



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 17. november 2011
EMA/901723/2011
EMA/H/C/000552/WS/0076
EMA/H/C/000572/WS/0076
EMA/H/C/000573/WS/0076

Spørgsmål og svar

Afslag på ansøgning om ændring af markedsføringstilladelserne for Aricclaim, Cymbalta og Xeristar (duloxetine)

Resultat af revurderingen

Den 28. juli 2011 vedtog Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) en negativ udtalelse, der anbefalede afslag på ansøgningen om ændring af markedsføringstilladelsen for lægemidlerne Aricclaim, Cymbalta og Xeristar, der indeholder duloxetine. Ændringen vedrørte tilføjelse af en ny indikation: behandling af moderate til svære somatiske smerter hos patienter, der ikke regelmæssigt bruger NSAID. Virksomheden, der har indgivet ansøgningen, er Eli Lilly.

Ansøgeren anmodede om en revurdering af udtalelsen. Efter at have gennemgået begrundelsen for anmodningen foretog CHMP en revurdering af den første udtalelse og fastholdt den 17. november 2011 afslaget på ansøgningen om ændringen.

Hvad er Aricclaim, Cymbalta and Xeristar?

Aricclaim, Cymbalta og Xeristar er lægemidler, der indeholder det aktive stof duloxetine. De leveres som enterokapsler.

Aricclaim anvendes til smerter ved diabetisk perifer neuropati (beskadigelse af nerverne i arme og ben, hvilket kan forekomme hos patienter med diabetes).

Ud over smerter ved diabetisk perifer neuropati anvendes Cymbalta og Xeristar også ved svær depression og generaliseret angst (varig angst eller nervøsitet i forbindelse med dagligdags aktivitet).

Hvad forventedes lægemidlerne anvendt til?

Ud over de godkendte anvendelser forventedes de tre lægemidler anvendt til behandling af moderate til svære kroniske (langvarige) somatiske smerter hos patienter, der ikke regelmæssigt bruger NSAID mod smerter (non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler). Somatiske smerter er smerter fra krop-



pens overflader (f.eks. huden) eller fra muskuloskeletalt væv (skeletmuskler, knogler og led). De omfatter ikke smerter fra indre organer som f.eks. mave og tarm.

Hvordan forventes de at virke?

Lægemidlerne forventes at virke på samme måde som de gør ved diabetisk perifer neuropati. Det aktive stof duloxetin hæmmer genoptagelsen af serotonin og noradrenalin. Det virker ved at forhindre, at neurotransmitterne 5-hydroxytryptamin (der også kaldes serotonin) og noradrenalin genoptages i nervecellerne i hjernen og rygmærven. Neurotransmittere er kemiske signalstoffer, som nervecellerne anvender til deres indbyrdes kommunikation. Ved at blokere for genoptagelsen af neurotransmitterne øger duloxetin mængden af disse neurotransmittere i mellemrummene mellem nervecellerne og forbedrer derved kommunikationen mellem cellerne. Disse neurotransmittere mindsker smertefølelsen. Når deres genoptagelse i nervecellerne blokeres, kan det derfor bedre smertesymptomerne.

Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden til støtte for ansøgningen?

Virksomheden fremlagde resultater af fem hovedundersøgelser, der omfatter 839 patienter med kroniske somatiske smerter: To undersøgelser hos patienter med knæ smerter ved slidgigt (hævelse og smerter i leddene) og tre undersøgelser hos patienter med kroniske lændesmerter. Patienterne i undersøgelserne blev behandlet med duloxetin eller placebo (virkningsløs behandling), og hos nogle af patienterne blev behandlingen kombineret med NSAID. Behandlingens virkning blev hovedsagelig bedømt på ændringen i smerteintensitet. Dette blev af patienterne registreret på en 11-punkts skala efter 12 eller 13 ugers behandling.

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

CHMP konstaterede, at undersøgelserne ikke havde bevist, at duloxetin ville have en relevant fordel ved den ansøgte indikation. Der var ligeledes ikke tilstrækkelig dokumentation for, at virkningen kunne opretholdes med tiden, som det er vigtigt ved langvarig sygdom. Desuden var der brug for flere oplysninger om duloxetins virkninger hos ældre patienter og dets sikkerhed ved anvendelse hos den tilsluttede patientgruppe, herunder ældre. CHMP konkluderede derfor, at det ikke er påvist, at fordelene ved duloxetin opvejer risiciene til behandling af moderate til svære kroniske somatiske smerter hos patienter, der ikke regelmæssigt bruger NSAID.

Som led i revurderingen tog udvalget stilling til anvendelsen af duloxetin hos en mindre gruppe af patienter: patienter, der har kroniske lændesmerter eller slidgigt (hævelse og smerter i leddene) af mindst moderat sværhed, og som ikke kan bruge NSAID. Udvalget konkluderede imidlertid, at dets betænkeligheder fortsat ikke var tilstrækkeligt imødekommet, og fastholdt sin oprindelige negative udtalelse, som anbefalede afslag på ansøgningen om ændring af markedsføringstilladelse.

Hvilke konsekvenser har afslaget for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser eller i programmer for anvendelse med særlig udleveringstilladelse?

Virksomheden meddelte CHMP, at der på nuværende tidspunkt ikke gennemføres kliniske undersøgelser med Aricclaim, Cymbalta eller Xeristar hos patienter med kroniske somatiske smerter i Europa.

Hvad sker der med Aricclaim, Cymbalta og Xeristar til de godkendte indikationer?

Der bliver ingen konsekvenser for anvendelsen af disse lægemidler til de godkendte indikationer, for hvilke der ikke er sket nogen ændring i benefit/risk-forholdet.

Den fuldstændige europæiske offentlige vurderingsrapport for Aricclaim, Cymbalta og Xeristar findes på agenturets websted under: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret