



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 dicembre 2009
EMA/68783/2010
EMA/H/C/471

Domande e risposte sul ritiro della domanda di modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Abilify (aripiprazolo)

Il 17 novembre 2009 la Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. ha notificato ufficialmente al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) l'intenzione di ritirare la propria domanda di autorizzazione di una nuova indicazione per Abilify, ovvero il trattamento degli episodi depressivi maggiori resistenti.

Che cos'è Abilify?

Abilify è un medicinale che contiene il principio attivo aripiprazolo ed è disponibile in compresse, compresse orodispersibili (cioè da sciogliersi in bocca), soluzione orale e soluzione iniettabile.

Abilify è autorizzato dal giugno 2004 ed è già usato per trattare la schizofrenia nonché per trattare e prevenire gli episodi maniacali (stati di particolare euforia) nei pazienti con disturbo bipolare di tipo I.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Abilify?

Abilify avrebbe dovuto anche essere usato, in aggiunta agli antidepressivi, nel trattamento degli episodi depressivi maggiori nei pazienti senza risposta adeguata ad un precedente trattamento con antidepressivi. Per episodi depressivi maggiori si intendono fasi di umore depresso o di apatia rispetto alle normali attività quotidiane che durano almeno due settimane nei pazienti con depressione maggiore.

Come avrebbe dovuto agire Abilify?

Il principio attivo di Abilify è l'aripiprazolo, un farmaco antipsicotico il cui esatto meccanismo d'azione non è noto. Esso tuttavia si lega a vari recettori diversi presenti sulla superficie delle cellule nervose del cervello interrompendo così la trasmissione dei segnali tra le cellule del cervello operata dai "neurotrasmettitori", ovvero sostanze chimiche che consentono alle cellule nervose di comunicare fra loro. Si ritiene che l'aripiprazolo agisca principalmente come "agonista parziale" per i recettori dei neurotrasmettitori dopamina e 5-idrossitriptamina (nota anche come "serotonina"). Ciò significa che l'aripiprazolo agisce come la dopamina e la 5-idrossitriptamina attivando tali recettori, anche se in modo meno energetico rispetto ai neurotrasmettitori. Siccome la dopamina e la 5-idrossitriptamina sono coinvolte nella depressione maggiore, si prevede che Abilify, aggiunto ad antidepressivi, contribuisca a normalizzare l'attività cerebrale riducendo quindi i sintomi degli episodi depressivi maggiori.



Qual è la documentazione presentata dalla ditta al CHMP a sostegno della domanda?

A sostegno della propria domanda la ditta ha presentato i risultati di tre studi di breve termine e di uno studio di lungo termine.

Gli studi di breve termine hanno interessato pazienti con episodi depressivi maggiori che non avevano risposto ad un massimo di tre trattamenti precedenti con antidepressivi. All'inizio dello studio i pazienti sono stati sottoposti a un regime di otto settimane con antidepressivi (escitalopram, sertralina, venlafaxina, fluoxetina o paroxetina). A ciascun paziente è stato somministrato un antidepressivo precedentemente non assunto per l'episodio depressivo in corso. Ai 1 090 pazienti che non rispondevano a questo antidepressivo è stato quindi aggiunto Abilify o un placebo (trattamento fittizio). Il parametro principale di efficacia era costituito dalla variazione dei sintomi nel corso delle sei settimane di doppio trattamento. Gli studi di breve termine sono stati condotti in doppio cieco, ovvero né il paziente né i ricercatori sapevano chi riceveva Abilify e chi il placebo.

Lo studio di lungo termine ha esaminato il mantenimento degli effetti di Abilify quando aggiunto ad un antidepressivo. Lo studio è durato fino ad un anno e ha interessato 1 076 pazienti, alcuni dei quali avevano partecipato fino alla fine ad uno dei tre studi di breve termine. In questo studio Abilify non è stato confrontato con altri trattamenti e i pazienti sapevano quali farmaci stavano assumendo.

A che punto della valutazione si trovava la domanda quando è stata ritirata?

La domanda è stata ritirata il 90° giorno della procedura. A questo punto il CHMP aveva valutato la documentazione fornita dalla ditta e aveva compilato degli elenchi di domande. Dopo la valutazione delle risposte della ditta da parte del CHMP, alcuni problemi erano rimasti irrisolti.

Qual era la raccomandazione del CHMP a quel punto?

In base all'esame dei dati e delle risposte fornite dalla ditta agli elenchi di domande poste dal CHMP, al momento del ritiro della domanda il CHMP aveva alcuni dubbi ed era provvisoriamente del parere che Abilify non potesse essere approvato per il trattamento degli episodi depressivi maggiori resistenti.

Il CHMP esprimeva dei timori circa i pazienti inseriti negli studi, non essendo chiaro se tutti erano affetti da depressione resistente, definita come la mancata risposta ad almeno due antidepressivi precedentemente somministrati. Il comitato era inoltre preoccupato per il fatto che non fossero disponibili dati di lungo periodo degli studi in doppio cieco sul mantenimento degli effetti di Abilify e sulla sua capacità di prevenire la ricomparsa della depressione. Pertanto, al momento del ritiro, il CHMP era del parere che i benefici di Abilify per il trattamento degli episodi depressivi maggiori non fossero superiori ai suoi rischi.

Quali sono i motivi invocati dalla ditta per il ritiro della domanda?

La lettera con cui la ditta comunica al CHMP il ritiro della domanda si trova [qui](#).

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

La ditta ha informato il CHMP che non vi sono conseguenze per i pazienti attualmente inclusi in studi clinici o programmi di uso compassionevole per Abilify. Le persone inserite in uno studio clinico o in un programma di uso compassionevole che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul loro trattamento sono pregate di consultare il proprio medico curante.

Che cosa succede nel caso di Abilify usato nel trattamento della schizofrenia e nel trattamento e nella prevenzione degli episodi maniacali nel disturbo bipolare di tipo I?

Non vi è alcuna conseguenza per l'uso di Abilify nelle indicazioni approvate, rimanendo per queste invariato il rapporto rischi/benefici.

La relazione pubblica di valutazione europea (EPAR) completa di Abilify è disponibile [qui](#).