



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 décembre 2013
EMA/780804/2013
EMA/H/C/000169/WS/355
EMA/H/C/000255/WS/355

Questions et réponses

Retrait de la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché pour Exelon et Prometax (rivastigmine)

Le 21 novembre 2013, Novartis Europharm Ltd a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) son souhait de retirer sa demande de modification des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments Exelon et Prometax. La modification concernait une extension d'indication pour permettre l'utilisation du dispositif transdermique de 13,3 mg/24 h dans le traitement des patients atteints de formes sévères de démence de type Alzheimer.

Que sont Exelon et Prometax?

Exelon et Prometax sont des médicaments qui contiennent le principe actif rivastigmine. Ils sont disponibles sous forme de gélules, de solution buvable, et de dispositifs transdermiques (dispositifs qui libèrent le médicament à travers la peau) de différents dosages.

Exelon et Prometax sont autorisés dans l'Union européenne depuis mai 1998. Toutes les formes de ces médicaments peuvent être utilisées pour le traitement de patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la démence de type Alzheimer, un trouble cérébral progressif qui affecte graduellement la mémoire, les capacités intellectuelles et le comportement.

Les gélules et la solution buvable peuvent également être utilisées pour le traitement des formes légères à modérément sévères de démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Dans quel cas Exelon et Prometax devaient-ils être utilisés?

Les dispositifs transdermiques d'Exelon et de Prometax de 13,3 mg/24 h devaient également être utilisés dans le traitement des patients atteints de formes sévères de démence de type Alzheimer.



Comment Exelon et Prometax doivent-ils agir?

Les dispositifs transdermiques d'Exelon et de Prometax doivent agir chez les patients atteints de formes sévères de démence de type Alzheimer de la même manière qu'ils agissent chez les patients atteints de formes légères à modérées de démence de type Alzheimer.

Chez les patients atteints d'une démence de type Alzheimer, certaines cellules nerveuses meurent dans le cerveau, ce qui entraîne une baisse des taux du neurotransmetteur acétylcholine (une substance qui permet aux cellules nerveuses de communiquer entre elles). Le principe actif contenu dans Exelon et dans Prometax, la rivastigmine, bloque les enzymes qui dégradent l'acétylcholine: l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase. Grâce au blocage de ces enzymes, la rivastigmine permet d'augmenter les taux d'acétylcholine dans le cerveau et de réduire ainsi les symptômes de la démence de type Alzheimer.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

La société a présenté les résultats d'une étude principale menée sur 24 semaines incluant 716 patients atteints de formes modérément sévères à sévères de démence de type Alzheimer, destinée à comparer le dispositif transdermique de 13,3 mg/24 h à un dispositif transdermique d'une dose inférieure non efficace, à savoir 4,6 mg/24 h. Le médicament a été comparé à un dispositif d'une dose inférieure plutôt qu'à un placebo (un traitement fictif) dans cette étude en raison de l'expérience antérieure de la société qui a montré que les patients sous placebo n'allaient pas au bout de leur traitement. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient l'évolution des symptômes dans deux domaines principaux: cognitif (l'aptitude à penser, à apprendre, à mémoriser) et global (une combinaison de plusieurs domaines, notamment le fonctionnement général, les symptômes cognitifs, le comportement et la capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne).

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

Au moment du retrait de la demande, le CHMP avait déjà évalué la documentation présentée par la société et établi des listes de questions. Après l'évaluation par le CHMP des réponses apportées par la société aux questions, certains sujets demeuraient en suspens.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et de la réponse de la société aux listes de questions du CHMP, au moment du retrait, le CHMP avait quelques réserves et estimait à ce stade que le dispositif transdermique de 13,3 mg/24 h n'aurait pas pu être approuvé dans le traitement des patients atteints de formes sévères de démence de type Alzheimer. Bien que le dispositif transdermique de 13,3 mg/24 h ait eu un effet plus important sur les symptômes que le dispositif d'une dose inférieure non efficace, le CHMP n'était pas convaincu que cet effet se traduirait par un bénéfice cliniquement important, en particulier pour les patients qui sont atteints par la forme la plus sévère de démence de type Alzheimer. De plus, même si le profil de sécurité du dispositif chez les patients atteints de formes sévères de démence de type Alzheimer était similaire à celui chez les patients atteints de formes légères à modérément sévères de démence de type Alzheimer, le CHMP était préoccupé par le fait que plusieurs effets indésirables (notamment chutes, vomissements et diarrhée, déshydratation, perte d'appétit et affections psychiatriques) semblaient plus fréquents et plus sévères chez les patients atteints de formes sévères de démence de type Alzheimer. Cette situation pourrait avoir des conséquences plus graves chez les patients atteints de formes sévères de la maladie, ce qui est à craindre dans cette population plus vulnérable.

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, l'avis du CHMP était que les bénéfices du dispositif transdermique d'Exelon/Prometax dans le traitement des patients atteints de formes sévères de la démence de type Alzheimer n'étaient pas supérieurs à ses risques.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

Dans sa lettre officielle, la société a déclaré que sa décision de retirer la demande était motivée par l'avis du CHMP selon lequel les données présentées à l'appui de la nouvelle indication ne sont pas suffisantes pour recommander une approbation.

La lettre de retrait de la société notifiant à l'Agence le retrait de la demande est disponible ici.

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant aux essais cliniques?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients actuellement inclus dans des essais cliniques utilisant Exelon ou Prometax.

Si vous participez à un essai clinique et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous a prescrit le traitement.

Qu'en est-il de l'utilisation d'Exelon ou de Prometax dans leurs indications autorisées?

Il n'y a aucune conséquence pour l'utilisation d'Exelon et de Prometax dans leurs indications autorisées.

Le rapport européen public d'évaluation (EPAR) complet relatif à Exelon est disponible sur le site web de l'Agence: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports.

Le rapport européen public d'évaluation (EPAR) complet relatif à Prometax est disponible sur le site web de l'Agence: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports.