



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. december 2009
EMA/68775/2010
EMA/H/C/471

Spørgsmål og svar vedrørende tilbagetrækningen af ansøgningen om ændring af markedsføringstilladelsen for Abilify (aripiprazol)

Den 17. november 2009 meddelte Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. officielt Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP), at virksomheden ønsker at tilbagetrække sin ansøgning om en ny indikation for Abilify til behandling af resistente større depressive episoder.

Hvad er Abilify?

Abilify er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof aripiprazol. Det fås som tabletter, smeltetabletter (tabletter, der opløses i munden), oral opløsning og injektionsvæske, opløsning.

Abilify har været godkendt siden juni 2004. Det anvendes allerede til behandling af skizofreni og til behandling og forebyggelse af maniske episoder (perioder med ekstremt højt humør) hos patienter med bipolar lidelse type 1.

Hvad forventedes Abilify anvendt til?

Abilify forventedes anvendt som supplement til antidepressiva til behandling af større depressive episoder hos patienter, der ikke havde responderet tilstrækkeligt på tidligere antidepressiv behandling. Større depressive episoder er perioder, som varer mindst to uger, hvor patienter med svær depression lider af dårligt humør eller manglende interesse i hverdagsaktiviteter.

Hvordan forventes Abilify at virke?

Det aktive stof i Abilify, aripiprazol, er et antipsykotisk lægemiddel. Dets nøjagtige virkningsmåde kendes ikke, men man ved, at det bindes til flere forskellige receptorer på overfladen af nervecellerne i hjernen. Derved afbrydes de signaler, som hjernecellerne sender til hinanden ved hjælp af "neurotransmittere", dvs. kemiske stoffer, som nervecellerne bruger til at kommunikere indbyrdes. Aripiprazol menes at virke hovedsagelig som "partiel agonist" for receptorerne for neurotransmitterne dopamin og 5-hydroxytryptamin (også kaldet serotonin). Det betyder, at aripiprazol virker som dopamin og 5-hydroxytryptamin, idet det aktiverer disse receptorer, dog i mindre grad end neurotransmitterne. Da dopamin og 5-hydroxytryptamin er involveret ved svær depression, forventes Abilify at være med til at normalisere hjerneaktiviteten, når det anvendes som supplement til antidepressiva, så symptomerne på større depressive episoder reduceres.



Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden i forbindelse med ansøgningen til CHMP?

Til støtte for sin ansøgning fremlagde virksomheden resultaterne af tre korttids- og en langtidsundersøgelse.

Korttidsundersøgelserne omfattede patienter med større depressive episoder, der ikke havde responderet på højst tre tidligere antidepressive behandlinger. I starten af undersøgelsen gennemgik patienterne et 8-ugers forløb med et antidepressivt middel (escitalopram, sertralin, venlafaxin, fluoxetin eller paroxetin). Alle patienter fik et antidepressivt middel, som de ikke tidligere havde taget for den aktuelle depressive episode. De 1 090 patienter, som ikke responderede på dette antidepressive middel, supplerede det herefter med enten Abilify eller placebo (en virkningsløs behandling). Det primære effektmål var en forandring i symptomerne i løbet af de seks uger med kombinationsbehandling. Korttidsundersøgelserne var "dobbeltblindede", hvilket betyder, at hverken patienterne eller investigatorerne vidste, hvilke patienter der fik Abilify, og hvilke patienter der fik placebo.

I langtidsundersøgelsen undersøgte man fastholdelsen af Abilifys virkning, når det anvendes som supplement til et antidepressivt middel. Undersøgelsen varede i op til et år og omfattede 1 076 patienter, hvoraf nogle havde gennemført en af de tre korttidsundersøgelser. Abilify blev ikke sammenlignet med nogen andre behandlinger i denne undersøgelse, og patienterne vidste, hvilke lægemidler de tog.

Hvor langt var vurderingen af ansøgningen nået, da den blev trukket tilbage?

Ansøgningsproceduren var ved dag 90, da virksomheden trak sin ansøgning tilbage. Det betyder, at CHMP havde vurderet den dokumentation, som virksomheden oprindeligt havde fremlagt, og udarbejdet en liste med spørgsmål. Efter at CHMP havde vurderet virksomhedens besvarelse af spørgsmålene på listen, var der fortsat visse uafklarede spørgsmål.

Hvad anbefalede CHMP på daværende tidspunkt?

På baggrund af gennemgangen af dataene og virksomhedens besvarelse af CHMP's liste med spørgsmål havde CHMP på tidspunktet for tilbagetrækningen af ansøgningen visse betænkeligheder og var af den foreløbige opfattelse, at Abilify ikke kunne have været godkendt til behandling af større depressive episoder.

CHMP havde betænkeligheder med hensyn til de patienter, der deltog i undersøgelserne, eftersom det ikke fremgik klart, om de alle led af resistent depression, der defineres som manglende respons på mindst to tidligere antidepressiva. CHMP havde ligeledes betænkeligheder med hensyn til, at der ikke var nogen langtidsinformation fra "dobbeltblindede" undersøgelser, hvor man undersøgte fastholdelsen af Abilifys virkning og dets evne til at forebygge tilbagevendende depression. På tilbagetrækningstidspunktet var CHMP således af den opfattelse, at fordelene ved Abilify til behandling af større depressive episoder ikke opvejer risiciene.

Hvilke begrundelser gav virksomheden for tilbagetrækningen af ansøgningen?

Brevet fra virksomheden, hvori EMEA underrettes om tilbagetrækningen af ansøgningen, kan ses [her](#).

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

Virksomheden har informeret CHMP om, at tilbagetrækningen ingen konsekvenser får for patienter, som nu deltager i kliniske undersøgelser med Abilify eller i programmer for anvendelse af Abilify med særlig udleveringstilladelse. Hvis du deltager i en klinisk undersøgelse eller i et program for anvendelse med særlig udleveringstilladelse og har behov for yderligere oplysninger om din behandling, bedes du kontakte den læge, der giver dig behandlingen.

Hvad sker der med Abilify til behandling af skizofreni og til behandling og forebyggelse af maniske episoder ved bipolar lidelse type 1?

Det får ingen konsekvenser at anvende Abilify til de godkendte indikationer, for hvilke benefit/risk-forholdet forbliver uændret.

Den fuldstændige EPAR for Abilify findes [her](#).