

Londra, 23 ottobre 2008
Doc. rif. EMEA/599100/2008

**Domande e risposte in merito alla raccomandazione di rifiuto di una modifica
dell'autorizzazione all'immissione in commercio
per
Cymbalta/Xeristar**

Denominazione comune internazionale (DCI): *duloxetina*

Il 23 ottobre 2008, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo e ha raccomandato il rifiuto della modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Cymbalta/Xeristar 30 mg e 60 mg capsule gastroresistenti. La modifica riguardava le indicazioni, cui avrebbe dovuto essere aggiunto il trattamento della fibromialgia. Le ditte che hanno presentato la domanda di autorizzazione sono la Eli Lilly Nederland B.V. (per Cymbalta) e la Boehringer Ingelheim International GmbH (per Xeristar). Queste ditte possono richiedere un riesame del parere entro 15 giorni dalla ricezione della notifica di questo parere negativo.

Che cos'è Cymbalta/Xeristar?

Cymbalta/Xeristar è un medicinale che contiene il principio attivo duloxetina. È disponibile sotto forma di capsule gastroresistenti. Per 'gastroresistente' s'intende che il contenuto delle capsule attraversa lo stomaco mantenendosi intatto fino a quando raggiunge l'intestino, impedendo così che il principio attivo venga distrutto dall'acido presente nello stomaco.

Cymbalta/Xeristar è autorizzato dal dicembre del 2004. Viene impiegato per il trattamento degli adulti affetti dalle seguenti malattie:

- episodi di depressione maggiore;
- dolore dovuto a neuropatia periferica diabetica (danneggiamento dei nervi degli arti che può svilupparsi nei pazienti affetti da diabete);
- disturbo da ansia generalizzata (ansia duratura o nervosismo per problemi di vita quotidiana).

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Cymbalta/Xeristar?

Cymbalta/Xeristar avrebbe dovuto essere utilizzato anche per il trattamento di adulti con fibromialgia, malattia che provoca dolore diffuso e duraturo e dolore al tatto. La fibromialgia può causare anche altri sintomi quali dolorabilità, rigidità, stanchezza, ansia e cambiamenti del sonno, del benessere e del pensiero del paziente. La causa della fibromialgia è sconosciuta. Si prevedeva di utilizzare Cymbalta/Xeristar nei pazienti affetti da fibromialgia con o senza depressione.

Come avrebbe dovuto agire Cymbalta/Xeristar?

Il principio attivo di Cymbalta/Xeristar, la duloxetina, è un inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. Agisce impedendo che i neurotrasmettitori 5-idrossitriptamina (anche detta serotonina) e noradrenalina siano ricaptati nelle cellule nervose del cervello e del midollo spinale.

I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche che permettono alle cellule nervose di comunicare tra di loro. Impedendo la loro ricaptazione, la duloxetina aumenta il numero di neurotrasmettitori negli spazi tra queste cellule nervose, potenziando il livello di comunicazione tra le cellule.

Siccome si ritiene che questi neurotrasmettitori siano coinvolti nella fibromialgia, impedendo la loro ricaptazione nelle cellule nervose i sintomi della malattia dovrebbero migliorare.

Quale documentazione è stata presentata a sostegno della domanda?

A sostegno della domanda, sono stati presentati al CHMP i risultati di cinque studi condotti su un totale di 1 718 adulti affetti da fibromialgia. Quattro degli studi erano a breve termine, di durata tra tre e sei mesi, e confrontavano Cymbalta/Xeristar con placebo (trattamento fittizio) su un totale di 1 411 pazienti. Il quinto, uno studio a lungo termine, confrontava gli effetti di due dosi di Cymbalta/Xeristar per un periodo di un anno in 307 pazienti.

In tutti gli studi, le principali misure di efficacia si basavano sulla variazione dei sintomi dei pazienti, in particolare sull'intensità del dolore e sullo stato di salute generale. Tali parametri venivano misurati con l'ausilio di scale e questionari standard.

Quali sono i principali dubbi che hanno portato il CHMP a raccomandare il rifiuto della modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio?

Il CHMP aveva delle perplessità per il fatto che l'efficacia di Cymbalta/Xeristar nel trattamento della fibromialgia non era stata sufficientemente dimostrata. Negli studi a breve termine, il CHMP riteneva che l'effetto di Cymbalta/Xeristar fosse troppo esiguo per interessare i pazienti: non c'era alcuna chiara dimostrazione di miglioramento della sintomatologia e i modesti effetti di Cymbalta/Xeristar potevano dipendere dall'azione positiva esercitata dal medicinale sull'umore dei pazienti. Il CHMP ha stabilito, inoltre, che lo studio a lungo termine non era sufficiente per dimostrare l'efficacia del medicinale e che sarebbe necessario uno studio a lungo termine sul confronto Cymbalta/Xeristar e placebo.

In quel momento, il CHMP era del parere che i benefici di Cymbalta/Xeristar nel trattamento della fibromialgia non fossero superiori ai suoi rischi. Pertanto, il CHMP ha raccomandato il rifiuto della modifica all'autorizzazione all'immissione in commercio.

Quali sono le conseguenze del rifiuto per i pazienti inseriti in studi clinici con Cymbalta/Xeristar?

Le ditte hanno informato il CHMP che attualmente non sono in corso studi clinici con Cymbalta/Xeristar su pazienti con fibromialgia in Europa.

Quali sono le conseguenze per la duloxetina utilizzata per il trattamento di altre malattie?

La duloxetina, con le denominazioni Ariclain e Yentreve, è autorizzata anche per il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo. Non ci sono conseguenze per l'uso di Cymbalta/Xeristar, Ariclain o Yentreve nelle loro indicazioni autorizzate per le quali il rapporto rischi/benefici rimane invariato.

Medicinale non più autorizzato