



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 de Dezembro de 2009
EMA/68789/2010
EMA/H/C/471

Perguntas e respostas relativas à retirada do pedido de alteração dos termos da autorização de introdução no mercado para Abilify (aripirazol)

Em 17 de Novembro de 2009, a Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. notificou oficialmente o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da sua decisão de retirar o pedido relativo a uma nova indicação para o medicamento Abilify, no tratamento de episódios resistentes de depressão major.

O que é o Abilify?

O Abilify é um medicamento que contém a substância activa aripirazol. Está disponível sob a forma de comprimidos, comprimidos orodispersíveis (comprimidos que se dissolvem na boca), uma solução oral e uma solução injectável.

O Abilify foi autorizado em Junho de 2004. Este medicamento já é utilizado para o tratamento da esquizofrenia e para o tratamento e prevenção de episódios maníacos (períodos de euforia extrema) nos doentes com perturbação bipolar de tipo I.

Qual a utilização prevista para o Abilify?

Estava também previsto que o Abilify fosse utilizado, além dos antidepressivos, para o tratamento de episódios de depressão major nos doentes sem uma resposta adequada ao tratamento antidepressivo prévio. Os episódios de depressão major são períodos de humor deprimido ou de perda de interesse pelas actividades do dia-a-dia e que duram pelo menos duas semanas nos doentes que sofrem de depressão major.

Como deveria funcionar o Abilify?

A substância activa do Abilify, o aripirazol, é um medicamento antipsicótico. Ainda que se desconheça o seu mecanismo de acção exacto, esta substância liga-se a vários receptores diferentes na superfície das células nervosas no cérebro. Esta ligação interrompe a transmissão de sinais entre as células cerebrais feita pelos "neurotransmissores" (substâncias químicas que permitem às células nervosas comunicar umas com as outras). Pensa-se que o aripirazol funciona principalmente ao ser um "agonista parcial" para os receptores dos neurotransmissores dopamina e 5-hidroxitriptamina (também denominada serotonina). Isto significa que o aripirazol actua como a dopamina e a 5-hidroxitriptamina ao activar estes receptores, mas com menos intensidade que os



neurotransmissores. Na medida em que a dopamina e a 5-hidroxitriptamina estão envolvidas na depressão major, espera-se que o Abilify ajude a normalizar a actividade do cérebro quando é adicionado aos antidepressivos, reduzindo os sintomas dos episódios de depressão major.

Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido ao CHMP?

A empresa apresentou os resultados de três estudos a curto prazo e de um estudo a longo prazo para fundamentar o seu pedido.

Os estudos a curto prazo envolveram doentes com episódios de depressão major que não tinham apresentado resposta em até três tratamentos antidepressivos prévios. No início do estudo, os doentes foram colocados num regime de oito semanas de um antidepressivo (escitalopram, sertralina, venlafaxina, fluoxetina ou paroxetina). Cada doente recebeu um antidepressivo que não tomara previamente para o episódio depressivo em curso. Nos 1090 doentes que não responderam a este antidepressivo adicionou-se, então, o Abilify ou um placebo (um tratamento simulado). O principal parâmetro de eficácia foi a alteração dos sintomas ao longo das seis semanas do tratamento duplo. Os estudos a curto prazo foram realizados em “dupla ocultação”, o que significa que nem os doentes, nem os investigadores sabiam quem estava a receber Abilify e quem estava a receber um placebo.

O estudo a longo prazo analisou a manutenção dos efeitos do Abilify quando adicionado a um antidepressivo. O estudo teve uma duração máxima de um ano e envolveu 1076 doentes, alguns dos quais tinham concluído um dos três estudos a curto prazo. Neste estudo, o Abilify não foi comparado com quaisquer outros tratamentos e os doentes sabiam os medicamentos que estavam a tomar.

Qual o estado de adiantamento do processo de avaliação do pedido quando este foi retirado?

O processo de avaliação do pedido tinha passado o dia 90 quando a empresa o retirou. O CHMP tinha avaliado a documentação fornecida pela empresa e formulara listas de perguntas. Após a avaliação, pelo CHMP, das respostas apresentadas pela empresa às listas de perguntas, subsistiam algumas questões.

Qual era a recomendação do CHMP no momento da retirada?

Com base na análise dos dados e das respostas da empresa às listas de perguntas do CHMP, no momento da retirada, o CHMP tinha algumas preocupações, sendo de parecer que o Abilify para o tratamento de episódios resistentes de depressão major não podia ser aprovado.

O CHMP manifestou preocupação com os doentes incluídos nos estudos, dado que não era claro se todos eles sofriam de depressão resistente, definida como ausência de resposta a pelo menos dois antidepressivos prévios. O Comité manifestou igualmente preocupação por não existirem informações a longo prazo decorrentes dos estudos em “dupla ocultação” que analisaram a manutenção dos efeitos do Abilify e a sua capacidade para prevenir a recorrência da depressão. Por conseguinte, no momento da retirada, o CHMP considerou que os benefícios do Abilify no tratamento de episódios de depressão major não eram superiores aos riscos envolvidos.

Quais as razões invocadas pela empresa para retirar o pedido?

A carta da empresa a notificar a EMEA da retirada do pedido de autorização está disponível [aqui](#).

Quais as consequências da retirada do pedido para os doentes incluídos em ensaios clínicos ou programas de uso compassivo em curso com o Abilify?

A empresa informou o CHMP de que não existem consequências para os doentes actualmente incluídos em ensaios clínicos ou programas de uso compassivo em curso com o Abilify. Se estiver incluído num ensaio clínico ou num programa de uso compassivo e necessitar de informação adicional sobre o tratamento, contacte o médico que lho prescreve.

O que se passa relativamente ao Abilify para o tratamento da esquizofrenia e para o tratamento e prevenção dos episódios maníacos na perturbação bipolar de tipo I?

Não existem consequências para o uso do Abilify nas indicações autorizadas, para as quais o perfil benefício-risco se mantém inalterado.

O EPAR completo sobre o Abilify pode ser consultado [aqui](#).