



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Vragen en antwoorden

---

# Weigering de vergunningen voor het in de handel brengen van Ariclam, Cymbalta en Xeristar (duloxetine) te wijzigen

## Uitkomst van het heronderzoek

Op 21 juli 2011 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit, met een aanbeveling tot weigering van een wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van de duloxetine bevattende geneesmiddelen Ariclam, Cymbalta en Xeristar. De wijziging betrof de toevoeging van een nieuwe indicatie: de behandeling van matige tot ernstige chronische somatische pijn bij patiënten die niet regelmatig NSAID's gebruiken. De firma die de aanvraag tot wijziging van de handelsvergunning indiende, is Eli Lilly.

De aanvrager verzocht om heronderzoek van het advies. Na de redenen voor dit verzoek te hebben overwogen, onderzocht het CHMP het oorspronkelijke advies opnieuw en bevestigde op 17 november 2011 de aanbeveling tot weigering van de wijziging van de handelsvergunningen.

## Wat zijn Ariclam, Cymbalta en Xeristar?

Ariclam, Cymbalta en Xeristar zijn geneesmiddelen die de werkzame stof duloxetine bevatten. Ze zijn verkrijgbaar in de vorm van maagsapresistente capsules.

Ariclam wordt gebruikt voor de behandeling van pijn door diabetische perifere neuropathie (zenuwbeschadiging in handen en voeten die bij diabetespatiënten kan optreden).

Behalve voor pijn door diabetische perifere neuropathie worden Cymbalta en Xeristar ook voorgeschreven bij ernstige depressie en gegeneraliseerde angststoornis (aanhoudende angst of nervositeit over alledaagse dingen).



## **Voor welke behandeling waren de geneesmiddelen bedoeld?**

Naast hun goedgekeurde toepassingen, was het de bedoeling dat de drie geneesmiddelen zouden worden gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige chronische (langdurige) somatische pijn bij patiënten die niet regelmatig NSAID-pijnstillers (niet steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen) gebruiken. Somatische pijn is pijn aan lichaamsoppervlakken (zoals de huid) of weefsels van het bewegingsapparaat (zoals skeletspieren, botten en gewrichten). Pijn aan inwendige organen zoals maag en darmen valt hier niet onder.

## **Hoe werd verwacht dat ze zouden werken?**

Verwacht werd dat de geneesmiddelen dezelfde werking zouden hebben als bij diabetische perifere neuropathie. De werkzame stof, duloxetine, is 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. Doordat duloxetine de heropname ervan blokkeert, verhoogt het de hoeveelheid neurotransmitters in de ruimten tussen de zenuwcellen en verbetert zo de communicatie tussen deze cellen. Omdat deze neurotransmitters een rol spelen bij het verminderen van de pijnwaarneming, kan het blokkeren van de heropname in de zenuwcellen leiden tot een verlichting van de pijnsymptomen.

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

De firma heeft de resultaten gepresenteerd van vijf belangrijke onderzoeken onder 839 patiënten met chronische somatische pijn: twee onderzoeken bij patiënten met kniepijn veroorzaakt door osteoartrose (zwelling en pijn in de gewrichten) en drie bij patiënten met chronische lage rugpijn. De patiënten in de onderzoeken werden behandeld met duloxetine of placebo (een schijnbehandeling), waarbij sommige patiënten tegelijkertijd ook NSAID's kregen. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was de verandering in de hevigheid van de pijn, zoals bijgehouden door de patiënten op een schaal van 11 punten na twaalf of dertien weken behandeling.

## **Wat waren de grootste problemen die geleid hebben tot weigering van de wijziging van de handelsvergunningen?**

Het CHMP merkte op dat de onderzoeken niet hadden aangetoond dat duloxetine een noemenswaardig voordeel bood bij de aangevraagde indicatie. Bovendien was er onvoldoende bewijs voor de blijvende werkzaamheid ervan, en die is van belang bij de behandeling van een langdurige aandoening. Ook was er meer informatie nodig over de effecten van duloxetine op oudere patiënten en de veiligheid ervan bij de beoogde patiënten, onder wie ouderen. Daarom concludeerde het CHMP dat de voordelen van duloxetine voor de behandeling van matige tot ernstige chronische somatische pijn bij patiënten die niet regelmatig NSAID's gebruiken, niet opwogen tegen de risico's ervan.

In het heronderzoek keek het Comité naar het gebruik van duloxetine bij een kleinere groep patiënten: patiënten met chronische lage rugpijn of osteoartrose van minstens matige ernst die geen NSAID's kunnen gebruiken. Het Comité concludeerde evenwel dat zijn twijfels nog steeds niet voldoende waren weggenomen en bevestigde zijn aanvankelijke negatieve advies met een aanbeveling tot weigering de handelsvergunningen te wijzigen.

## **Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?**

De firma heeft het CHMP laten weten dat er in Europa momenteel geen klinische onderzoeken lopen met Aricclaim, Cymbalta en Xeristar bij patiënten met chronische somatische pijn.

## **Wat gebeurt er met Aricclaim, Cymbalta en Xeristar voor gebruik in de goedgekeurde indicaties?**

Er zijn geen gevolgen voor het gebruik van deze geneesmiddelen in de goedgekeurde indicaties, aangezien de baten-risicoverhouding hiervoor ongewijzigd blijft.

Het volledige EPAR voor Aricclaim, Cymbalta en Xeristar staat op de website van het Geneesmiddelenbureau EMA: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd