

London, den 23. oktober 2008
Ref. dok. EMEA/599/113/2008

**Spørgsmål og svar vedrørende anbefalingen af afslag på ansøgningen om ændring af
markedsføringstilladelsen
for
Cymbalta/Xeristar**

Internationalt fællesnavn (INN): *duloxetine*

Den 23. oktober 2008 vedtog Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) en negativ udtalelse, hvori udvalget anbefaler afslag på ansøgning om ændring af markedsføringstilladelsen for lægemidlet Cymbalta/Xeristar 30 mg og 60 mg gastroresistente kapsler. Ansøgningen om ændring vedrørte en udvidelse af indikationen til også at omfatte behandling af fibromyalgi. Virksomhederne, som ansøgte om godkendelse, er Eli Lilly Nederland B.V. (for Cymbalta) og Boehringer Ingelheim International GmbH (for Xeristar). De kan anmode om en revurdering af udtalelsen senest 15 dage efter modtagelse af meddelelsen om denne negative udtalelse.

Hvad er Cymbalta/Xeristar?

Cymbalta/Xeristar er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof duloxetine. Det leveres som gastroresistente kapsler. "Gastroresistent" betyder, at kapslernes indhold passerer gennem maven og først bliver nedbrudt, når det når ned i tarmene. Dette forhindrer det aktive stof i at blive ødelagt af mavesyren.

Cymbalta/Xeristar har været godkendt siden december 2004. Det anvendes til behandling af voksne med:

- tilfælde af alvorlig depression
- smerter som følge af diabetisk perifer neuropati (beskadigelse af nerverne i ekstremiteterne, som kan forekomme hos patienter med diabetes)
- generaliseret angst (vedvarende angst eller nervøsitet over dagligdags ting).

Hvad havde man forventet, at Cymbalta/Xeristar skulle anvendes til?

Man havde forventet, at Cymbalta/Xeristar også skulle anvendes til behandling af voksne med fibromyalgi, en sygdom, som giver vedvarende, udbredte smerter og smertereaktioner ved berøring. Fibromyalgi kan også give andre symptomer som ømhed, stivhed, træthed, angst og ændringer i patientens søvn, følelser og tanker. Årsagen til fibromyalgi kendes ikke. Det var forventet, at Cymbalta/Xeristar skulle anvendes til patienter med fibromyalgi med eller uden depression.

Hvordan forventes Cymbalta/Xeristar at virke?

Det aktive stof i Cymbalta/Xeristar, duloxetine, er en selektiv serotonin-noradrenalin genoptagelseshæmmer. Det virker ved at forhindre neurotransmitterne 5-hydroxytryptamin (også kaldet serotonin) og noradrenalin i at blive genoptaget i nerveceller i hjernen og rygmarven.

Neurotransmittere er kemiske stoffer, som sætter nervecellerne i stand til at kommunikere med hinanden. Ved at blokere for genoptagelsen af disse stoffer øger duloxetine mængden af disse neurotransmittere i mellemrummene mellem nervecellerne og øger derved kommunikationen mellem disse celler.

Da disse neurotransmittere også menes at være en medvirkende faktor ved fibromyalgi, forventes blokering af genoptagelsen af disse i nervecellerne at forbedre symptomerne på sygdommen.

Hvilken dokumentation blev der fremlagt for at underbygge denne ansøgning?

Resultatet af fem undersøgelser af i alt 1 718 voksne med fibromyalgi blev forelagt CHMP for at underbygge ansøgningen. Fire af undersøgelserne var kortvarige med en varighed på mellem tre og seks måneder.

I undersøgelserne sammenlignedes Cymbalta/Xeristar med placebo (en uvirksom behandling) hos i alt 1 411 patienter. Den femte undersøgelse var langvarig, og heri sammenlignedes virkningen af to doser Cymbalta/Xeristar i løbet af et år hos 307 patienter.

I alle undersøgelserne var de primære effektmål baseret på ændringer i patienternes symptomer, særlig smerteniveauet, og deres generelle helbredstilstand. Det blev målt ved hjælp af standardskalaer og spørgeskemaer.

Hvori bestod de vigtigste betænkeligheder, som førte til, at CHMP anbefalede at give afslag på ansøgningen om ændring af markedsføringstilladelsen?

CHMP var betænkelig ved, at Cymbalta/Xeristars effekt med hensyn til behandling af fibromyalgi ikke var tilstrækkeligt påvist. I de kortvarige undersøgelser var virkningen af Cymbalta/Xeristar efter CHMP's mening for beskeden til at være relevant for patienterne: Der var ingen klar påvisning af bedring af symptomer, og den beskedne virkning af Cymbalta/Xeristar kunne skyldes lægemidlets virkning på bedring af patientens stemningsleje. CHMP konkluderede også, at den langvarige undersøgelse var utilstrækkelig til at påvise effekten af lægemidlet, og at der var behov for en langvarig undersøgelse, som sammenlignede Cymbalta/Xeristar med placebo.

CHMP var på daværende tidspunkt af den opfattelse, at fordelene ved Cymbalta/Xeristar til behandling af fibromyalgi ikke opvejede risiciene herved. CHMP anbefalede derfor at give afslag på ansøgningen om ændring af markedsføringstilladelsen.

Hvilke konsekvenser har afslaget for patienter, som deltager i kliniske undersøgelser med Cymbalta/Xeristar?

Virksomhederne informerede CHMP om, at der i øjeblikket ikke foregår kliniske undersøgelser med Cymbalta/Xeristar hos fibromyalgipatienter i Europa.

Hvad sker der med duloxetine til behandling af andre sygdomme?

Duloxetine er under navnene Ariclaime og Yentreve også godkendt til anvendelse ved stressinkontinens. Der er ingen konsekvenser for anvendelsen af Cymbalta/Xeristar, Ariclaime eller Yentreve til de for disse lægemidler allerede godkendte indikationer, hvor benefit/risk-forholdet forbliver uændret.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret