

18. Oktober 2012
EMA/CHMP/816057/2012
EMEA/H/C/002708

Fragen und Antworten

Versagung der Zulassung von Balaxur (Memantinhydrochlorid/Donepezilhydrochlorid)

Am 18. Oktober 2012 verabschiedete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein ablehnendes Gutachten, in dem die Versagung der Zulassung des Arzneimittels Balaxur empfohlen wird, das für die Behandlung von moderater bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit bei Patienten vorgesehen ist, die bereits Memantin und Donepezil einnehmen.

Das Unternehmen, das die Genehmigung beantragt hatte, ist Merz Pharmaceuticals GmbH, Deutschland.

Was ist Balaxur?

Balaxur ist ein Arzneimittel, das zwei Wirkstoffe, Memantinhydrochlorid und Donepezilhydrochlorid, enthält. Es sollte als Tabletten (20 mg/10 mg) erhältlich sein.

Wofür sollte Balaxur angewendet werden?

Balaxur sollte zur Behandlung von moderater bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit bei Patienten angewendet werden, die bereits eine tägliche Dosis von 20 mg Memantin und 10 mg Donepezil einnehmen.

Wie soll Balaxur wirken?

Bei Balaxur handelt es sich um eine Kombinationstherapie. Es enthält zwei Wirkstoffe, die in der EU bereits für die Behandlung der Symptome der Alzheimer-Krankheit zugelassen sind. Die Ursachen der Alzheimer-Krankheit sind unbekannt, doch es wird vermutet, dass der Gedächtnisverlust, die Orientierungsstörungen und die Verhaltenssymptome im Zusammenhang mit dieser Krankheit auf eine Störung der Neurotransmitter im Gehirn zurückzuführen sind. Neurotransmitter sind chemische Substanzen im Nervensystem, mit deren Hilfe die Nervenzellen untereinander kommunizieren.



Memantin wirkt, indem es bestimmte Rezeptoren, sogenannte NMDA-Rezeptoren, blockiert, an die der Neurotransmitter Glutamat normalerweise anbindet. Veränderungen in der Art und Weise, wie Glutamat die Signale im Gehirn überträgt, sind mit dem bei der Alzheimer-Krankheit beobachteten Gedächtnisverlust in Zusammenhang gebracht worden, wobei eine übermäßige Aktivität der NMDA-Rezeptoren zu Zellschädigung oder zum Absterben von Zellen führen kann. Durch das Blockieren der NMDA-Rezeptoren hilft Memantin, die Symptome der Alzheimer-Krankheit zu lindern. Es ist für die Behandlung von Patienten mit moderaten bis schweren Formen der Alzheimer-Krankheit zugelassen.

Donepezil wirkt, indem es die Wirkung eines Enzyms hemmt, das normalerweise einen als Acetylcholin bezeichneten Neurotransmitter spaltet. Menschen, die unter Alzheimer-Demenz leiden, weisen einen niedrigeren Acetylcholin-Spiegel auf. Durch die Verlangsamung der Spaltung von Acetylcholin hilft Donepezil, die Symptome der Alzheimer-Krankheit zu lindern. Es ist für die Behandlung von Patienten mit milden bis mittelschweren Formen der Alzheimer-Krankheit zugelassen.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von Balaxur wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

Das Unternehmen führte keine neuen Studien an Patienten mit Alzheimer-Krankheit durch. Es legte die Ergebnisse aus sieben Hauptstudien vor, an denen Patienten (bzw. eine Untergruppe von Patienten) teilnahmen, die Memantin und Donepezil zusammen einnahmen. In einer Hauptstudie wurden 404 Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Krankheit untersucht, die vor der Studie bereits Donepezil einnahmen. Nach einer sechsmonatigen Behandlung wurden die Wirkungen, die sich bei der ergänzenden Verabreichung von Memantin zu Donepezil ergaben, mit denen einer ergänzenden Verabreichung von Placebo verglichen. Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie wurde anhand eines Vergleichs der Leistungen bewertet, welche die Patienten in kognitiven Tests und bei alltäglichen Verrichtungen zeigten. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien von dem Unternehmen gepoolt und zusammen ausgewertet.

Das Unternehmen legte auch Daten vor, mit denen die kombinierte Anwendung von Memantin und Donepezil zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit in der Europäischen Union aufgezeigt werden sollte, darunter die in einzelnen europäischen Ländern vorliegenden Leitlinien für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit.

Was waren die wesentlichen Bedenken, die den CHMP veranlasst haben, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen?

Der Ausschuss hatte Bedenken, dass die vom Unternehmen vorgelegten Studien mit Ausnahme von einer Hauptstudie negative Ergebnisse erbrachten. In dieser Studie zeigten Patienten, die bereits Donepezil einnahmen, bessere Leistungen in kognitiven Tests und bei alltäglichen Verrichtungen auf, nachdem ihnen zur Behandlung mit Donepezil ergänzend Memantin verabreicht wurde. Aufgrund ihrer Auslegung zeigte die Studie allerdings keinen eindeutigen Nutzen der Kombinationstherapie auf, da sie keinen Kontrollarm mit Patienten umfasste, die ausschließlich mit Memantin behandelt wurden. Der CHMP vertrat die Ansicht, dass diese Bedenken nicht durch die von dem Unternehmen vorgelegten ergänzenden Analysen ausgeräumt wurden.

Der Ausschuss hob zudem hervor, dass eine veröffentlichte Studie bei Patienten, welche die Kombinationstherapie erhielten, keine signifikante Besserung im Vergleich zur Monotherapie mit Memantin aufzeigte.

Die Kombination von Memantin und Donepezil wird in einigen europäischen Ländern zur Behandlung von Patienten mit moderater bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit angewendet. Der CHMP war jedoch der Ansicht, dass die Behandlungsleitlinien innerhalb der europäischen Länder nicht einheitlich wären und dass das Unternehmen kein ausreichendes Beweismaterial geliefert hatte, um bei diesen Patienten die Anwendung einer Kombinationstablette zu stützen.

Der CHMP war daher der Ansicht, dass der Nutzen von Balaxur die Risiken nicht überwiegt, und empfahl die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Welche Konsequenzen hat die Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Prüfungen teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass in der Europäischen Union derzeit keine Patienten an klinischen Prüfungen mit Balaxur teilnehmen.