

18 maart 2010
EMA/111244/2010
EMA/H/C/1115

Vragen en antwoorden

Intrekking van de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van Tyvaso (treprostinilnatrium)

Op 17 februari 2010 heeft de firma United Therapeutics Europe Ltd het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing haar aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van Tyvaso in te trekken. Tyvaso was bedoeld als 'add-on' (aanvullende behandeling) voor patiënten met pulmonale arteriële hypertensie.

Wat is Tyvaso?

Tyvaso is een geneesmiddel dat de werkzame stof treprostinilnatrium bevat. Het had verkrijgbaar moeten zijn in de vorm van een verneveloplossing.

Voor welke behandeling was Tyvaso bedoeld?

Tyvaso was bedoeld voor de behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om de inspanningscapaciteit (het vermogen om lichamelijke activiteit uit te oefenen) te verbeteren. PAH is een abnormaal hoge bloeddruk in de longslagaders.

Tyvaso zou worden gebruikt bij patiënten met als 'New York Heart Association functionele klasse III' geclassificeerde PAH, die ook werden behandeld met een 'endothelinereceptorantagonist' of een 'fosfodiesterase-5-remmer' (andere geneesmiddelen voor PAH). De klasse geeft de ernst van de PAH aan: klasse III betekent een duidelijke beperking van de lichamelijke activiteit. Het was de bedoeling dat Tyvaso via inhalatie zou worden toegediend, waarbij de patiënt het geneesmiddel direct in de longen inademt.

Tyvaso werd op 14 april 2004 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame ziekten) voor pulmonale arteriële hypertensie.

Hoe wordt verwacht dat Tyvaso gaat werken?

PAH is een slopende ziekte waarbij sprake is van ernstige vernauwing van de bloedvaten van de longen. Dit leidt tot een zeer hoge bloeddruk in de vaten die bloed van het hart naar de longen

vervoeren. Als gevolg hiervan kan er minder zuurstof in het bloed komen, zodat het moeilijker wordt om lichamelijke activiteit uit te oefenen.

De werkzame stof in Tyvaso, treprostinilnatrium, is een analoog van prostacycline, een van nature voorkomend molecuul dat de bloedvaten verwijdt. Geïnhaleerd treprostinilnatrium zou de bloedvaten in de longen doen verwijden, waardoor de abnormaal hoge bloeddruk in de longslagaderen terug zou lopen.

Wat heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

Aangezien geneesmiddelen die treprostinil bevatten al sinds 2005 in Europa verkrijgbaar zijn, heeft de firma een deel van de gegevens over deze geneesmiddelen gebruikt ter ondersteuning van haar aanvraag voor Tyvaso. De firma overlegde de resultaten van één hoofdonderzoek waaraan 235 patiënten met PAH deelnamen, die ook werden behandeld met een endothelinereceptorantagonist of een fosfodiesterase-5-remmer. De patiënten kregen Tyvaso of placebo (een schijnbehandeling) toegediend als toevoeging aan hun bestaande behandeling. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was de verandering in de afstand die patiënten in een tijdbestek van zes minuten na twaalf weken behandeling konden afleggen.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De firma trok de aanvraag in na 'dag 181'. Dit betekent dat het CHMP de door de firma overgelegde documentatie had beoordeeld en een lijst met vragen had opgesteld. Nadat het CHMP de antwoorden van de firma op de laatste vragenronde had beoordeeld, waren er toch nog enkele onduidelijkheden.

Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?

Op basis van de bestudering van de gegevens en het antwoord van de firma op de vragenlijsten van het CHMP, had het Comité op het ogenblik van de intrekking bedenkingen. De belangrijkste bedenking was dat inspecties van twee centra waar het enige hoofdonderzoek werd uitgevoerd, uitwezen dat het onderzoek niet overeenkomstig 'goede klinische praktijken' (GCP) was uitgevoerd. Dientengevolge werden de resultaten van het onderzoek niet betrouwbaar geacht en heeft het CHMP geconcludeerd dat het geneesmiddel op grond van de door de firma overlegde gegevens niet kon worden goedgekeurd.

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

De brief waarin de firma het Bureau op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag is [hier](#) te vinden.

Welke gevolgen heeft deze intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat er in Europa op het ogenblik van de intrekking één klinisch onderzoek liep, en dat Tyvaso ook in één gespecialiseerd centrum in Duitsland met speciale toestemming werd toegediend. De behandeling van deze patiënten zal worden voortgezet tot er alternatieve behandelingen beschikbaar zijn.

Klik [hier](#) voor de samenvatting van het advies van het Comité voor weesgeneesmiddelen over Tyvaso.