



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 avril 2012  
EMA/226251/2012  
EMA/H/C/000169/WS/132/G  
EMA/H/C/000255/WS/132/G

## Questions et réponses

---

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

Le 14 mars 2012, Novartis Europharm Ltd. a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) son souhait de retirer sa demande d'extension d'indication pour Exelon et Prometax, visant à ajouter l'utilisation du dispositif transdermique dans le traitement des formes légères à modérément sévères de démence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

## Que sont Exelon et Prometax?

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

Exelon et Prometax sont autorisés dans l'UE depuis mai 1998. Toutes les formes du médicament peuvent être utilisées pour le traitement de patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'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 timbres transdermiques d'Exelon et de Prometax devaient également être utilisés dans le traitement des formes légères à modérément sévères de démence associée à la maladie de Parkinson, qui peuvent déjà être traitées par les gélules et par la solution buvable.



## **Comment Exelon et Prometax doivent-ils agir?**

Les timbres transdermiques doivent agir de la même manière que les gélules et la solution buvable. Chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson, certaines cellules nerveuses meurent dans le cerveau, ce qui entraîne une baisse des taux du neurotransmetteur acétylcholine (substance qui permet aux cellules nerveuses de communiquer entre elles). La substance active contenue 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 chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

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

La société a présenté les résultats d'une étude destinée à évaluer les effets à long terme de la gélule et du timbre transdermique chez 583 patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la démence associée à la maladie de Parkinson. Environ la moitié des patients a pris la gélule, et l'autre moitié a été traitée par le timbre, pendant 76 semaines. L'étude était initialement destinée à évaluer la sécurité à long terme des gélules, mais la société a par la suite ajouté à son objectif initial l'évaluation des bénéfices et des risques du timbre transdermique dans le traitement de la démence associée à la maladie de Parkinson. La société a également présenté une analyse «pharmacocinétique» de la manière dont la rivastigmine libérée par le timbre est métabolisée dans l'organisme après administration à des patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson, comparativement à ce que l'on observe chez les patients atteints d'une démence de type Alzheimer.

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

La demande a été retirée après le «jour 90». Cela signifie que le CHMP avait 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 éléments 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 timbre transdermique n'aurait pas pu être approuvé dans le traitement des formes légères à modérément sévères de la démence associée à la maladie de Parkinson.

Le comité craignait que la nouvelle étude ne soit pas suffisante pour conclure à l'efficacité du timbre chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson. La société avait présenté des données pharmacocinétiques démontrant qu'en cas d'utilisation du timbre, les taux de rivastigmine chez les patients atteints de la maladie de Parkinson étaient similaires à ceux observés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, mais le CHMP a noté que la démence dans les deux maladies était différente et pouvait répondre différemment au traitement. Le comité a dès lors considéré que les données pharmacocinétiques ne suffisaient pas à tirer des conclusions sur l'efficacité du timbre et que des données supplémentaires seraient nécessaires.

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, l'avis du CHMP était que les bénéfices du timbre transdermique d'Exelon/Prometax dans le traitement des formes légères à modérément sévères de la démence associée à la maladie de Parkinson étaient incertains et 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 qu'elle décidait de retirer la demande suite aux indications du CHMP qui estimait que pour conclure en faveur d'une approbation, des données supplémentaires étaient nécessaires, impossibles à produire dans les délais prévus.

La lettre de retrait 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 sur 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](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).

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](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports).