



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vragen en antwoorden

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

Op 14 maart 2012 heeft Novartis Europharm Ltd. het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing haar aanvraag voor een uitbreiding van de indicatie voor Exelon en Prometax in te trekken. Deze uitbreiding betrof de toevoeging van het gebruik van de transdermale pleister voor de behandeling van lichte tot matig ernstige dementie bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Wat zijn Exelon en Prometax?

Exelon en Prometax zijn geneesmiddelen die de werkzame stof rivastigmine bevatten. Ze zijn verkrijgbaar in de vorm van capsules, een orale oplossing en transdermale pleisters (pleisters die het geneesmiddel door de huid afgeven).

Exelon en Prometax zijn sinds mei 1998 in de EU goedgekeurd. Alle vormen van het geneesmiddel kunnen worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met lichte tot matig ernstige alzheimerdementie, een progressieve (voortschrijdende) hersenaandoening die geleidelijk het geheugen, het intellectuele vermogen en het gedrag beïnvloedt.

De capsules en de orale oplossing kunnen ook worden gebruikt voor de behandeling van lichte 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 zouden ook worden gebruikt voor de behandeling van lichte tot matig ernstige dementie samenhangend met de ziekte van Parkinson, die al kan worden behandeld met de capsules en de orale oplossing.



Hoe werd verwacht dat Exelon en Prometax zouden werken?

Verwacht werd dat de transdermale pleisters dezelfde werking zouden hebben als de capsules en de orale oplossing. Bij patiënten met dementie samenhangend met de ziekte van Parkinson sterven bepaalde zenuwcellen in de hersenen af, met als gevolg lage spiegels 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, namelijk acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase. Door deze enzymen te blokkeren, kan rivastigmine de spiegels van acetylcholine in de hersenen verhogen en helpt het zo de symptomen van dementie bij patiënten met de ziekte van Parkinson te verminderen.

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

De firma overlegde de resultaten van een onderzoek naar de beoordeling van de langetermijneffecten van de capsule en de transdermale pleister bij 583 patiënten met lichte tot matig ernstige dementie samenhangend met de ziekte van Parkinson. Gedurende 76 weken gebruikte ongeveer de helft van de patiënten de capsule en werd de andere helft behandeld met de pleister. De oorspronkelijke opzet van dit onderzoek was de beoordeling van de veiligheid van de capsules op lange termijn, maar de firma breidde later de doelstelling uit met de beoordeling van de voordelen en risico's van de transdermale pleister bij de behandeling van dementie samenhangend met de ziekte van Parkinson. De firma overlegde ook een 'farmacokinetische' analyse van de wijze waarop rivastigmine uit de pleister in het lichaam wordt verwerkt bij toediening aan patiënten met dementie samenhangend met de ziekte van Parkinson, in vergelijking met wat er wordt waargenomen bij patiënten met alzheimerdementie.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De firma trok de aanvraag in na 'dag 90'. Dit betekent dat het CHMP de door de firma overgelegde documentatie had beoordeeld en lijsten met vragen had opgesteld. Nadat het CHMP de antwoorden van de firma op de vragen had beoordeeld, waren er toch nog onopgeloste punten.

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 CHMP op het ogenblik van de intrekking enkele bedenkingen en was het de voorlopige mening toegedaan dat de transdermale pleister voor de behandeling van lichte tot matig ernstige dementie samenhangend met de ziekte van Parkinson niet kon worden goedgekeurd.

Het Comité vreesde dat het nieuwe onderzoek ontoereikend was om conclusies te trekken over de werkzaamheid van de pleister bij patiënten met dementie samenhangend met de ziekte van Parkinson. De firma had farmacokinetische gegevens overgelegd waaruit bleek dat bij gebruik van de pleister de spiegels van rivastigmine bij patiënten met de ziekte van Parkinson vergelijkbaar waren met de waargenomen spiegels bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, maar het CHMP merkte op dat de dementie bij de twee ziekten verschillend was en verschillend op behandeling zou kunnen reageren. Het Comité was dan ook van oordeel dat de farmacokinetische gegevens niet toereikend waren om conclusies te trekken over de werkzaamheid van de pleister en dat aanvullende gegevens nodig zouden zijn.

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 lichte tot matig ernstige

dementie samenhangend met de ziekte van Parkinson onduidelijk waren en 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 te hebben besloten tot intrekking van de aanvraag nadat het CHMP had aangegeven dat voor een positief goedkeuringsbesluit aanvullende informatie werd vereist, die niet kon worden verkregen binnen het toegestane tijdsbestek.

De intrekkingbrief 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 bij de goedgekeurde indicaties.

Het volledige Europees openbaar beoordelingsrapport voor Exelon is te vinden op de website van het Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).

Het volledige Europees openbaar beoordelingsrapport voor Prometax is te vinden op de website van het Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports).