



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 18. oktober 2012
EMA/CVMP/816057/2012
EMA/H/C/002708

Spørgsmål og svar

Afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Balaxur (memantinhydrochlorid/donepezilhydrochlorid)

Den 18. oktober 2012 vedtog Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) en negativ udtalelse, der anbefalede afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for lægemidlet Balaxur, der er bestemt til behandling af moderat til moderat svær Alzheimers sygdom hos patienter, som i forvejen får memantin og donepezil.

Virksomheden, der har indgivet ansøgningen, er Merz Pharmaceuticals GmbH, Tyskland.

Hvad er Balaxur?

Balaxur er et lægemiddel, der indeholder de to aktive stoffer memantinhydrochlorid og donepezilhydrochlorid. Det forventedes leveret som tabletter (20 mg/10 mg).

Hvad forventedes Balaxur anvendt til?

Balaxur forventedes anvendt til behandling af moderat til moderat svær Alzheimers sygdom hos patienter, der i forvejen får en daglig dosis på 20 mg memantin og 10 mg donepezil.

Hvordan forventes Balaxur at virke?

Balaxur er et lægemiddel, der består af en kombination af to aktive stoffer, som allerede er godkendt i EU til behandling af symptomerne på Alzheimers sygdom. Årsagerne til Alzheimers sygdom er ukendte, men den hukommelsessvækkelse og desorientering og de adfærdssymptomer, sygdommen medfører, menes at skyldes forstyrrelse af neurotransmittere i hjernen. Neurotransmittere er kemiske stoffer i nervesystemet, der gør det muligt for nerveceller at kommunikere med hinanden.

Memantin virker ved at blokere en bestemt type receptorer (NMDA-receptorer), som neurotransmitteren glutamat normalt bindes til. Den hukommelsessvækkelse, der ses ved Alzheimers sygdom, er blevet sat i forbindelse med ændringer i signaloverførslen via glutamat i hjernen og med



overaktivitet af NMDA-receptorerne, der kan medføre, at cellerne beskadiges eller dør. Memantin blokerer NMDA-receptorerne og mindsker derved symptomerne på Alzheimers sygdom. Det er godkendt til behandling af patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom.

Donepezil virker ved at blokere virkningen af et enzym, der normalt nedbryder neurotransmitteren acetylkolin. Indholdet af acetylkolin er lavere hos personer med demens ved Alzheimers sygdom. Ved at bremse nedbrydningen af acetylkolin mindsker donepezil symptomerne på Alzheimers sygdom. Det er godkendt til behandling af patienter med let til moderat svær Alzheimers sygdom.

Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden til støtte for sin ansøgning?

Virkningerne af Balaxur blev først afprøvet i forsøgsmodeller, inden de blev undersøgt hos mennesker.

Virksomheden udførte ikke nye undersøgelser hos patienter med Alzheimers sygdom. Virksomheden fremlagde resultaterne af syv hovedundersøgelser, herunder med patienter (eller undergrupper af patienter), der fik memantin og donepezil sammen. Den ene hovedundersøgelse omfattede 404 patienter med moderat til svær Alzheimers sygdom, som i forvejen fik donepezil. Virkningerne af memantin som tillægsbehandling til donepezil blev sammenlignet med virkningerne af placebo som tillægsbehandling i seks måneder. Virkningen af den kombinerede behandling blev vurderet ved sammenligning af patienternes præstationer i hjernefunktionstest og hvad angår dagligdags aktiviteter. Desuden lagde virksomheden resultaterne af de forskellige undersøgelser sammen og analyserede dem samlet.

Virksomheden fremlagde også oplysninger til dokumentation af kombineret anvendelse af memantin og donepezil til behandling af Alzheimers sygdom i EU, herunder eksisterende retningslinjer for behandling af Alzheimers sygdom i forskellige europæiske lande.

Hvori bestod CHMP's vigtigste betænkeligheder, der førte til afslaget?

Udvalget var betænkeligt ved, at de af virksomheden fremlagte undersøgelser viste negative resultater bortset fra én hovedundersøgelse, hvor de patienter, der i forvejen fik donepezil, fik bedre præstationer i hjernefunktionstest og hvad angår dagligdags aktiviteter, når memantin blev anvendt som tillægsbehandling til donepezil. Som følge af sin tilrettelæggelse viste undersøgelsen imidlertid ikke en klar fordel af kombinationsbehandlingen, da der ikke var en kontrolgruppe med patienter, som fik memantin alene. CHMP fandt ikke, at disse betænkeligheder blev imødekommet af de supplerende analyser, der var fremlagt af virksomheden.

Udvalget bemærkede desuden, at en offentliggjort undersøgelse ikke viste væsentlig bedring hos patienter, der fik kombinationsbehandlingen, i forhold til behandling med memantin alene.

Kombinationen af memantin og donepezil anvendes i visse europæiske lande til behandling af patienter med moderat til moderat svær Alzheimers sygdom. CHMP hæftede sig imidlertid ved, at behandlingsretningslinjerne ikke var overensstemmende i alle europæiske lande, og at virksomheden ikke havde fremlagt tilstrækkelig dokumentation til at underbygge brugen af kombinationstabletten hos disse patienter.

CHMP var derfor af den opfattelse, at fordelene ved Balaxur ikke opvejede risiciene, og anbefalede afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse.

Hvilke konsekvenser har afslaget for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser?

Virksomheden har til CHMP oplyst, at der på nuværende tidspunkt ikke deltager nogen patienter i kliniske undersøgelser med Balaxur i EU.