

Vragen en antwoorden inzake de aanbeveling tot weigering van een wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van Cymbalta/Xeristar

Algemene Internationale Benaming (INN): *duloxetine*

Op 23 oktober 2008 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit, met een aanbeveling tot weigering van een wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Cymbalta/Xeristar 30 mg en 60 mg maagsapresistente capsules. De wijziging betrof een uitbreiding van de indicatie met de behandeling van fibromyalgie. De firma's die de aanvragen indienden zijn Eli Lilly Nederland B.V. (voor Cymbalta) en Boehringer Ingelheim International GmbH (voor Xeristar). De firma's mogen binnen 15 dagen na ontvangst van de kennisgeving van dit negatieve advies een verzoek om heronderzoek van het advies indienen.

Wat is Cymbalta/Xeristar?

Cymbalta/Xeristar is een geneesmiddel dat de werkzame stof duloxetine bevat. Het is verkrijgbaar in de vorm van maagsapresistente capsules. 'Maagsapresistent' betekent dat de capsules onaangestast door de maag gaan en dat de inhoud pas in het darmkanaal vrijkomt. Zo wordt voorkomen dat de werkzame stof door het maagzuur wordt vernietigd.

Cymbalta/Xeristar is goedgekeurd sinds december 2004. Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met de volgende aandoeningen:

- ernstige depressieve episoden;
- pijn door diabetische perifere neuropathie (zenuwbeschadiging in handen en voeten die bij diabetespatiënten kan optreden);
- gegeneraliseerde angststoornis (aanhoudende angst of nervositeit over alledaagse dingen).

Voor welke behandeling was Cymbalta/Xeristar bedoeld?

Cymbalta/Xeristar was ook bedoeld voor de behandeling van volwassenen met fibromyalgie, een aandoening die aanhoudende pijn over het hele lichaam en pijnlijke reacties op aanraking veroorzaakt. Daarnaast kan fibromyalgie nog tot andere symptomen leiden, zoals gevoeligheid, stijfheid, vermoeidheid, angst en veranderingen in het slaappatroon, het gevoelsleven en het denken van de patiënt. Waardoor fibromyalgie wordt veroorzaakt is onbekend. Cymbalta/Xeristar zou gebruikt gaan worden bij fibromyalgiepatiënten met of zonder depressie.

Hoe werd verwacht dat Cymbalta/Xeristar zou werken?

De werkzame stof in Cymbalta/Xeristar is duloxetine, een serotonine-noradrenaline-heropnameremmer. Het middel voorkomt dat de neurotransmitters 5-hydroxytryptamine (ook serotonine genoemd) en noradrenaline weer in de zenuwcellen in de hersenen en het ruggenmerg worden opgenomen.

Neurotransmitters zijn chemische stoffen die zorgen dat zenuwcellen met elkaar kunnen communiceren. Omdat duloxetine de heropname ervan blokkeert, verhoogt het de hoeveelheid neurotransmitters in de ruimten tussen de zenuwcellen en verbetert het zo de communicatie tussen deze cellen.

Omdat deze neurotransmitters vermoedelijk een rol spelen bij fibromyalgie, wordt verwacht dat blokkeren van de heropname ervan in de zenuwcellen zal leiden tot een verlichting van de symptomen van deze aandoening.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

Ter ondersteuning van de aanvraag werden de resultaten van vijf onderzoeken waaraan in totaal 1 718 volwassenen met fibromyalgie deelnamen, bij het CHMP ingediend. Vier hiervan waren kortlopende onderzoeken, met een duur van drie tot zes maanden, waarin Cymbalta/Xeristar bij in totaal 1 411 patiënten werd vergeleken met placebo (een schijnbehandeling). In het vijfde, langetermijnonderzoek werd bij 307 patiënten de effecten van twee doses Cymbalta/Xeristar in de loop van een jaar vergeleken.

In alle onderzoeken waren de voornaamste graadmeters voor de werkzaamheid gebaseerd op veranderingen in de symptomen bij de patiënten, met name de mate van pijn, en hun algemene gezondheidstoestand. Deze werden gemeten aan de hand van standaardschalen- en vragenlijsten.

Wat waren de grootste problemen die geleid hebben tot weigering van de wijziging van de handelsvergunning?

Het CHMP betwijfelde dat de werkzaamheid van Cymbalta/Xeristar bij de behandeling van fibromyalgie voldoende was aangetoond. Het CHMP was van oordeel dat de werking van Cymbalta/Xeristar in de kortdurende onderzoeken te klein was om enig verschil te maken voor de patiënten: er was geen duidelijk bewijs voor een verbetering in de symptomen en de bescheiden effecten van Cymbalta/Xeristar konden worden toegeschreven aan het positieve effect van het geneesmiddel op de stemming van de patiënten. Daarnaast concludeerde het CHMP dat het langetermijnonderzoek ontoereikend was om de werkzaamheid van het geneesmiddel aan te tonen en dat een langetermijnonderzoek nodig was waarin Cymbalta/Xeristar met placebo wordt vergeleken.

Op dat moment was het CHMP van mening dat de voordelen van Cymbalta/Xeristar niet opwogen tegen de risico's. Daarom adviseerde het CHMP de wijziging van de handelsvergunning te weigeren.

Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met Cymbalta/Xeristar?

De firma heeft het CHMP laten weten dat er in Europa momenteel geen klinische onderzoeken lopen met fibromyalgiepatiënten.

Wat gebeurt er met duloxetine voor de behandeling van andere aandoeningen?

Duloxetine is, onder de handelsnamen Ariclain en Yentreve, ook goedgekeurd voor gebruik bij stress-urine-incontinentie. Er zijn geen gevolgen voor het gebruik van Cymbalta/Xeristar, Ariclain of Yentreve in de goedgekeurde indicaties, aangezien de baten-risicoverhouding hiervoor ongewijzigd blijft.