



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 Νοεμβρίου 2011  
EMA/901723/2011  
EMA/H/C/000552/WS/0076  
EMA/H/C/000572/WS/0076  
EMA/H/C/000573/WS/0076

## Ερωτήσεις και Απαντήσεις

---

# Απόρριψη της αίτησης για τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των Aricclaim, Cymbalta και Xeristar (ντουλοξετίνη)

## Αποτέλεσμα επανεξέτασης

Στις 21 Ιουλίου 2011, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) εξέδωσε αρνητική γνώμη, εισηγούμενη την απόρριψη της αίτησης για τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων Aricclaim, Cymbalta και Xeristar που περιέχουν ντουλοξετίνη. Η τροποποίηση αφορούσε την προσθήκη μιας νέας ένδειξης, τη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού σωματικού πόνου σε ασθενείς, οι οποίοι δεν λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) σε τακτική βάση. Η εταιρεία που αιτήθηκε την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας ήταν η Eli Lilly.

Ο αιτών ζήτησε επανεξέταση της γνώμης. Στις 17 Νοεμβρίου 2011, αφού έλαβε υπόψη τους λόγους στους οποίους βασίστηκε το αίτημα, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση επανεξέτασε την αρχική γνώμη και επιβεβαίωσε την απόρριψη της αίτησης για τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας.

## Τι είναι τα Aricclaim, Cymbalta και Xeristar;

Τα Aricclaim, Cymbalta και Xeristar είναι φάρμακα που περιέχουν τη δραστική ουσία ντουλοξετίνη. Διατίθενται ως γαστροανθεκτικά καψάκια.

Το Aricclaim χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του πόνου λόγω διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας (βλάβη στα νεύρα των άκρων η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη).

Πέραν του πόνου λόγω διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας, τα Cymbalta και Xeristar χρησιμοποιούνται επίσης στη μείζονα κατάθλιψη και στη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή (μακροχρόνιο άγχος ή νευρικότητα για θέματα της καθημερινότητας).



## **Σε ποιες περιπτώσεις επρόκειτο να χρησιμοποιηθούν τα φάρμακα;**

Πέραν των εγκεκριμένων χρήσεών τους, τα τρία φάρμακα επρόκειτο να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού (μακροχρόνιου) σωματικού πόνου σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν παυσίπονα ΜΣΑΦ (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα) σε τακτική βάση. Ο σωματικός πόνος προέρχεται από επιφάνειες του σώματος (όπως το δέρμα) ή μυοσκελετικούς ιστούς (όπως οι σκελετικοί μύες, τα οστά και οι αρθρώσεις). Δεν περιλαμβάνει τον πόνο που προέρχεται από εσωτερικά όργανα όπως το στομάχι και τα έντερα.

## **Ποια είναι η αναμενόμενη δράση τους;**

Τα φάρμακα αναμένεται να δράσουν με τον ίδιο τρόπο που δρουν στη διαβητική περιφερική νευροπάθεια. Η δραστική ουσία ντουλοξετίνη είναι αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης. Δρα εμποδίζοντας την επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών 5-υδροξυτρυπαμίνης (γνωστής και ως σεροτονίνης) και νοραδρεναλίνης από τα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες που επιτρέπουν στα νευρικά κύτταρα να επικοινωνούν μεταξύ τους. Αναστέλλοντας την επαναπρόσληψή τους, η ντουλοξετίνη αυξάνει τη συγκέντρωση αυτών των νευροδιαβιβαστών στους χώρους μεταξύ των νευρικών κυττάρων, αυξάνοντας έτσι το επίπεδο επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων. Καθώς αυτοί οι νευροδιαβιβαστές συμμετέχουν στη μείωση της αίσθησης του πόνου, η αναστολή της επαναπρόσληψής τους από τα νευρικά κύτταρα μπορεί να βελτιώνει τα συμπτώματα του πόνου.

## **Τι είδους τεκμηρίωση υποβλήθηκε από την εταιρεία προς στήριξη της αίτησής της;**

Η εταιρεία παρουσίασε αποτελέσματα πέντε κύριων μελετών σε 839 ασθενείς με χρόνιο σωματικό πόνο: δύο μελέτες σε ασθενείς με πόνο στα γόνατα λόγω οστεοαρθρίτιδας (πρήξιμο και πόνο στις αρθρώσεις) και τρεις σε ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία. Οι ασθενείς στις μελέτες έλαβαν θεραπεία είτε με ντουλοξετίνη είτε με εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία), με ορισμένους ασθενείς να λαμβάνουν θεραπεία σε συνδυασμό με ΜΣΑΦ. Η κύριος δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή της σοβαρότητας του πόνου, όπως αυτή καταγράφηκε από τους ίδιους τους ασθενείς σε μια 11βάθμια κλίμακα μετά από 12 ή 13 εβδομάδες θεραπείας.

## **Ποιες ήταν οι κύριες ανησυχίες της CHMP οι οποίες οδήγησαν στην απόρριψη της αίτησης για τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας;**

Η CHMP παρατήρησε ότι οι μελέτες δεν είχαν αποδείξει ότι η ντουλοξετίνη θα παρείχε όφελος σχετικό με την ένδειξη για την οποία είχε υποβληθεί η αίτηση. Υπήρχαν επίσης ανεπαρκή στοιχεία ως προς το ότι η επίδρασή της θα μπορούσε να διατηρηθεί σε βάθος χρόνου, γεγονός που είναι σημαντικό όταν χορηγείται θεραπευτική αγωγή για μακροχρόνια πάθηση. Επιπροσθέτως, ήταν απαραίτητες περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα της ντουλοξετίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς και την ασφάλεια της στους ασθενείς για τους οποίους προοριζόταν, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων. Συνεπώς, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα πως δεν είχε καταδειχθεί ότι τα οφέλη της ντουλοξετίνης στη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού χρόνιου σωματικού πόνου σε ασθενείς, οι οποίοι δεν λαμβάνουν ΜΣΑΦ σε τακτική βάση, υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτή.

Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης, η Επιτροπή αξιολόγησε τη χρήση της ντουλοξετίνης σε μια μικρότερη ομάδα ασθενών: ασθενείς με χρόνια οσφυαλγία ή οστεοαρθρίτιδα (πρήξιμο και πόνο στις αρθρώσεις) τουλάχιστον μέτριας σοβαρότητας, οι οποίοι δεν μπορούν να λαμβάνουν ΜΣΑΦ. Ωστόσο, η Επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ανησυχίες της δεν είχαν αντιμετωπιστεί επαρκώς και

επιβεβαίωσε την αρχική αρνητική γνώμη της εισηγούμενη την απόρριψη της αίτησης για τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας.

### **Ποιες είναι οι επιπτώσεις από την απόρριψη της αίτησης στους ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης;**

Η εταιρεία ενημέρωσε την CHMP ότι επί του παρόντος δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σε εξέλιξη με τα Aricclaim, Cymbalta και Xeristar σε ασθενείς με χρόνια σωματικό πόνο στην Ευρώπη.

### **Τι συμβαίνει με τις εγκεκριμένες ενδείξεις των Aricclaim, Cymbalta και Xeristar;**

Δεν υπάρχουν επιπτώσεις από τη χρήση των εν λόγω φαρμάκων για τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους, για τις οποίες η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει αμετάβλητη.

Η πλήρης ευρωπαϊκή δημόσια έκθεση αξιολόγησης των Aricclaim, Cymbalta και Xeristar διατίθεται στον δικτυακό τόπο του Οργανισμού στη διεύθυνση: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).