



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Vragen en antwoorden

---

# Intrekking van de aanvraag tot wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van Exelon en Prometax (rivastigmine)

Op 21 november 2013 heeft Novartis Europharm Ltd. het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing haar aanvraag tot wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Exelon en Prometax in te trekken. De wijziging betrof een uitbreiding van de indicatie met het gebruik van de transdermale pleister 13,3 mg/etmaal voor de behandeling van patiënten met ernstige alzheimerdementie.

## Wat zijn Exelon en Prometax?

Exelon en Prometax zijn geneesmiddelen die de werkzame stof rivastigmine bevatten. De middelen zijn verkrijgbaar in de vorm van capsules, orale oplossing en transdermale pleisters (pleisters die het geneesmiddel via de huid afgeven) met verschillende sterkten.

Exelon en Prometax zijn al sinds mei 1998 in de Europese Unie toegelaten. Alle vormen van deze geneesmiddelen kunnen worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met licht tot matig ernstige alzheimerdementie, een progressieve (voortschrijdende) hersenaandoening waarbij geleidelijk het geheugen en de intellectuele capaciteiten worden aangetast en het gedrag verandert.

De capsules en orale oplossing kunnen ook worden gebruikt voor de behandeling van licht tot matig ernstige dementie bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

## Voor welke behandeling waren Exelon en Prometax bedoeld?

De transdermale pleisters van Exelon en Prometax 13,3 mg/etmaal zouden ook worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met ernstige alzheimerdementie.



## **Hoe werd verwacht dat Exelon en Prometax zouden werken?**

Verwacht werd dat de transdermale pleisters van Exelon en Prometax bij patiënten met ernstige alzheimerdementie dezelfde werking zouden hebben als bij patiënten met lichte tot matige alzheimerdementie.

Bij patiënten met alzheimerdementie sterven bepaalde zenuwcellen in de hersenen af. Dit leidt tot lage concentraties van de neurotransmitter acetylcholine (een stof die ervoor zorgt dat zenuwcellen met elkaar kunnen communiceren). De werking van de werkzame stof in Exelon en Prometax, rivastigmine, berust op het blokkeren van de enzymen die acetylcholine afbreken: acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase. Door deze enzymen te blokkeren, zorgt rivastigmine voor een stijging van de acetylcholineconcentratie in de hersenen en helpt het zo de symptomen van alzheimerdementie te verminderen.

## **Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?**

De firma heeft de resultaten ingediend van een 24 weken durend hoofdonderzoek met 716 patiënten met matig ernstige tot ernstige alzheimerdementie, waarin de transdermale pleister 13,3 mg/etmaal werd vergeleken met een niet-effectieve, lager gedoseerde transdermale pleister 4,6 mg/etmaal. Het geneesmiddel werd in dit onderzoek vergeleken met een lager gedoseerde pleister en niet met placebo (een schijnbehandeling), omdat uit eerdere ervaring van de firma bleek dat patiënten die placebo kregen, er niet in slaagden hun behandeling te voltooien. De voornaamste graadmeters voor de werkzaamheid waren veranderingen in symptomen op twee hoofdgebieden: cognitief (het vermogen om te denken, te leren en zich dingen te herinneren) en algemeen (een combinatie van verschillende gebieden, zoals algemeen functioneren, cognitieve symptomen, gedrag en het vermogen om alledaagse taken uit te voeren).

## **In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?**

De firma trok de aanvraag in nadat het CHMP de door de firma overgelegde documentatie had beoordeeld en een lijst met vragen had opgesteld. Nadat het CHMP de antwoorden van de firma op de vragen had beoordeeld, 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 vragenlijsten van het CHMP, had het Comité op het ogenblik van de intrekking enkele bedenkingen en was het de voorlopige mening toegedaan dat de transdermale pleister 13,3 mg/etmaal niet kon worden goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met ernstige alzheimerdementie. Hoewel de transdermale pleister 13,3 mg/etmaal een sterker effect op de symptomen had dan de niet-werkzame, lager gedoseerde pleister, was het CHMP er niet van overtuigd dat dit effect zich zou vertalen in een klinisch betekenisvol voordeel, vooral voor patiënten met de ernstigste vorm van alzheimerdementie. Daarnaast baarde het het CHMP zorgen dat, hoewel het veiligheidsprofiel van de pleister bij patiënten met ernstige alzheimerdementie vergelijkbaar was met het veiligheidsprofiel bij patiënten met licht tot matig ernstige alzheimerdementie, verscheidene bijwerkingen (waaronder vallen, braken en diarree, uitdroging, verminderde eetlust en psychische stoornissen) vaker leken voor te komen en ernstiger leken bij patiënten met ernstige alzheimerdementie. Dit kan ernstigere gevolgen hebben voor patiënten met ernstige ziekte, wat een punt van zorg is voor deze kwetsbaardere populatie.

Daarom was het CHMP op het ogenblik van de intrekking van mening dat de voordelen van de transdermale pleisters van Exelon en Prometax bij de behandeling van patiënten met ernstige alzheimerdementie niet opwogen tegen de risico's ervan.

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

In haar officiële brief verklaarde de firma dat haar beslissing om de aanvraag in te trekken was gebaseerd op het standpunt van het CHMP dat de overgelegde gegevens ter ondersteuning van de nieuwe indicatie niet voldoende zijn om goedkeuring van deze indicatie aan te bevelen.

De brief waarin de firma het Geneesmiddelenbureau 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?**

De firma heeft het CHMP laten weten dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische proeven met Exelon of Prometax.

Indien u deelneemt aan een klinische proef en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts.

### **Wat gebeurt er met Exelon en Prometax in de goedgekeurde indicaties?**

Er zijn geen gevolgen voor het gebruik van Exelon en Prometax in de goedgekeurde indicaties.

Het volledige Europees openbaar beoordelingsrapport voor Exelon is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).

Het volledige Europees openbaar beoordelingsrapport voor Prometax is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).