifeer arterieel vaatlijden (PAV) en herziening van de verwoording van de contra-indicatie bij ernstige nierfunctiestoornis om naleving van de voorschrijfinstructies te verbeteren in geval van nierfalen. Het CHMP nam daarnaast kennis van het voorstel van de houder van de handelsvergunning om de verpakkingsgrootte te verkleinen om de gevolgen van een opzettelijke overdosis zo klein mogelijk te maken. Het CHMP stelde vast dat de houder van de handelsvergunning geen voorstel heeft gedaan voor het van de markt halen van de 300 mg-tabletten. Het CHMP oordeelde dat het niet aannemelijk was dat een voorgestelde, speciaal aan buflomedil gewijde website de bewustwording van voorschrijvende artsen aanzienlijk zou verbeteren, aangezien eerdere communicatie-instrumenten die al in Frankrijk waren ingevoerd, onvoldoende waren om naleving van de indicaties en de controle van de nierfunctie te verbeteren. Ten aanzien van de voorgestelde aanvullende activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking was het CHMP van oordeel dat signaaldetectie niet langer een prioriteit is, gezien het feit dat de risico's waarmee gebruik van buflomedil gepaard gaat intussen zijn geïdentificeerd en bevestigd. Na beoordeling van het hele pakket risicominaliserende maatregelen die door de houder van de handelsvergunning werden voorgesteld, concludeerde het CHMP dat gezien het hoge risico van buflomedil, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij oudere patiënten, er geen maatregelen konden worden vastgesteld waarmee de risico's gerelateerd aan buflomedil tot een aanvaardbaar niveau konden worden teruggebracht.

#### **Algemene samenvatting inzake veiligheid en risicominaliserende maatregelen**

Ten aanzien van de veiligheid concludeerde het CHMP dat het gebruik van buflomedil onder normale gebruiksomstandigheden gepaard gaat met een aantal ernstige cardiologische (voornamelijk tachycardie, hypotensie, ventriculaire ritmestoornissen en hartstilstand) en neurologische (voornamelijk convulsies, myoclonus en status epilepticus) effecten, in het bijzonder bij oudere patiënten, die voor de goedgekeurde indicatie het grootste deel van de patiëntenpopulatie vormen. Deze risico's worden gevormd door het feit dat buflomedil een stof is met een smalle therapeutische breedte en dat het bij behandeling met buflomedil noodzakelijk is om de dosis aan de nierfunctie aan te passen. Als de dosisaanpassing niet correct plaatsvindt, leidt dit tot ernstige en levensbedreigende toxiciteit. Dit is vooral een punt van zorg omdat patiënten met perifeer vaatlijden inherent een grote kans op een verminderde nierfunctie hebben vanwege de aard van hun aandoening.

Met betrekking tot risicominimaliserende maatregelen nam het CHMP kennis van de voorstellen van de houder van de handelsvergunning, maar was van oordeel dat het niet aannemelijk was dat deze voldoende waren om het optreden van ernstige cardiale en neurologische complicaties onder normale gebruiksomstandigheden te voorkomen, noch om de duidelijk geïdentificeerde risico's van accidentele overdoses en het niet monitoren van de nierfunctie bij gebruik van buflomedil tot een aanvaardbaar niveau terug te brengen. Het CHMP merkte op dat te oordelen naar de Franse ervaring (inclusief de uitkomsten van het Thalès-onderzoek en de publicatie door Bruhat et al.) onveranderd sprake is van zich niet houden aan de aanbevolen dosis, het niet aanpassen van de dosis bij patiënten met een nierfunctiestoornis en het nalaten van monitoring van de nierfunctie wat leidt tot gevallen van ernstige effecten wat onaanvaardbaar is voor een geneesmiddel waarvan het enige voordeel een beperkte mate van werkzaamheid is binnen de indicatie van perifeer vaatlijden in benen en voeten. Aangezien het risicomanagementplan dat wordt voorgesteld in het kader van deze artikel 107-procedure, overeenkomt met het Franse risicomanagementplan dat in 2006 ten uitvoer werd gebracht, was het CHMP van oordeel dat het mogelijk is een conclusie te trekken inzake de effectiviteit van de voorgestelde risicominimaliserende maatregelen, ondanks het feit dat deze niet in alle lidstaten zijn ingevoerd.

Na beoordeling van het hele pakket van risicominimaliserende maatregelen die door de houder van de handelsvergunning werden voorgesteld, concludeerde het CHMP dat gezien het hoge risico van buflomedil, met name bij patiënten met een vaataandoening in een gevorderd stadium en/of diabetes en metabool syndroom, bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij oudere patiënten, er geen adequate of toereikende maatregelen konden worden vastgesteld waarmee de risico's gerelateerd aan buflomedil tot een aanvaardbaar niveau konden worden teruggebracht.

### **Bespreking van de werkzaamheid**

Het CHMP nam kennis van de door de houder van de handelsvergunning overgelegde werkzaamheidsgegevens, inclusief het betrekkelijk recente omvangrijke placebogecontroleerde LIMB-onderzoek (Limbs International Medicinal Buflomedil). Wat betreft het LIMB-onderzoek duiden de uitkomsten op een tendens van een afname van de verschijnselen (symptomatische verslechtering van PAV, amputaties), terwijl er sprake was van een toename van cardiovasculaire gebeurtenissen (MI, beroerte, cardiovasculaire sterfgevallen). Het CHMP merkte echter op dat de analyse geen statistische significantie vertoonde en dat uit de uitkomsten dan ook geen statistisch significante verlaging voor het gecombineerde primaire eindpunt vergeleken met placebo kon worden afgeleid. Over het geheel genomen was het CHMP van mening dat de klinische gegevens die waren overgelegd ter ondersteuning van de werkzaamheid van buflomedil, beperkt waren. Hoewel de werkzaamheid sinds de initiële vergunning voor het in de handel brengen grotendeels onveranderd is gebleven, was het CHMP dan ook van oordeel dat het beschikbare bewijs geen ondersteuning vormt voor een significante klinische werkzaamheid van buflomedil op cardiovasculaire gebeurtenissen en loopafstand.

