



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 december 2009
EMA/68787/2010
EMA/H/C/471

Vragen en antwoorden inzake intrekking van de aanvraag tot wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van Abilify (aripiprazol)

Op 17 november 2009 heeft de firma Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing haar aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van Abilify in te trekken. Abilify was bedoeld voor de behandeling van resistente ernstige depressieve episodes.

Wat is Abilify?

Abilify is een geneesmiddel dat de werkzame stof aripiprazol bevat. Het is verkrijgbaar in de vorm van tabletten, in de mond oplosbare tabletten, een drinkbare oplossing en een oplossing voor injectie.

In juni 2004 is een vergunning verleend voor het in de handel brengen van Abilify. Het middel wordt reeds gebruikt voor de behandeling van schizofrenie en voor de behandeling en voorkoming van manische episodes (periodes van te opgewekte stemming en overmoed) bij patiënten met een bipolaire I-stoornis.

Voor welke behandeling was Abilify bedoeld?

Abilify was ook bedoeld om, als aanvulling op antidepressiva, te worden gebruikt voor de behandeling van ernstige depressieve episodes bij patiënten bij wie behandeling met antidepressiva in het verleden niet goed aansloeg. Ernstige depressieve episodes zijn periodes van neerslachtigheid of verlies van interesse in dagelijkse activiteiten met een duur van ten minste twee weken die zich voordoen bij patiënten die lijden aan ernstige depressie.

Hoe werd verwacht dat Abilify zou werken?

De werkzame stof in Abilify, aripiprazol, is een antipsychotisch geneesmiddel. De exacte werking ervan is onbekend, maar de stof hecht zich aan verschillende receptoren aan het oppervlak van zenuwcellen in de hersenen. Dit verstoort de overdracht van signalen tussen hersencellen die tot stand komt via 'neurotransmitters', chemische stoffen met behulp waarvan zenuwcellen met elkaar kunnen communiceren. Vermoedelijk werkt aripiprazol vooral als 'partiële agonist' voor de receptoren voor de neurotransmitters dopamine en 5-hydroxytryptamine (ook serotonine genoemd). Dit betekent dat aripiprazol werkt zoals dopamine en 5-hydroxytryptamine door de receptoren te activeren, maar in



mindere mate dan de neurotransmitters. Omdat dopamine en 5-hydroxytryptamine een rol spelen bij ernstige depressie, is de verwachting dat Abilify helpt de activiteit van de hersenen te normaliseren en de symptomen van ernstige depressieve episodes te verminderen wanneer het middel wordt toegevoegd aan de behandeling met antidepressiva.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag bij het CHMP?

De firma heeft de resultaten van drie kortlopende onderzoeken en één langlopend onderzoek ingediend als ondersteuning van de aanvraag.

Bij de kortlopende onderzoeken waren patiënten met ernstige depressieve episodes betrokken bij wie één tot drie eerdere behandelingen met antidepressiva niet aansloegen. Bij aanvang van het onderzoek kregen de patiënten gedurende acht weken een antidepressivum toegediend (escitalopram, sertraline, venlafaxine, fluoxetine of paroxetine). Iedere patiënt kreeg een antidepressivum toegediend dat hij of zij niet eerder had gebruikt voor de depressieve episode van dat moment. Vervolgens kregen de 1 090 patiënten bij wie dit antidepressivum niet aansloeg, Abilify of een placebo (schijnbehandeling) toegediend. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was de verandering in de symptomen die in de loop van de zes weken durende duale behandeling optrad. De kortlopende onderzoeken waren 'dubbelblind', wat wil zeggen dat de patiënten en de onderzoekers niet wisten welke patiënten Abilify kregen toegediend en welke de placebo.

Bij het langlopende onderzoek werd gekeken naar het behoud van de werkzaamheid van Abilify wanneer het middel wordt toegevoegd aan een behandeling met een antidepressivum. Het onderzoek duurde maximaal één jaar en werd gehouden onder 1 076 patiënten, waarvan sommigen een van de drie kortlopende onderzoeken hadden doorlopen. Abilify werd in dit onderzoek niet met andere behandelingen vergeleken en de patiënten wisten welke geneesmiddelen ze gebruikten.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De beoordeling werd ingetrokken na dag 90. Dit betekent dat het CHMP de door de firma verstrekte documentatie had beoordeeld en vragenlijsten had opgesteld. Nadat het CHMP de antwoorden van de firma op de vragen had bestudeerd, waren er toch nog enkele onduidelijkheden.

Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?

Op basis van de bestudering van de informatie en het antwoord van de firma op de vragenlijst van het CHMP, had het Comité op het ogenblik van de intrekking enkele bedenkingen en was het de voorlopige mening toegedaan dat Abilify voor de behandeling van resistente ernstige depressieve episodes niet kon worden goedgekeurd.

Het CHMP had bedenkingen over het feit dat niet duidelijk was of alle patiënten die bij de onderzoeken betrokken waren, aan resistente depressie leden (dit wil zeggen dat ten minste twee eerdere behandelingen met antidepressiva niet bij de patiënten aansloegen). Het CHMP had ook bedenkingen omdat er geen langetermijninformatie beschikbaar was op basis van 'dubbelblinde' onderzoeken waarbij wordt gekeken naar het behoud van de werkzaamheid van Abilify en het vermogen van het middel om terugkeer van de depressie te voorkomen. Daarom was het CHMP op het ogenblik van de intrekking van mening dat de voordelen van Abilify bij de behandeling van ernstige depressieve episodes niet opwogen tegen de risico's.

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

De brief waarin de firma het CHMP 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 Abilify 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 Abilify of dit geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend. Indien u deelneemt aan een klinische proef of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgt en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts.

Wat gebeurt met Abilify voor de behandeling van schizofrenie en voor de behandeling en voorkoming van manische episodes bij een bipolaire I-stoornis?

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

Klik [hier](#) voor het volledige Europees openbaar beoordelingsrapport voor Abilify.