



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Domande e risposte

Rifiuto di una modifica alle autorizzazioni all'immissione in commercio per Ariclain, Cymbalta e Xeristar (duloxetina)

Esito del riesame

Il 21 luglio 2011 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo, raccomandando il rifiuto di una modifica alle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti duloxetina Ariclain, Cymbalta e Xeristar. La modifica riguardava l'aggiunta di una nuova indicazione, il trattamento del dolore somatico cronico da moderato a grave in pazienti che non assumono regolarmente FANS. La società che ha richiesto la modifica dell'autorizzazione è la Eli Lilly.

Il richiedente ha chiesto un riesame del parere. Dopo aver considerato i motivi della richiesta, il CHMP ha riesaminato il parere iniziale, confermando il rifiuto della modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio il 17 novembre 2011.

Che cosa sono Ariclain, Cymbalta e Xeristar?

Ariclain, Cymbalta e Xeristar sono medicinali contenenti il principio attivo duloxetina. Sono disponibili sotto forma di capsule gastroresistenti.

Ariclain è indicato nel trattamento del dolore dovuto a neuropatia diabetica periferica (danno che interessa i nervi delle estremità e che può colpire i pazienti con diabete).

Oltre al dolore riconducibile a neuropatia diabetica periferica, Cymbalta e Xeristar sono utilizzati anche nella depressione maggiore e nel disturbo d'ansia generalizzato (ansia o nervosismo di lungo termine riguardo eventi della vita quotidiana).

Per che cosa avrebbero dovuto essere usati i medicinali?

Oltre alle indicazioni già approvate, i tre medicinali avrebbero dovuto essere usati nel trattamento del dolore somatico cronico (di lungo termine) da moderato a grave in pazienti che non assumono



regolarmente antidolorifici FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei). Il dolore somatico interessa la superficie corporea (per es. la cute) o i tessuti muscoloscheletrici (per es. i muscoli scheletrici, le ossa e le articolazioni). Non riguarda il dolore proveniente da organi interni come lo stomaco e l'intestino.

Come dovrebbero agire?

I medicinali dovrebbero agire con gli stessi meccanismi previsti nel trattamento della neuropatia diabetica periferica. Il principio attivo duloxetina è un inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. Agisce impedendo che i neurotrasmettitori 5-idrossitriptamina (altresì detta serotonina) e noradrenalina siano riassorbiti nelle cellule nervose cerebrali e spinali. I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche che permettono la comunicazione tra cellule nervose. Bloccandone il riassorbimento, duloxetina aumenta il numero dei neurotrasmettitori presenti negli spazi tra le cellule nervose, favorendo il livello di comunicazione fra cellule. Poiché i neurotrasmettitori sono implicati nella riduzione della sensazione di dolore, il fatto di bloccarne il riassorbimento nelle cellule nervose può alleviare i sintomi del dolore.

Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?

La ditta ha presentato i risultati di cinque studi principali condotti su 839 pazienti con dolore somatico cronico: due studi riguardavano pazienti con dolore all'articolazione del ginocchio dovuta a osteoartrite (gonfiore e dolore articolare), altri tre riguardavano pazienti con lombalgia cronica. I pazienti che hanno partecipato agli studi sono stati trattati con duloxetina o placebo (un trattamento fittizio), che in alcuni soggetti sono stati somministrati in combinazione con FANS. Il principale indicatore dell'efficacia era una riduzione della gravità del dolore, registrata dai pazienti su una scala a 11 punti dopo 12 o 13 settimane di trattamento.

Quali sono i principali motivi che hanno portato il CHMP a raccomandare il rifiuto della modifica alle autorizzazioni all'immissione in commercio?

In base alle osservazioni del CHMP, gli studi non avevano dimostrato che duloxetina avrebbe fornito un beneficio corrispondente nell'indicazione oggetto della domanda. Inoltre, erano state fornite prove insufficienti che i suoi effetti sarebbero stati mantenuti nel tempo, il che invece è importante nel trattamento di una condizione cronica. Infine, erano necessarie maggiori informazioni sugli effetti di duloxetina nei pazienti anziani e sulla sua sicurezza nei pazienti a cui era destinato il medicinale, compresi gli anziani. Il CHMP ha pertanto concluso che non era stato dimostrato che i benefici di duloxetina nel trattamento del dolore somatico cronico da moderato a grave in pazienti non trattati regolarmente con FANS fossero superiori ai suoi rischi.

Durante il riesame, il comitato ha valutato l'uso di duloxetina in un gruppo di pazienti più ristretto: pazienti con lombalgia cronica o osteoartrite cronica (gonfiore e dolore delle articolazioni) di gravità perlomeno moderata, che non potevano assumere FANS. Il comitato ha concluso, tuttavia, che non era stata data una risposta adeguata alle sue preoccupazioni e ha confermato il parere negativo iniziale, raccomandando il rifiuto della modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Quali sono le conseguenze del rifiuto per i pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole?

La ditta ha informato il CHMP che attualmente in Europa non sono in corso studi clinici con Ariclam, Cymbalta e Xeristar nei pazienti con dolore somatico cronico.

Quali sono le conseguenze sull'uso di Aricclaim, Cymbalta e Xeristar nelle indicazioni approvate?

Non si prevedono conseguenze sull'uso di questi medicinali nelle indicazioni già approvate, in riferimento alle quali il rapporto rischi/benefici rimane invariato.

La versione integrale della relazione pubblica di valutazione europea per Aricclaim, Cymbalta e Xeristar è disponibile sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).

Medicinale non più autorizzato