



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. Dezember 2009
EMA/68776/2010
EMA/H/C/471

Fragen und Antworten zur Rücknahme des Antrags auf Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Abilify (Aripiprazol)

Am 17. November 2009 teilte das Unternehmen Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass es seinen Antrag auf eine neue Indikation für Abilify zur Behandlung von therapieresistenten schweren depressiven Episoden zurückzuziehen gedenkt.

Was ist Abilify?

Abilify ist ein Medikament, das den Wirkstoff Aripiprazol enthält. Es ist als Tabletten, Schmelztabletten (Tabletten, die sich im Mund auflösen), Lösung zum Einnehmen und als Injektionslösung erhältlich.

Abilify ist seit Juni 2004 zugelassen. Es wird bereits zur Behandlung von Schizophrenie sowie zur Behandlung und Vorbeugung von manischen Episoden (Phasen extremer Hochstimmung) bei Patienten mit bipolarer Störung vom Typ I angewendet.

Wofür sollte Abilify angewendet werden?

Abilify sollte zusammen mit Antidepressiva auch zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei Patienten, die auf eine vorangegangene antidepressive Behandlung nicht ausreichend angesprochen haben, angewendet werden. Schwere depressive Episoden sind mindestens zwei Wochen anhaltende Phasen der Niedergeschlagenheit oder Interesselosigkeit an Alltagsaktivitäten bei Patienten mit Major Depression.

Wie soll Abilify wirken?

Der Wirkstoff in Abilify, Aripiprazol, ist ein Antipsychotikum. Sein genauer Wirkungsmechanismus ist unbekannt, doch er bindet an verschiedene Rezeptoren auf der Oberfläche von Nervenzellen im Gehirn. Dies beeinträchtigt die Signalübertragung zwischen Gehirnzellen durch „Neurotransmitter“, d. h. biochemische Botenstoffe, welche die Kommunikation der Nervenzellen untereinander ermöglichen. Aripiprazol wirkt vermutlich vor allem als „partieller Agonist“ auf die Rezeptoren für die Neurotransmitter Dopamin und 5-Hydroxytryptamin (Serotonin). Dies bedeutet, dass Aripiprazol genauso wie Dopamin und 5-Hydroxytryptamin diese Rezeptoren aktiviert, jedoch weniger stark als die Neurotransmitter. Weil Dopamin und 5-Hydroxytryptamin bei der Major Depression eine Rolle spielen, wird angenommen, dass Abilify bei Verabreichung zusätzlich zu Antidepressiva dazu beiträgt, die



Aktivität des Gehirns zu normalisieren und auf diese Weise die Symptome schwerer depressiver Episoden zu lindern.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung des Antrags vorgelegt?

Das Unternehmen legte zur Stützung seines Antrags die Ergebnisse von drei Kurzzeitstudien und einer Langzeitstudie vor.

Die Kurzzeitstudien umfassten Patienten mit schweren depressiven Episoden, die auf bis zu drei vorangegangene Behandlungen mit Antidepressiva nicht angesprochen hatten. Zu Beginn der Studien erhielten die Patienten eine achtwöchige Behandlung mit einem Antidepressivum (Escitalopram, Sertralin, Venlafaxin, Fluoxetin oder Paroxetin). Jeder Patient erhielt ein Antidepressivum, mit dem die aktuelle depressive Episode noch nicht behandelt worden war. Die 1 090 Patienten, die auf dieses Antidepressivum nicht ansprachen, erhielten anschließend zusätzlich Abilify oder ein Placebo (ein Scheinmedikament). Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Veränderung der Symptome im Verlauf der sechswöchigen Kombinationsbehandlung. Die Kurzzeitstudien waren „doppelblind“. Dies bedeutet, dass weder die Patienten noch die Prüfarzte wussten, welche Patienten Abilify erhielten und welche das Placebo.

Die Langzeitstudie untersuchte die Aufrechterhaltung der Wirkungen von Abilify, wenn dieses zusätzlich zu einem Antidepressivum angewendet wird. Die Studie dauerte bis zu ein Jahr und umfasste 1 076 Patienten, von denen einige eine der drei Kurzzeitstudien durchlaufen hatten. Abilify wurde in dieser Studie nicht mit anderen Medikamenten verglichen, und die Patienten wussten, welche Medikamente sie einnahmen.

In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?

Der Antrag wurde nach dem „Tag 90“ des Antragsverfahrens zurückgezogen. Dies bedeutet, dass der CHMP die vom Unternehmen eingereichten Unterlagen beurteilt und dem Unternehmen Fragenlisten unterbreitet hatte. Nachdem der CHMP die Antworten des Unternehmens auf die Fragen geprüft hatte, waren immer noch einige Fragen ungeklärt.

Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund der geprüften Daten und der Antworten des Unternehmens auf die Fragenlisten des CHMP bestanden seitens des Ausschusses zum Zeitpunkt der Rücknahme gewisse Bedenken. Der Ausschuss war der vorläufigen Ansicht, dass Abilify für die Behandlung von therapieresistenten schweren depressiven Episoden nicht hätte zugelassen werden können.

Der CHMP hatte Bedenken in Bezug auf die in die Studie einbezogenen Patienten, da unklar war, ob alle eine therapieresistente Depression, die als Nichtansprechen auf mindestens zwei zuvor verabreichte Antidepressiva definiert ist, hatten. Außerdem wendete der Ausschuss ein, dass keine Langzeitdaten aus „doppelblinden“ Studien vorliegen, in denen die Aufrechterhaltung der Wirkungen von Abilify und seiner Fähigkeit, zu verhindern, dass die Depression erneut auftritt, untersucht werden. Aus diesem Grund vertrat der CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme die Ansicht, dass der Nutzen von Abilify bei der Behandlung von schweren depressiven Episoden die Risiken nicht überwog.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?

Das Schreiben, in dem das Unternehmen die EMEA über die Rücknahme des Antrags informiert, kann [hier](#) aufgerufen werden.

Welche Konsequenzen hat die Rücknahme für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Abilify teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass die Entscheidung keine Konsequenzen für Patienten hat, die zurzeit an klinischen Studien oder „Compassionate-Use“-Programmen mit Abilify teilnehmen. Sollten Sie an einer klinischen Prüfung oder einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.

Was geschieht mit Abilify für die Behandlung von Schizophrenie sowie die Behandlung und Vorbeugung manischer Episoden bei bipolarer Störung vom Typ I?

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Anwendung von Abilify bei den bereits genehmigten Indikationen, deren Nutzen-Risiko-Verhältnis unverändert bleibt.

Den vollständigen Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht für Abilify finden Sie [hier](#).