

Dit product is later opnieuw ingediend bij de EMEA.
Klik [hier](#) voor informatie over het besluit van deze nieuwe indiening.

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

Algemene internationale benaming (INN): **clopidogrel/acetylsalicylzuur**

Op 23 mei 2008 heeft de firma Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar wens om haar aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van DuoPlavin in te trekken. DuoPlavin was bedoeld voor de profylaxe van atherotrombotische gebeurtenissen.

Wat is DuoPlavin?

DuoPlavin is een geneesmiddel in de vorm van één tablet die twee werkzame stoffen bevat, namelijk clopidogrel en acetylsalicylzuur. Het zou verkrijgbaar zijn als tablet met 75 mg clopidogrel en 75 mg acetylsalicylzuur en als tablet met 75 mg clopidogrel en 100 mg acetylsalicylzuur.

Voor welke behandeling was DuoPlavin bedoeld?

DuoPlavin was bedoeld voor gebruik bij de behandeling van volwassen patiënten die al clopidogrel en acetylsalicylzuur in de vorm van twee aparte tabletten innemen. Verwacht werd dat dit middel kon worden gebruikt ter voorkoming van atherotrombotische gebeurtenissen (complicaties als gevolg van bloedklonters en verharding van de aderen) bij patiënten die lijden aan een aandoening die bekend staat onder de naam “acuut coronair syndroom”. DuoPlavin kon ook worden gebruikt bij patiënten met een acuut myocardinfarct (hartaanval) met “ST-segmentstijging” (abnormale waarden op het electrocardiogram of ECG) als de arts van mening was dat zij baat zullen hebben bij de behandeling. Ook zou het voorgeschreven kunnen worden aan patiënten bij wie het ECG geen abnormale waarden vertoont, als zij lijden aan instabiele angina (hevige pijn in de borst) of een myocardinfarct “zonder Q-golf” hebben doorgemaakt en bij wie een stent (een korte buisvormige prothese die in een ader wordt ingebracht om afsluiting hiervan te voorkomen) is geplaatst.

Hoe werd verwacht dat DuoPlavin zou werken?

De werkzame stoffen in DuoPlavin, clopidogrel en acetylsalicylzuur, zijn samengebracht in één tablet om het aantal tabletten dat de patiënten iedere dag moeten innemen, te beperken. Men hoopte het zo voor de patiënt gemakkelijker te maken zich aan de voorgeschreven behandeling te houden. Acetylsalicylzuur, dat de meesten van ons kennen als “aspirine”, is een welbekend middel dat reeds lang als bloedverdunner wordt gebruikt.

Clopidogrel is een bloedplaatjesaggregatieremmer. Dat betekent dat de stof de vorming van bloedklonters helpt voorkomen. Het stollen van het bloed wordt veroorzaakt door speciale cellen in het bloed, de bloedplaatjes, die samenklonteren (aggregeren). Clopidogrel roept dit proces een halt toe door een “ADP” genoemde stof te remmen bij de binding ervan aan zijn bloedplaatjesreceptor. Als gevolg hiervan worden de bloedplaatjes minder “plakkerig”, zodat het risico van vorming van een bloedstolsel kleiner wordt en een volgende hartaanval of herseninfarct kan worden helpen voorkomen.

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

De EU heeft clopidogrel onder de namen Iscover en Plavix als op zichzelf staande behandeling goedgekeurd, en wel ter voorkoming van atherotrombotische gebeurtenissen, in combinatie met acetylsalicylzuur, bij patiënten met acuut coronair syndroom. Ter ondersteuning van de aanvraag voor DuoPlavin voerde de firma zogenoemde bioequivalentiestudies uit, om te kunnen vaststellen of de combinatietablet op dezelfde wijze door het lichaam zou worden opgenomen als de combinatie van de twee geneesmiddelen apart. Er werd gekeken naar de studies voor Iscover en Plavix, gebruikt in combinatie met acetylsalicylzuur in de vorm van afzonderlijke tabletten, om het gebruik van DuoPlavin bij dezelfde indicatie te ondersteunen.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De firma trok de aanvraag in op dag 206.

Nadat het CHMP de antwoorden van de firma op een lijst met vragen had bestudeerd, waren er toch nog enkele onduidelijkheden.

Normaal gesproken heeft het CHMP maximaal 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?

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 enkele bedenkingen. Het CHMP vond echter dat de firma dit had kunnen verhelpen en was dus de voorlopige mening toegedaan dat DuoPlavin voor de profylaxe van atherotrombotische gebeurtenissen had kunnen worden goedgekeurd.

Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP?

Het CHMP vroeg zich af of bij uitvoering van de bioequivalentiestudies wel de aanbevolen methodiek was gevolgd en vond dat de hieruit voortvloeiende gegevens geen voldoende onderbouwing aandroegen voor de claim dat de combinatietablet op dezelfde wijze door het lichaam wordt opgenomen als bij toediening van de twee geneesmiddelen in separate vorm. Het CHMP was derhalve op het ogenblik van de intrekking van oordeel dat de firma niet al zijn bedenkingen had weggenomen en dat het voordeel van de DuoPlavin combinatietablet ten opzichte van de afzonderlijke geneesmiddelen niet was aangetoond.

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

Klik [hier](#) voor de brief waarin de firma het EMEA op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag.

Welke gevolgen heeft de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met DuoPlavin of dit geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die geprogrammeerd staan voor deelname aan klinische proeven met DuoPlavin, noch voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische proeven met clopidogrel en acetylsalicylzuur in de vorm van aparte geneesmiddelen.

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 gebeurt met Iscover/Plavix in combinatie met acetylsalicylzuur voor behandeling van atherotrombotische gebeurtenissen?

Er zijn geen gevolgen voor het gebruik van Iscover/Plavix in combinatie met acetylsalicylzuur in de goedgekeurde indicaties, aangezien de baten-/risicoverhouding hiervoor ongewijzigd blijft.