

Londen, 23 oktober 2008
Doc. Ref. EMEA/180874/2009

**Vragen en antwoorden inzake intrekking van de aanvraag van een vergunning voor het
in de handel brengen
van
Ellefore**

Algemene Internationale Benaming (INN): *desvenlafaxine*

Op 13 oktober 2008 heeft de firma Wyeth Europa Ltd. het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing om haar aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van Ellefore in te trekken. Ellefore was bedoeld voor de behandeling van ernstige depressieve stoornis.

Wat is Ellefore?

Ellefore is een geneesmiddel dat de werkzame stof desvenlafaxine bevat. Het middel zou verkrijgbaar zijn in de vorm van tabletten (50, 100 en 200 mg) met verlengde afgifte. 'Verlengde afgifte' houdt in dat de werkzame stof gedurende een periode van enkele uren uit de tabletten wordt afgegeven.

Voor welke behandeling was Ellefore bedoeld?

Ellefore zou naar verwachting worden gebruikt voor de behandeling van ernstige depressie bij volwassenen.

Hoe wordt verwacht dat Ellefore gaat werken?

De werkzame stof in Ellefore, desvenlafaxine, is een 'serotonine-norepinefrineheropnameremmer' (SNRI). Het middel voorkomt dat de neurotransmitters 5-hydroxytryptamine (ook wel serotonine genoemd) en norepinefrine weer worden opgenomen in de zenuwcellen in de hersenen.

Neurotransmitters zijn chemische stoffen die het mogelijk maken dat zenuwcellen met elkaar communiceren. Door de heropname van deze neurotransmitters te blokkeren verhoogt desvenlafaxine de hoeveelheid ervan in de ruimten tussen bepaalde zenuwcellen, waardoor de communicatie tussen de cellen intensifieert. Aangezien deze neurotransmitters van invloed zijn op de stemming, wordt verwacht dat blokkering van hun heropname in zenuwcellen een verbetering oplevert voor wat betreft de verschijnselen van ernstige depressie.

Desvenlafaxine is afgeleid van venlafaxine, een SNRI die al sinds de jaren negentig van de vorige eeuw als antidepressivum wordt gebruikt. De stof is enigszins gewijzigd om de bijwerkingen bij patiënten die problemen hebben met de afbraak van venlafaxine, te verminderen.

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

De werking van Ellefore werd eerst in proefmodellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht. Ellefore werd vergeleken met placebo (een schijnbehandeling) in negen belangrijke onderzoeken waaraan in totaal meer dan 3 000 volwassenen met ernstige depressie deelnamen.

In vier van de onderzoeken waaraan in totaal 1 814 patiënten deelnamen, werd een vaste dosis Ellefore gebruikt en in nog eens vier onderzoeken met in totaal 1 229 patiënten werden doses Ellefore gebruikt die konden worden aangepast. In deze kortdurende onderzoeken was de belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid de verandering in depressieve verschijnselen gedurende de behandelingsduur van acht weken. In twee van de onderzoeken met flexibele dosis werd ook venlafaxine gebruikt (de onderzoeken waren echter niet opgezet om de beide geneesmiddelen met elkaar te vergelijken).

In één langdurend onderzoek werd bij in totaal 376 patiënten die al een respons hadden vertoond op een eerste behandeling van 12 weken met Ellefore, gekeken hoe lang het duurde voor de verschijnselen weer optraden.

In al deze onderzoeken werd de werkzaamheid van het geneesmiddel gemeten aan de hand van standaardvragenlijsten voor depressie.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De firma trok de aanvraag in op dag 166. De antwoorden van de firma op een lijst van vragen werden nog door het CHMP beoordeeld.

Normaal gesproken heeft het CHMP maximaal 210 dagen nodig om een nieuwe aanvraag te beoordelen. Na het bestuderen van de oorspronkelijke documentatie stelt het CHMP (op dag 120) een vragenlijst op, die naar de firma wordt gestuurd. Wanneer deze vragen zijn beantwoord, bestudeert het CHMP de antwoorden en stelt, alvorens een advies uit te brengen, op dag 180 eventuele verdere vragen. Nadat het CHMP advies heeft uitgebracht, duurt het gewoonlijk ongeveer twee maanden voordat de Europese Commissie een vergunning afgeeft.

Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?

Op basis van de bestudering van de informatie had het CHMP op het ogenblik van de intrekking enkele bedenkingen en was het de voorlopige mening toegedaan dat Ellefore voor de behandeling van ernstige depressieve stoornis niet kon worden goedgekeurd.

Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP?

De bedenkingen van het CHMP betroffen het feit dat in het algemeen de werkzaamheid van Ellefore niet overtuigend was aangetoond. Ten opzichte van de moederverbinding, venlafaxine, leek desvenlafaxine minder werkzaam zonder voordelen in termen van veiligheid en verdraagbaarheid. Ook werd de informatie over de werkzaamheid van Ellefore op korte en lange termijn als onvoldoende beschouwd, omdat te weinig patiënten in de onderzoeken Ellefore gebruikten in de doses die voor toepassing waren bedoeld, en omdat de onderzoeksresultaten niet eenduidig waren.

Daarom was het CHMP op het tijdstip van de intrekking van mening dat een voordeel van Ellefore onvoldoende was aangetoond en dat de voordelen niet opwogen tegen de waargenomen risico's.

Welke redenen gaf de firma op voor het intrekken van de aanvraag?

De brief waarin de firma het EMEA op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag, is [hier](#) te vinden.

Welke gevolgen heeft de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met Ellefore of dit geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische proeven met Ellefore, en dat er geen programma's bekend zijn met patiënten die dit geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend. Indien u deelneemt aan een klinische proef en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts.