



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Domande e risposte

---

# Ritiro della domanda di variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Exelon e Prometax (rivastigmina)

Il 21 novembre 2013 Novartis Europharm Ltd. ha notificato ufficialmente al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) la sua intenzione di ritirare la domanda di variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali Exelon e Prometax. La variazione riguardava un'estensione dell'indicazione, per consentire l'impiego del cerotto transdermico 13,3 mg/24 ore nel trattamento dei pazienti con demenza di Alzheimer grave.

## Che cosa sono Exelon e Prometax?

Exelon e Prometax sono medicinali che contengono il principio attivo rivastigmina. Sono disponibili in forma di capsule, soluzione orale e cerotti transdermici (cerotti che somministrano il medicinale attraverso la cute) in vari dosaggi.

Exelon e Prometax sono autorizzati nell'Unione europea dal maggio 1998. Tutte le formulazioni di questi medicinali possono essere utilizzate per il trattamento di pazienti con demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave, una malattia progressiva del cervello che interessa gradualmente la memoria, le capacità intellettive e il comportamento.

Le capsule e la soluzione orale possono essere utilizzate anche per il trattamento della demenza da lieve a moderatamente grave nei pazienti con malattia di Parkinson.

## Per che cosa avrebbero dovuto essere usati Exelon e Prometax?

I cerotti transdermici 13,3 mg/24 ore di Exelon e Prometax avrebbero dovuto essere usati anche per il trattamento di pazienti con demenza di Alzheimer grave.



## **Come avrebbero dovuto agire Exelon e Prometax?**

Nei pazienti con demenza di Alzheimer grave, i cerotti transdermici di Exelon e Prometax avrebbero dovuto agire nello stesso modo in cui agiscono nei pazienti con demenza di Alzheimer da lieve a moderata.

Nei pazienti con demenza di Alzheimer, alcune cellule nervose nel cervello muoiono, determinando bassi livelli del neurotrasmettitore acetilcolina (una sostanza che permette alle cellule nervose di comunicare tra loro). La rivastigmina, il principio attivo contenuto in Exelon e Prometax, agisce bloccando gli enzimi che decompongono l'acetilcolina: acetilcolinesterasi e butirrilcolinesterasi. Bloccando questi enzimi, la rivastigmina fa aumentare i livelli di acetilcolina nel cervello, contribuendo ad attenuare i sintomi della demenza di Alzheimer.

## **Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?**

La ditta ha presentato i risultati di uno studio principale della durata di 24 settimane, condotto in 716 pazienti con demenza di Alzheimer da moderatamente grave a grave, che ha confrontato il cerotto transdermico 13,3 mg/24 ore con un cerotto transdermico a una dose inferiore non efficace (4,6 mg/24 ore). In questo studio il medicinale è stato confrontato con un cerotto di dose inferiore, anziché con il placebo (un trattamento fittizio), poiché la precedente esperienza della ditta aveva dimostrato che i pazienti che ricevevano il placebo non erano riusciti a completare il trattamento. Le principali misure di efficacia erano la variazione dei sintomi in due aree principali: cognitiva (capacità di pensare, apprendere e ricordare) e globale (una combinazione di diverse aree, tra cui funzione generale, sintomi cognitivi, comportamento e capacità di svolgere le attività quotidiane).

## **A che punto della valutazione si trovava la domanda quando è stata ritirata?**

La domanda è stata ritirata dopo che il CHMP aveva valutato la documentazione fornita dalla ditta e aveva formulato una serie di domande. Dopo la valutazione da parte del CHMP delle risposte della ditta alle domande, alcuni problemi erano rimasti irrisolti.

## **Qual era la raccomandazione del CHMP a quel punto?**

In base all'esame dei dati e alle risposte fornite dalla ditta agli elenchi di domande poste dal CHMP, al momento del ritiro della domanda, il CHMP aveva alcuni dubbi ed era provvisoriamente del parere che il cerotto transdermico 13,3 mg/24 ore non potesse essere autorizzato per il trattamento dei pazienti con demenza di Alzheimer grave. Sebbene il cerotto transdermico 13,3 mg/24 ore avesse prodotto un maggiore effetto sui sintomi rispetto al cerotto a dose inferiore non efficace, il CHMP non era convinto che questo effetto si sarebbe tradotto in un beneficio clinicamente significativo, in particolare per i pazienti affetti dalla forma più grave di demenza di Alzheimer. Inoltre, anche se il profilo di sicurezza del cerotto nei pazienti con demenza di Alzheimer grave era simile a quello osservato nei pazienti con demenza di Alzheimer da lieve a moderatamente grave, il CHMP ha espresso timori riguardo al fatto che diversi effetti indesiderati (tra cui cadute, vomito e diarrea, disidratazione, perdita dell'appetito e disturbi psichiatrici) sembrassero essere più comuni e più gravi nei pazienti con demenza di Alzheimer grave. Ciò potrebbe avere conseguenze più serie in pazienti con malattia grave, il che rappresenta un motivo di preoccupazione in questa popolazione più vulnerabile.

Pertanto, al momento del ritiro della domanda, il CHMP riteneva che i benefici di Exelon/Prometax cerotto transdermico nel trattamento dei pazienti con demenza di Alzheimer grave non fossero superiori ai suoi rischi.

## **Quali sono stati i motivi invocati dalla ditta per il ritiro della domanda?**

Nella sua lettera ufficiale, la ditta affermava che la decisione di ritirare la domanda si basava sull'opinione del CHMP, secondo cui i dati forniti a sostegno della nuova indicazione non sono sufficienti per raccomandare l'approvazione.

La lettera con cui la ditta notifica all'Agenzia il ritiro della domanda è consultabile qui.

## **Quali sono le conseguenze del ritiro per i pazienti inseriti in studi clinici?**

La ditta ha informato il CHMP che non vi sono conseguenze per i pazienti attualmente inseriti in studi clinici con Exelon o Prometax.

Le persone inserite in uno studio clinico che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul loro trattamento possono consultare il medico che le sta trattando.

## **Che cosa succede nel caso di Exelon e Prometax usati nelle indicazioni autorizzate?**

Non vi sono conseguenze per l'uso di Exelon e Prometax nelle indicazioni autorizzate.

La versione completa della relazione pubblica di valutazione europea per Exelon è disponibile sul sito Internet dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).

La versione completa della relazione pubblica di valutazione europea per Prometax è disponibile sul sito Internet dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).