



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2009. gada 17. decembris
EMA/68785/2010
EMA/H/C/471

Jautājumi un atbildes par reģistrācijas apliecības izmaiņu pieteikuma atsaukšanu attiecībā uz zālēm *Abilify* (aripiprazols)

Uzņēmums *Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.* 2009. gada 17. novembrī oficiāli informēja Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (*CHMP*) par savu lēmumu atsaukt *Abilify* reģistrācijas apliecības pieteikumu jaunai indikācijai rezistentu smagu depresijas epizožu ārstēšanā.

Kas ir *Abilify*?

Abilify ir zāles, kas satur aktīvo vielu aripiprazolu. Tās ir pieejamas kā tabletes, mutē disperģējamas tabletes (mutē šķīstošas tabletes), šķīdums iekšķīgai lietošanai un šķīdums injekcijām.

Abilify ir reģistrētas kopš 2004. gada jūnija. Tās jau lieto šizofrēnijas ārstēšanai un mānijas epizožu (izteikti pacilāta garastāvokļa) ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar I tipa bipolāriem traucējumiem.

Kādam nolūkam bija paredzēts lietot *Abilify*?

Abilify bija paredzēts lietot papildus antidepresantiem, lai ārstētu smagas depresijas epizodes pacientiem, kuriem nav bijusi atbilstoša reakcija pret iepriekš veikto ārstēšanu ar antidepresantiem. Smagas depresijas epizodes ir nomākta garastāvokļa periodi vai intereses zudums par ikdienas aktivitātēm, kas ilgst vismaz divas nedēļas pacientiem ar smagu depresiju.

Kāda ir paredzamā *Abilify* iedarbība?

Abilify aktīvā viela aripiprazols ir antipsihotisks līdzeklis. Tā precīzs darbības mehānisms nav zināms, bet tas piesaistās dažādiem receptoriem uz nervu šūnas virsmas galvas smadzenēs. Tas pārtrauc signālu pārraidi starp galvas smadzeņu šūnām ar „neurotransmieriem” – ķīmiskām vielām, kas ļauj nervu šūnām sazināties savā starpā. Uzskata, ka aripiprazols darbojas galvenokārt kā neurotransmiteru dopamīna un 5-hidroksitriptamīna (saukta arī par serotonīnu) receptoru „daļējs agonists”. Tas nozīmē, ka aripiprazols darbojas kā dopamīns un 5-hidroksitriptamīns, aktivizējot šos receptorus, bet vājāk nekā neurotransmiteri. Tā kā dopamīns un 5-hidroksitriptamīns ir iesaistīti smagas depresijas norisē, bija paredzēts, ka, pievienojot antidepresantiem, *Abilify* palīdzēs normalizēt galvas smadzeņu darbību, mazinot smagu depresijas epizožu simptomus.



Kādus dokumentus uzņēmums iesniedza CHMP, lai pamatotu pieteikumu?

Uzņēmums iesniedza trīs īstermiņa un viena ilgtermiņa pētījuma rezultātus, lai atbalstītu šo pieteikumu.

Īstermiņa pētījumos piedalījās pacienti ar smagām depresijas epizodēm, kas nebija reaģējuši uz iepriekšēju ārstēšanu ar trim antidepresantiem. Pētījuma sākumā pacienti astoņas nedēļas lietoja antidepresantu (escitalopramu, sertralīnu, venlafaksīnu, fluoksetīnu vai paroksetīnu). Katrs pacients saņēma pašreizējās depresijas epizodes ārstēšanai iepriekš nelietotu antidepresantu. 1090 pacientiem, kuriem nebija atbildreakcijas pret šo antidepresantu, pēc tam pievienoja *Abilify* vai placebo (neīstu ārstēšanas līdzekli). Galvenais efektivitātes rādītājs bija simptomu pārmaiņas sešu nedēļu ilgās divkārtējās ārstēšanas laikā. Īstermiņa pētījumi bija „dubultakli”, kas nozīmē, ka ne pacienti, ne pētnieki nezināja, kuri pacienti saņēma *Abilify* un kuri placebo.

Ilgtermiņa pētījumā vērtēja *Abilify* iedarbības noturīgumu, to pievienojot antidepresantam. Pētījums ilga līdz vienam gadam ilgi un tajā piedalījās 1076 pacienti, no kuriem daži bija pabeiguši vienu no trim īstermiņa pētījumiem. *Abilify* šajā pētījumā nesalīdzināja ar citiem ārstēšanas līdzekļiem, un pacienti zināja, kādas zāles viņi lieto.

Kurā pieteikuma vērtēšanas posmā pieteikumu atsauca?

Uzņēmums pieteikumu atsauca pēc „90. dienas”. Tas nozīmē, ka CHMP bija novērtējusi uzņēmuma iesniegto dokumentāciju un sagatavojusi jautājumu sarakstu. Izvērtējusi uzņēmuma sniegtās atbildes uz sarakstā iekļautajiem jautājumiem, CHMP konstatēja, ka dažas problēmas vēl nav atrisinātas.

Kāds bija CHMP ieteikums tajā laikā?

Pamatojoties uz izskatītajiem datiem un uzņēmuma atbildēm uz CHMP jautājumiem, atsaukšanas brīdī CHMP bija daži iebildumi, un CHMP tobrīd atzina, ka *Abilify* nevarēja apstiprināt rezistentu smagu depresijas epizožu ārstēšanai.

CHMP izteica bažas par pētījumos iekļautajiem pacientiem, jo nebija skaidrs, vai viņiem visiem bija rezidenta depresija, kas definēta kā nereaģēšana uz vismaz diviem iepriekš lietotiem antidepresantiem. Tāpat komiteja izteica bažas, ka nav pieejama ilgtermiņa informācija no „dubultakliem” pētījumiem, kuros vērtēta *Abilify* iedarbības noturīgumu un to spēju novērst depresijas atkārtošanos. Tādēļ atsaukšanas brīdī CHMP uzskatīja, ka *Abilify* sniegtais ieguvums, lietojot tās smagu depresijas epizožu ārstēšanā, neaizņemas šo zāļu radīto risku.

Kā uzņēmums pamatoja pieteikuma atsaukšanu?

Uzņēmuma vēstule, kurā tas informēja CHMP par pieteikuma atsaukšanu, ir atrodama [šeit](#).

Kādas sekas atsaukums izraisīs pacientiem, kas piedalās *Abilify* klīniskajos pētījumos vai līdzjūtīgas lietošanas programmās?

Uzņēmums paziņoja CHMP, ka atsaukums pacientiem, kas piedalās *Abilify* klīniskajās izpētēs vai līdzjūtīgas lietošanas programmās, neradīs nekādas sekas. Ja Jūs pašreiz piedalāties klīniskajā

pētījumā vai līdzjūtīgas lietošanas programmā un vēlaties saņemt plašāku informāciju par terapiju, jautāriet ārstam, kas Jums to nodrošina.

Kas notiek ar *Abilify*, ārstējot šizofrēniju un lietojot to mānijas epizožu ārstēšanā un profilaksē I tipa bipolāru traucējumu gadījumā?

Abilify var bez bažām lietot apstiprinātajām indikācijām, jo riska un ieguvuma attiecība paliek nemainīga.

Pilns *Abilify* Eiropas Publiskā novērtējuma ziņojuma teksts ir atrodams [šeit](#).