



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 Οκτωβρίου 2012  
EMA/CHMP/816057/2012  
EMA/H/C/002708

## Ερωτήσεις και απαντήσεις

---

# Απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Balaxur (υδροχλωρική μεμαντίνη / υδροχλωρική δονεπεζίλη)

Στις 18 Οκτωβρίου 2012, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) εξέδωσε αρνητική γνώμη, εισηγούμενη την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το φαρμακευτικό προϊόν Balaxur, το οποίο επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια έως μετρίως σοβαρή μορφή της νόσου Alzheimer οι οποίοι ήδη λαμβάνουν μεμαντίνη και δονεπεζίλη.

Η εταιρεία που υπέβαλε αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας είναι η Merz Pharmaceuticals GmbH, Γερμανία.

### **Τι είναι το Balaxur;**

Το Balaxur είναι φάρμακο το οποίο περιέχει δύο δραστικές ουσίες, την υδροχλωρική μεμαντίνη και την υδροχλωρική δονεπεζίλη. Επρόκειτο να διατεθεί υπό μορφή δισκίων (20 mg/10 mg).

### **Σε ποιες περιπτώσεις επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί το Balaxur;**

Το Balaxur επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια έως μετρίως σοβαρή νόσο Alzheimer οι οποίοι ήδη λάμβαναν ημερήσια δόση 20 mg μεμαντίνης και 10 mg δονεπεζίλης.

### **Ποια είναι η αναμενόμενη δράση του Balaxur;**

Το Balaxur αποτελεί θεραπεία συνδυασμού δύο δραστικών ουσιών οι οποίες είναι ήδη εγκεκριμένες στην ΕΕ για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer. Τα αίτια της νόσου Alzheimer είναι άγνωστα, αλλά η απώλεια μνήμης, ο αποπροσανατολισμός και τα συμπεριφορικά συμπτώματα που επιφέρει η ασθένεια εικάζεται ότι οφείλονται σε διαταραχές των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο. Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες του νευρικού συστήματος που επιτρέπουν στα νευρικά κύτταρα να επικοινωνούν μεταξύ τους.



Η μεμαντίνη δρα αναστέλλοντας έναν συγκεκριμένο τύπο υποδοχέων που ονομάζονται υποδοχείς NMDA, στους οποίους προσκολλάται συνήθως ο νευροδιαβιβαστής γλουταμικό οξύ. Οι μεταβολές στον τρόπο που το γλουταμικό οξύ διαβιβάζει σήματα εντός του εγκεφάλου θεωρείται ότι σχετίζονται με την απώλεια μνήμης που συνοδεύει τη νόσο Alzheimer, ενώ η υπερδιέγερση των υποδοχέων NMDA μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή ή νέκρωση των κυττάρων. Με την αναστολή των υποδοχέων NMDA η μεμαντίνη συμβάλλει στον περιορισμό των συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer. Η μεμαντίνη έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με μέτριες έως σοβαρές μορφές της νόσου Alzheimer.

Η δονεπεζίλη δρα αναστέλλοντας τη δράση ενός ενζύμου που συνήθως διασπά τον νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη. Τα επίπεδα ακετυλοχολίνης είναι χαμηλότερα σε άτομα που πάσχουν από άνοια οφειλόμενη στη νόσο Alzheimer. Επιβραδύνοντας τη διάσπαση της ακετυλοχολίνης, η δονεπεζίλη συμβάλλει στον περιορισμό των συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer. Η δονεπεζίλη έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με ήπιες έως μετρίως σοβαρές μορφές της νόσου Alzheimer.

## **Τι είδους τεκμηρίωση υποβλήθηκε από την παρασκευάστρια εταιρεία προς στήριξη της αίτησής της;**

Τα αποτελέσματα του Balaxur ελέγχθηκαν πρώτα σε πειραματικά μοντέλα προτού μελετηθούν σε ανθρώπους.

Η εταιρεία δεν διενήργησε νέες μελέτες σε ασθενείς με νόσο Alzheimer. Υπέβαλε τα αποτελέσματα επτά κύριων μελετών στις οποίες μετείχαν ασθενείς (ή υποομάδα ασθενών) που έλαβαν συνδυασμό μεμαντίνης και δονεπεζίλης. Σε μία κύρια μελέτη μετείχαν 404 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή μορφή της νόσου Alzheimer οι οποίοι λάμβαναν ήδη δονεπεζίλη. Η επίδραση της προσθήκης μεμαντίνης στη δονεπεζίλη συγκρίθηκε με την επίδραση της προσθήκης εικονικού φαρμάκου επί έξι μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού αξιολογήθηκε μέσω σύγκρισης των επιδόσεων των ασθενών σε δοκιμασίες της γνωστικής λειτουργίας και στην εκτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων. Επιπλέον, η εταιρεία συγκέντρωσε και ανέλυσε συνδυαστικά τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών.

Επίσης, υπέβαλε πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του συνδυασμού μεμαντίνης και δονεπεζίλης για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση, περιλαμβανομένων των ισχυουσών κατευθυντήριων γραμμών για τη θεραπεία της νόσου Alzheimer σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες.

## **Ποιες είναι οι σημαντικότερες ανησυχίες οι οποίες οδήγησαν στην απόρριψη της αίτησης από τη CHMP;**

Η επιτροπή εξέφρασε την ανησυχία της για το γεγονός ότι στις μελέτες που υποβλήθηκαν από την εταιρεία τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά, εκτός από μία κύρια μελέτη στην οποία, μετά την προσθήκη μεμαντίνης στη θεραπεία με δονεπεζίλη, οι ασθενείς που λάμβαναν ήδη δονεπεζίλη βελτίωσαν τις επιδόσεις τους στις δοκιμασίες της γνωστικής λειτουργίας και των καθημερινών δραστηριοτήτων. Λόγω όμως του σχεδιασμού της, ο οποίος δεν περιελάμβανε σκέλος ελέγχου για ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία μεμαντίνης, η μελέτη δεν κατέδειξε σαφές όφελος της θεραπείας συνδυασμού. Η CHMP έκρινε ότι οι συμπληρωματικές αναλύσεις που υποβλήθηκαν από την εταιρεία δεν συνέβαλαν στη διευθέτηση αυτών των ανησυχιών.

Εξάλλου, η επιτροπή επεσήμανε ότι, σύμφωνα με κάποια δημοσιευμένη μελέτη, η βελτίωση των ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία συνδυασμού σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία μεμαντίνης δεν είναι σημαντική.

Ο συνδυασμός μεμαντίνης και δονεπεζίλης χρησιμοποιείται σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες για τη θεραπεία ασθενών με μέτρια έως μετρίως σοβαρή μορφή της νόσου Alzheimer. Παρ' όλα αυτά, η CHMP

έκρινε ότι υπήρχαν ανακολουθίες στις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας ανά την Ευρώπη και ότι η εταιρεία δεν είχε υποβάλει αρκετά αποδεικτικά στοιχεία προς στήριξη της χρήσης της θεραπείας συνδυασμού στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα οφέλη του Balaxur δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

### **Ποιες είναι οι επιπτώσεις από την απόρριψη της αίτησης στους ασθενείς που μετέχουν σε κλινικές δοκιμές;**

Η εταιρεία ενημέρωσε την CHMP ότι δεν μετέχουν επί του παρόντος ασθενείς σε κλινικές δοκιμές με το Balaxur στην Ευρωπαϊκή Ένωση.