



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18. října 2012  
EMA/CHMP/816057/2012  
EMA/H/C/002708

## Otázky a odpovědi

---

# Zamítnutí registrace přípravku Balaxur (memantin hydrochlorid / donepezil hydrochlorid)

Dne 18. října 2012 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) přijal záporné stanovisko ve věci léčivého přípravku Balaxur určeného k léčbě mírné až středně závažné Alzheimerovy choroby u pacientů, kteří již užívají memantin a donepezil, v němž doporučil registraci tohoto přípravku zamítnout.

Žádost o registraci podala společnost Merz Pharmaceuticals GmbH, Německo.

## Co je Balaxur?

Balaxur je léčivý přípravek, který obsahuje dvě léčivé látky, memantin hydrochlorid a donepezil hydrochlorid. Měl být k dispozici ve formě tablet (20 mg / 10 mg).

## K čemu měl být přípravek Balaxur používán?

Přípravek Balaxur měl být používán k léčbě střední až středně závažné Alzheimerovy choroby u pacientů, kteří již užívají denní dávku 20 mg memantinu a 10 mg donepezilu.

## Jak by měl přípravek Balaxur působit?

Přípravek Balaxur představuje kombinovanou léčbu zahrnující dvě léčivé látky, které jsou již v rámci EU registrovány k léčbě příznaků Alzheimerovy choroby. Příčiny Alzheimerovy choroby nejsou známy, ale předpokládá se, že ztráta paměti, dezorientace a behaviorální symptomy související s tímto onemocněním jsou způsobeny narušením působení neurotransmiterů v mozku. Neurotransmitery jsou chemické látky v nervovém systému, které umožňují vzájemnou komunikaci nervových buněk.

Memantin působí tak, že blokuje určitý typ receptorů zvaných NMDA receptory, na které se za běžných okolností váže neurotransmitter glutamát. Změny způsobu přenosu signálů glutamátem v mozku souvisejí se ztrátou paměti pozorovanou u Alzheimerovy choroby, přičemž nadměrná aktivita NMDA



receptorů může mít za následek poškození nebo odumření buněk. Blokováním receptorů NMDA memantin pomáhá zmírňovat příznaky Alzheimerovy choroby. Memantin je registrován k léčbě pacientů se středně závažnou až závažnou formou Alzheimerovy choroby.

Donepezil působí tak, že blokuje enzym, který za běžných okolností odbourává neurotransmitter zvaný acetylcholin. Hladiny acetylcholinu jsou u lidí trpících demencí z důvodu Alzheimerovy choroby nižší. Zpomalením odbourávání acetylcholinu napomáhá donepezil zmírňovat příznaky Alzheimerovy choroby. Donepezil je registrován k léčbě pacientů se střední až středně závažnou formou Alzheimerovy choroby.

## **Jakou dokumentaci předložila společnost na podporu své žádosti?**

Účinky přípravku Balaxur byly nejprve testovány na experimentálních modelech a teprve poté na lidech.

Společnost neprovedla u pacientů s Alzheimerovou chorobou žádné nové studie. Předložila výsledky sedmi hlavních studií, zahrnujících pacienty (nebo podskupinu pacientů), kteří užívali memantin společně s donepezilem. Jedna hlavní studie zahrnovala 404 pacientů se střední až závažnou Alzheimerovou chorobou, kteří již užívali donepezil. V této studii se porovnával účinek doplnění memantinu k donepezilu s účinkem doplnění placeba v rámci léčby trvající 6 měsíců. Účinnost kombinované léčby byla hodnocena srovnáním výkonu pacientů v kognitivních testech a při vykonávání každodenních činností. Společnost dále provedla shrnutí a celkovou analýzu výsledků jednotlivých studií.

Společnost rovněž předložila informace s úmyslem prokázat používání kombinace memantinu a donepezilu k léčbě Alzheimerovy choroby v rámci celé Evropské unie, včetně dostupných pokynů k léčbě Alzheimerovy choroby v jednotlivých evropských zemích.

## **Jaké byly hlavní důvody, na jejichž základě výbor CHMP zamítl registraci?**

Výbor vyjádřil obavy, že s výjimkou jedné studie, ve které pacienti již užívalí donepezil měli lepší kognitivní skóre a lepší výkonnost u každodenních aktivit při doplnění memantinu k léčbě donepezilem, byly výsledky studií předložených společností negativní. Vzhledem k návrhu uvedené úspěšné studie však nebylo možné prokázat jasný přínos kombinované léčby, neboť studie nezahrnovala kontrolní rameno pro pacienty léčené samotným memantinem. Výbor CHMP usoudil, že dodatečné analýzy předložené společností tyto obavy nevyvracejí.

Výbor také konstatoval, že jedna zveřejněná studie neprokázala významné zlepšení u pacientů užívajících kombinovanou léčbu ve srovnání s léčbou samotným memantinem.

Kombinace memantinu a donepezilu se používá v některých evropských zemích k léčbě pacientů se střední až středně závažnou Alzheimerovou chorobou. Výbor CHMP však byl toho názoru, že pokyny ohledně léčby nejsou ve všech evropských zemích konzistentní a že společnost nepředložila dostatečné důkazy na podporu použití kombinované tablety u těchto pacientů.

Výbor CHMP tudíž dospěl k názoru, že přínosy přípravku Balaxur nepřevyšují jeho rizika, a doporučil registraci zamítnout.

## **Jaké jsou důsledky zamítnutí registrace pro pacienty zařazené do klinických studií?**

Společnost informovala výbor CHMP, že v současné době nejsou v Evropské unii do klinických studií s přípravkem Balaxur zařazeni žádní pacienti.