



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 december 2009
EMA/809491/2009
EMA/H/C/471

Frågor och svar om återkallandet av ansökan om ändring av godkännandet för försäljning för Abilify (aripiprazol)

Den 17 november 2009 anmälde Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. officiellt till Kommittén för humanläkemedel (CHMP) att man önskar dra tillbaka sin ansökan om en ny indikation för Abilify för behandling av svåra behandlingsresistenta depressiva episoder.

Vad är Abilify?

Abilify är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen aripiprazol. Det finns som tablett, munsönderfallande tablett (tablett som löses upp i munnen), oral lösning och injektionsvätska, lösning.

Abilify har varit godkänt för försäljning sedan juni 2004. Läkemedlet används redan för att behandla schizofreni samt för att behandla och förebygga maniska episoder (perioder av extrem upprymdhet) hos patienter med bipolär I-sjukdom.

Vad skulle Abilify användas för?

Abilify var också tänkt att användas i kombination med antidepressiva läkemedel för att behandla svåra depressiva episoder hos patienter som inte svarat tillräckligt på tidigare behandlingar med antidepressiva läkemedel. Svåra depressiva episoder är perioder av nedstämdhet eller ointresse för vardagliga aktiviteter som pågår i minst två veckor hos patienter med svår depression.

Hur är det tänkt att Abilify ska verka?

Den aktiva substansen i Abilify, aripiprazol, är ett antipsykotiskt läkemedel. Dess exakta verkningsmekanism är okänd, men den fäster vid flera olika receptorer på ytan av nervceller i hjärnan. Detta stör de signaler som överförs mellan hjärncellerna av signalsubstanser, kemiska ämnen som gör det möjligt för nervcellerna att kommunicera med varandra. Aripiprazol anses huvudsakligen verka som "partiell agonist" för receptorer för signalsubstanserna dopamin och 5-hydroxitryptamin (serotonin). Detta innebär att aripiprazol verkar som dopamin och 5-hydroxitryptamin genom att aktivera receptorerna, men dess verkan är svagare. Eftersom dopamin och 5-hydroxitryptamin medverkar vid svår depression förväntas Abilify bidra till att normalisera hjärnans aktivitet när det används i kombination med antidepressiva läkemedel, vilket minskar symtomen vid svåra depressiva episoder.



Vilken dokumentation har företaget lämnat till CHMP som stöd för sin ansökan?

Företaget lade fram resultaten från tre korttidsstudier och en långtidsstudie som stöd för sin ansökan.

Korttidsstudierna omfattande patienter med svåra depressiva episoder som inte hade svarat på upp till tre tidigare behandlingar med antidepressiva läkemedel. När studien inleddes fick patienterna påbörja en åtta veckor lång behandling med ett antidepressivt läkemedel (escitalopram, sertralin, venlafaxin, fluoxetin eller paroxetin). Varje patient fick ett antidepressivt läkemedel som de inte tidigare hade behandlats med för den aktuella depressiva episoden. De 1 090 patienter som inte svarade på detta antidepressiva läkemedel fick sedan antingen Abilify eller placebo (overksam behandling) som tillägg. Det viktigaste effektmåttet var förändringen av symtomen under de sex veckor som dubbelbehandlingen pågick. Korttidsstudierna var dubbelblinda, vilket innebär att varken patienter eller läkare visste vilka patienter som fick Abilify och vilka som fick placebo.

Under långtidsstudien undersöktes hur länge effekten av Abilify varade när det användes i kombination med ett antidepressivt läkemedel. Studien pågick i upp till ett år och omfattade 1 076 patienter, varav vissa hade deltagit i någon av de tre korttidsstudierna. I denna studie jämfördes inte Abilify med någon annan behandling och patienterna visste vilka läkemedel de fick.

Hur långt hade utvärderingen kommit när ansökan drogs tillbaka?

Ansökan var på dag 90 när företaget drog tillbaka den. Detta innebär att CHMP hade utvärderat den dokumentation som företaget hade lämnat och sammanställt en frågelista. Vissa frågetecken kvarstod när CHMP hade bedömt företagets svar på frågorna i listan.

Vad rekommenderade CHMP vid den tidpunkten?

Efter genomgången av de inlämnade uppgifterna och företagets svar på CHMP:s frågelista hyste CHMP vid tidpunkten för återkallandet vissa betänkligheter och ansåg preliminärt att Abilify inte hade kunnat godkännas för behandling av svåra behandlingsresistenta depressiva episoder.

CHMP hyste betänkligheter gällande de patienter som ingick i studierna eftersom det inte framgick om samtliga hade behandlingsresistent depression, vilket definieras som tidigare misslyckade behandlingar med minst två olika antidepressiva läkemedel. Kommittén uttryckte också oro över att det inte fanns någon långsiktig information från dubbelblinda studier om varaktigheten hos effekten av Abilify och läkemedlets förmåga att hindra depressionen från att återkomma. Vid tidpunkten för återkallandet ansåg CHMP därför att fördelarna med Abilify inte var större än riskerna vid behandling av svåra depressiva episoder.

Vilka skäl angav företaget till att dra tillbaka sin ansökan?

Företagets skrivelse till EMEA om sin önskan att dra tillbaka sin ansökan finns [här](#).

Vilka följder får återkallandet för patienter som deltar i kliniska prövningar/humanitära program (s.k. compassionate use programmes) med Abilify?

Företaget har informerat CHMP om att beslutet inte får några följder för patienter som för närvarande deltar i kliniska prövningar eller humanitära program med Abilify. Om du deltar i en klinisk prövning eller ett humanitärt program och behöver mer information om behandlingen ska du kontakta den läkare som ger dig läkemedlet.

Vad händer med Abilify för behandling av schizofreni samt behandling och förebyggande av maniska episoder vid bipolär I-sjukdom?

Ingenting händer med användningen av Abilify för de indikationer för vilka läkemedlet redan är godkänt och för vilka förhållandet mellan risk och nytta är oförändrat.

Det offentliga europeiska utredningsprotokollet (EPAR) finns i sin helhet [här](#).