

**Fragen und Antworten zu der empfohlenen Versagung einer Änderung der
Genehmigung für das Inverkehrbringen
von
Cymbalta/Xeristar**

Internationaler Freiname (INN): *Duloxetine*

Am 23. Oktober 2008 nahm der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten an, in dem die Versagung einer Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Cymbalta/Xeristar 30 mg und 60 mg magensaftresistente Kapseln empfohlen wurde. Die Änderung betraf eine Erweiterung des Anwendungsgebietes auf die Behandlung der Fibromyalgie. Die Unternehmen, die die Zulassung beantragten, sind Eli Lilly Nederland B.V. (für Cymbalta) und Boehringer Ingelheim International GmbH (für Xeristar). Sie können innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt der Mitteilung über dieses negative Gutachten eine Überprüfung des Gutachtens beantragen.

Was ist Cymbalta/Xeristar?

Cymbalta/Xeristar ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Duloxetine enthält. Es ist als magensaftresistente Kapseln erhältlich. „Magensaftresistent“ bedeutet, dass die Kapseln den Magen passieren, ohne aufgelöst zu werden, und dadurch unverändert in den Dünndarm gelangen. Auf diese Weise wird verhindert, dass der Wirkstoff bereits im Magen von der Magensäure zerstört wird.

Cymbalta/Xeristar ist seit Dezember 2004 zugelassen. Es wird zur Behandlung von Erwachsenen mit den folgenden Erkrankungen angewendet:

- Episoden einer Major Depression (schwere Depression);
- Schmerzen infolge einer diabetischen peripheren Polyneuropathie (Schädigung der Nerven in den Gliedmaßen bei Patienten mit Diabetes);
- generalisierte Angststörung (ständige Angst oder Nervosität wegen alltäglicher Dinge).

Wofür sollte Cymbalta/Xeristar angewendet werden?

Cymbalta/Xeristar sollte auch zur Behandlung von Erwachsenen mit Fibromyalgie angewendet werden, einer Erkrankung, die dauernde, ausgedehnte Schmerzen und schmerzhafte Berührungsempfindlichkeit verursacht. Fibromyalgie kann auch andere Symptome wie Schmerzempfindlichkeit, Muskelsteifigkeit, Müdigkeit, Angst und Veränderungen des Schlafs, des Fühlens und des Denkens hervorrufen. Die Ursache der Fibromyalgie ist nicht bekannt. Cymbalta/Xeristar hätte bei Fibromyalgie-Patienten mit oder ohne Depression angewendet werden sollen.

Wie soll Cymbalta/Xeristar wirken?

Der Wirkstoff in Cymbalta/Xeristar, Duloxetine, ist ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Er verhindert, dass die Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin) und Noradrenalin wieder in Nervenzellen in Gehirn und Rückenmark aufgenommen werden. Neurotransmitter sind biochemische Botenstoffe, die es den Nervenzellen ermöglichen, miteinander zu kommunizieren. Indem es ihre Wiederaufnahme blockiert, erhöht Duloxetine die Menge dieser Neurotransmitter in den Spalten der Kontaktstellen (Synapsen) zwischen den Nervenzellen und verbessert dadurch die Signalübertragung zwischen den Zellen.

Da man annimmt, dass diese Neurotransmitter bei der Fibromyalgie eine Rolle spielen, könnte die Blockade ihrer Wiederaufnahme in die Nervenzellen die Symptome der Erkrankung bessern.

Welche Unterlagen wurden zur Stützung dieses Antrags vorgelegt?

Um den Antrag zu stützen, wurden dem CHMP die Ergebnisse von fünf Studien an insgesamt 1 718 Erwachsenen mit Fibromyalgie vorgelegt. Vier der Studien waren Kurzzeitstudien, die drei bis sechs Monate dauerten und Cymbalta/Xeristar bei insgesamt 1 411 Patienten mit einem Placebo (einer Scheinbehandlung) verglichen. Die fünfte Studie, eine Langzeitstudie, verglich die Wirkungen von zwei Dosen von Cymbalta/Xeristar bei 307 Patienten über ein Jahr.

Die Hauptindikatoren für die Wirksamkeit waren in allen Studien die Veränderungen der Symptome der Patienten, vor allem der Schmerzintensität, und der allgemeine Gesundheitszustand. Diese wurden mit Hilfe von Standardskalen und Fragebögen gemessen.

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

Der CHMP hatte Bedenken, dass die Wirksamkeit von Cymbalta/Xeristar bei der Behandlung der Fibromyalgie nicht hinreichend nachgewiesen worden war. In den Kurzzeitstudien war nach Ansicht des CHMP die Wirkung von Cymbalta/Xeristar zu gering, um für die Patienten klinisch bedeutsam zu sein: es wurde nicht eindeutig nachgewiesen, dass sich die Symptome besserten, und die schwachen Wirkungen von Cymbalta/Xeristar könnten auch darauf zurückzuführen sein, dass das Arzneimittel die Stimmung der Patienten verbesserte. Außerdem gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Langzeitstudie nicht ausreichte, um die Wirksamkeit des Arzneimittels zu belegen, und dass eine Langzeitstudie zum Vergleich von Cymbalta/Xeristar mit einem Placebo erforderlich ist.

Zu diesem Zeitpunkt war der CHMP der Ansicht, dass die Vorteile von Cymbalta/Xeristar bei der Behandlung der Fibromyalgie gegenüber den Risiken nicht überwiegen. Daher empfahl der CHMP, die Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen.

Welche Konsequenzen hat die Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Studien mit Cymbalta/Xeristar teilnehmen?

Die Unternehmen setzten den CHMP davon in Kenntnis, dass in Europa zurzeit keine klinischen Studien mit Cymbalta/Xeristar bei Patienten mit Fibromyalgie laufen.

Was geschieht mit Duloxetin zur Behandlung anderer Krankheiten?

Duloxetin ist unter den Namen Ariclam und Yentreve auch für die Anwendung bei Stressharninkontinenz zugelassen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Anwendung von Cymbalta/Xeristar, Ariclam oder Yentreve bei den bereits genehmigten Indikationen, deren Nutzen-Risiko-Verhältnis unverändert bleibt.