



Londres, le 22 mars 2007
Réf. doc. EMEA/44523/2008

**QUESTIONS ET RÉPONSES RELATIVES AU RETRAIT DE LA DEMANDE
D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
pour
ARXXANT**

Dénomination commune internationale (DCI): *ruboxistaurine*

Le 13 mars 2007, la société Eli Lilly Nederland B.V. a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) qu'elle souhaite retirer sa demande d'autorisation de mise sur le marché pour ARXXANT, pour le traitement de la rétinopathie diabétique chez les patients adultes présentant une rétinopathie non proliférative modérée à grave.

Qu'est-ce que ARXXANT?

ARXXANT est un médicament contenant le principe actif ruboxistaurine (en comprimés de 32 mg).

Dans quel cas ARXXANT devait-il être utilisé?

ARXXANT devait être utilisé pour le traitement de patients adultes présentant une rétinopathie non proliférative modérée à grave comme complication du diabète. La rétinopathie est une lésion des vaisseaux sanguins à l'intérieur de la rétine, la surface sensible à la lumière tapissant le fond de l'œil. Cette lésion provoque une fuite de liquide à travers les vaisseaux sanguins, avec pour conséquence un gonflement de la rétine. La rétinopathie peut finalement conduire à une perte de vision et même à la cécité. « Non proliférative » signifie que la maladie est à un stade précoce, au cours duquel le patient peut ne pas s'apercevoir d'une modification de la vision.

Comment ARXXANT devait-il agir?

Le principe actif d'ARXXANT, la ruboxistaurine, bloque l'activité de l'enzyme protéine kinase C (PKC) bêta. Cette enzyme, qui est présente naturellement, assure la régulation de l'activité des vaisseaux sanguins dans la rétine. Chez les patients souffrant du diabète, des taux élevés de glucose (sucre) dans le sang peuvent conduire à une suractivation de cette enzyme, entraînant une lésion des vaisseaux sanguins. En bloquant la PKC bêta, la ruboxistaurine est sensée empêcher la lésion des vaisseaux sanguins et la perte de vision.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier la demande auprès du CHMP?

Les effets d'ARXXANT ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez les humains.

La société a présenté les résultats d'une étude principale incluant 685 patients présentant une rétinopathie diabétique non proliférative modérée à très grave. L'étude a comparé les effets d'ARXXANT à ceux d'un placebo (un traitement fictif) sur une durée de trois ans. Le principal critère d'efficacité a été la proportion de patients de chaque groupe qui souffraient d'une perte de vision à la fin de l'étude. La perte de vision a été évaluée par une mesure du nombre de lettres qu'ils pouvaient voir sur une échelle d'acuité visuelle standard: une baisse de 15 lettres ou plus sur six mois était considérée comme une perte de vision.

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

La demande en était au jour 120, lorsque la société l'a retirée. Le CHMP avait formulé une liste de questions auxquelles la société devait répondre, mais cette dernière n'avait pas encore fait parvenir ses réponses.

Il faut normalement au CHMP au maximum 210 jours pour évaluer une nouvelle demande. En se basant sur l'examen de la documentation initiale, le CHMP prépare au jour 120 une liste de questions, qui est envoyée à la société. Une fois que la société a transmis des réponses aux questions, le CHMP les examine et peut, avant d'émettre un avis, poser toutes questions complémentaires au jour 180. Après l'avis du CHMP, il faut habituellement deux mois environ avant que la Commission européenne délivre une licence.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données disponibles au moment du retrait de la demande, le CHMP a émis des réserves et adopté provisoirement l'avis qu'ARXXANT n'aurait pas pu être approuvé pour le traitement de la rétinopathie diabétique chez les patients adultes présentant une rétinopathie non proliférative modérée à grave.

Quelles ont été les principales inquiétudes du CHMP?

Le CHMP s'inquiétait de ce que l'efficacité d'ARXXANT n'avait pas été prouvée correctement dans l'étude clinique. Le comité avait également des inquiétudes en ce qui concerne les effets indésirables du médicament, notamment des troubles du rythme cardiaque.

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, le point de vue du CHMP était que les bénéfices d'ARXXANT n'avaient pas été suffisamment démontrés et que les éventuels bénéfices ne compensaient pas les risques identifiés.

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

La lettre de la société notifiant à l'EMA le retrait de la demande est disponible [ici](#).

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant à des essais cliniques avec ARXXANT?

La société a informé le CHMP qu'il n'y avait pas de conséquences pour les patients participant actuellement aux essais cliniques avec ARXXANT.

Si vous participez à une étude clinique et avez besoin de plus d'informations sur votre traitement, contactez le médecin qui vous le prescrit.