### **Algehele baten-risicobeoordeling**

Ten aanzien van de veiligheid concludeerde het CHMP dat het gebruik van buflomedil onder normale gebruiksomstandigheden gepaard gaat met een aantal ernstige cardiologische (voornamelijk tachycardie, hypotensie, ventriculaire ritmestoornissen en hartstilstand) en neurologische (voornamelijk convulsies, myoclonus en status epilepticus) effecten, in het bijzonder bij oudere patiënten, die voor de goedgekeurde indicatie het grootste deel van de patiëntenpopulatie vormen. Deze risico's worden gevormd door het feit dat buflomedil een stof is met een smalle therapeutische breedte en dat het bij behandeling met buflomedil noodzakelijk is om de dosis aan de nierfunctie aan te passen. Als de dosisaanpassing niet correct plaatsvindt, leidt dit tot ernstige en levensbedreigende toxiciteit. Dit is vooral een punt van zorg omdat patiënten met perifeer vaatlijden inherent een grote kans op een verminderde nierfunctie hebben vanwege de aard van hun aandoening. De bedenkingen inzake de snel verslechterende nierfunctie bij deze patiënten, met noodzaak van herhaalde en frequente monitoring, werden ook herhaald.

Het CHMP beoordeelde de invloed van de eerder in Frankrijk ingevoerde risicominimaliserende maatregelen, die voornamelijk bestonden uit herzieningen van de SPC en communicatie, en nam kennis van de voorgenomen uitbreiding van deze maatregelen naar andere lidstaten. Het CHMP was echter van oordeel dat het niet aannemelijk is dat de risicominimaliserende maatregelen zoals voorgesteld door de houder van de handelsvergunning de ernstige cardiale en neurologische effecten gerelateerd aan toepassing van buflomedil tot een klinisch aanvaardbaar niveau kunnen terugbrengen.

Daarnaast nam het CHMP kennis van het bewijs van beperkte klinische werkzaamheid van buflomedil, zoals bewezen in recente klinische proeven.

Rekening houdend met de ernstige cardiale en neurologische effecten waarmee het gebruik van buflomedilbevattende geneesmiddelen onder normale gebruiksomstandigheden gepaard gaat, het bewijs van beperkte klinische werkzaamheid die onvoldoende is als tegenwicht voor de risico's gerelateerd aan toepassing van buflomedil en de vastgestelde bedenkingen inzake de effectiviteit van de risicominimaliserende maatregelen, was het CHMP uiteindelijk van oordeel dat de baten-risicoverhouding van buflomedilbevattende geneesmiddelen onder normale gebruiksomstandigheden niet positief is.

### **Redenen voor de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen**

Overwegende dat

- het CHMP van oordeel is dat er een aantal ernstige cardiale en neurologische effecten is gemeld bij het gebruik van buflomedil onder normale gebruiksomstandigheden, in het bijzonder bij oudere patiënten;
- het CHMP van oordeel is dat in deze context de smalle therapeutische breedte van buflomedil een belangrijk punt van zorg is, omdat patiënten met perifeer vaatlijden die met buflomedil worden behandeld, inherent een grote kans op een verminderde nierfunctie hebben vanwege de aard van hun aandoening;
- het CHMP gewag maakt van bedenkingen inzake de snel verslechterende nierfunctie bij patiënten met perifeer vaatlijden, die regelmatig en frequente monitoring noodzakelijk maakt;
- het CHMP op grond van de beoordeling van de invloed van in sommige lidstaten reeds ingevoerde risicominimaliserende maatregelen en op grond van de vakliteratuur van oordeel is dat de risicominimaliserende maatregelen zoals voorgesteld door de houder van de handelsvergunning niet afdoende zijn om de risico's van ernstige effecten terug te brengen tot een klinisch aanvaardbaar niveau;
- het CHMP van mening is dat buflomedilbevattende geneesmiddelen slechts een beperkte werkzaamheid hebben aangetoond wat betreft de symptomatische behandeling van chronisch perifeer vaatlijden;
- het CHMP daarom concludeert dat, gezien de beschikbare gegevens, het risico van ernstige cardiale en neurologische effecten gerelateerd aan het gebruik van buflomedilbevattende geneesmiddelen bij de symptomatische behandeling van chronisch perifeer vaatlijden onder normale gebruiksomstandigheden zwaarder weegt dan de beperkte voordelen;
- het CHMP daarom tot de conclusie komt dat de baten-risicoverhouding van buflomedilbevattende geneesmiddelen onder normale gebruiksomstandigheden niet positief is,

adviseert het CHMP de Europese Commissie dan ook de vergunningen voor het in de handel brengen van buflomedilbevattende geneesmiddelen vermeld in bijlage I van het advies in alle betrokken EU-lidstaten te schorsen. Dit advies vervangt het advies voor tijdelijke maatregelen dat op 4 juli 2011 werd goedgekeurd.

Voor de opheffing van de schorsing dienen de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen overtuigende gegevens over te leggen waarmee een populatie kan worden geïdentificeerd waarin de voordelen van buflomedil duidelijk opwegen tegen de gesignaleerde risico's (zie bijlage III).