



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. November 2011
EMA/901723/2011
EMA/H/C/000552/WS/0076
EMA/H/C/000572/WS/0076
EMA/H/C/000573/WS/0076

Fragen und Antworten

Versagung einer Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ariclam, Cymbalta und Xeristar (Duloxetin)

Ergebnis der Überprüfung

Am 21. Juli 2011 nahm der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten an, in dem die Versagung einer Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Duloxetin enthaltenden Arzneimittel Ariclam, Cymbalta und Xeristar empfohlen wurde. Die Änderung betraf eine Erweiterung der Anwendungsgebiete, d. h. ihre Ergänzung durch die Behandlung von moderaten bis schweren chronischen somatischen Schmerzen bei Patienten, die nicht regelmäßig nicht steroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) einnehmen. Das Unternehmen, das den Antrag auf Genehmigung gestellt hatte, ist Eli Lilly.

Der Antragsteller ersuchte um eine Überprüfung des Gutachtens. Nach Abwägung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das ursprüngliche Gutachten und bestätigte am 17. November 2011 die Versagung der Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Was sind Ariclam, Cymbalta und Xeristar?

Ariclam, Cymbalta und Xeristar sind Arzneimittel, die den Wirkstoff Duloxetin enthalten. Sie sind als magensaftresistente Kapseln erhältlich.

Ariclam wird zur Behandlung von Schmerzen infolge einer diabetischen peripheren Polyneuropathie (Schädigung der Nerven in den Gliedmaßen bei Diabetespatienten) eingesetzt.

Cymbalta und Xeristar finden außer zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer peripherer Polyneuropathie auch bei depressiven Erkrankungen (Major Depression) und generalisierten



Angststörungen (lang anhaltende Angstzustände oder Nervosität in alltäglichen Situationen)
Anwendung.

Wofür sollten die Arzneimittel angewendet werden?

Zusätzlich zu den genehmigten Anwendungen sollten die drei Arzneimittel zur Behandlung von moderaten bis schwereren chronischen (dauerhaften) somatischen Schmerzen bei Patienten angewendet werden, die nicht regelmäßig NSAID-Schmerzmittel (nicht steroidale Entzündungshemmer) einnehmen. Somatische Schmerzen betreffen Körperoberflächen (wie die Haut) oder muskuloskelettales Gewebe (Skelettmuskeln, Knochen, Gelenke). Schmerzen, die von inneren Organen wie dem Magen oder Darm verursacht werden, zählen nicht dazu.

Wie sollen sie wirken?

Es wird erwartet, dass die Arzneimittel in der gleichen Weise wie bei diabetischer peripherer Polyneuropathie wirken. Der Wirkstoff Duloxetin ist ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Er verhindert, dass die Neurotransmitter 5-Hydroxytryptamin (auch Serotonin genannt) und Noradrenalin wieder in die Nervenzellen im Gehirn und im Rückenmark aufgenommen werden. Neurotransmitter sind chemische Botenstoffe, die es den Nervenzellen ermöglichen, miteinander zu kommunizieren. Durch die Hemmung ihrer Wiederaufnahme erhöht Duloxetin die Menge dieser Neurotransmitter in den Räumen zwischen diesen Nervenzellen und verbessert so die Signalübertragung zwischen den Zellen. Da diese Neurotransmitter an der Verringerung der Schmerzempfindung beteiligt sind, kann die Hemmung ihrer Wiederaufnahme in die Nervenzellen die Schmerzsymptome lindern.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Unterstützung seines Antrags vorgelegt?

Das Unternehmen legte die Ergebnisse von fünf Hauptstudien vor, an denen 839 Patienten mit chronischen somatischen Schmerzen teilnahmen: Zwei Studien mit Patienten, die unter durch Osteoarthritis verursachten Knieschmerzen (Schwellung und Schmerz in den Gelenken) litten und drei Studien mit Patienten mit chronischen Kreuzschmerzen. Die Patienten erhielten im Rahmen dieser Studien entweder Duloxetin oder ein Placebo (ein Scheinarzneimittel), manche Patienten in Kombination mit NSAIDs. Hauptindikator für die Wirksamkeit der Medikation war die Veränderung der Schmerzintensität, die von den Patienten nach 12- bis 13-wöchiger Behandlung anhand einer 11-Punkte-Skala bewertet wurde.

Was waren die wesentlichen Bedenken, die den CHMP veranlasst haben, die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu versagen?

Der CHMP stellte fest, dass die Studien keinen Beweis dafür erbracht hätten, dass Duloxetin bezüglich der beantragten Indikation einen nennenswerten Nutzen bringen würde. Außerdem war der Nachweis unzureichend, dass seine Wirkung über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden kann, was für die Behandlung eines längerfristigen Leidens wichtig ist. Darüber hinaus werden mehr Informationen zu den Wirkungen von Duloxetin bei älteren Patienten und seiner Sicherheit bei den dafür vorgesehenen Patienten einschließlich älterer Menschen benötigt. Der CHMP kam daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Duloxetin zur Behandlung von moderaten bis schweren chronischen

somatischen Schmerzen bei Patienten, die nicht regelmäßig NSAIDs einnehmen, die Risiken nicht überwiegt.

Während der Überprüfung erwog der Ausschuss die Anwendung von Duloxetin bei einer kleineren Patientengruppe: Patienten mit chronischen Kreuzschmerzen oder Osteoarthritis (Schwellung und Schmerzen in den Gelenken) von zumindest moderatem Schweregrad, die keine NSAIDs nehmen dürfen. Der Ausschuss kam jedoch zu dem Schluss, dass seine Bedenken immer noch nicht hinreichend ausgeräumt wurden, und bestätigte sein negatives Erstgutachten, indem er erneut die Versagung einer Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen empfahl.

Welche Konsequenzen hat diese Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Studien oder Härtefall („Compassionate Use“)-Programmen teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass in Europa derzeit keine klinischen Studien mit Aricclaim, Cymbalta und Xeristar an Patienten mit chronischen somatischen Schmerzen durchgeführt werden.

Welche Auswirkungen hat die Entscheidung auf die Anwendung von Aricclaim, Cymbalta und Xeristar für die genehmigten Indikationen?

Es gibt keine Konsequenzen bezüglich der Anwendung dieser Arzneimittel für die genehmigten Indikationen, bei denen das Nutzen-Risiko-Verhältnis unverändert bleibt.

Den vollständigen Wortlaut des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Aricclaim, Cymbalta und Xeristar finden Sie auf der Webseite der Behörde: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports.