



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Teabedokument

Balaxuri (memantiinvesinikkloriid/donepesiilvesinikkloriid) müügiloa andmisest keeldumine

18. oktoobril 2012 võttis inimravimite komitee vastu negatiivse arvamuse, soovitades keelduda Balaxuri müügiloa andmisest. Balaxurit kavatseti kasutada mõõduka kuni mõõdukalt raske Alzheimeri tõve ravimiseks patsientidel, kes juba võtavad memantiini ja donepesiili.

Müügiluba taotles Merz Pharmaceuticals GmbH (Saksamaa).

Mis on Balaxur?

Balaxur on ravim, mis sisaldab kaht toimeainet: memantiinvesinikkloriidi ja donepesiilvesinikkloriidi. Seda kavatseti turustada tablettidena (20 mg/10 mg).

Milleks kavatseti Balaxurit kasutada?

Balaxurit kavatseti kasutada mõõduka kuni mõõdukalt raske Alzheimeri tõve ravimiseks patsientidel, kes juba võtavad ööpäevas 20 mg memantiini ja 10 mg donepesiili.

Milline on Balaxuri eeldatav toime?

Balaxur on kombinatsioonravim, mille mõlemal toimeainel juba on Euroopa Liidus müügiluba ja mis on näidustatud Alzheimeri tõve sümptomite raviks. Alzheimeri tõve tekkepõhjus ei ole teada, kuid kaasnevad mälukaotus, orienteerumishäired ja käitumishäired arvatakse tulenevat aju neurotransmitterite häirest. Neurotransmitterid on närvisüsteemi keemilised ained, mis vahendavad signaale närvirakkude vahel.

Memantiini toime seisneb selles, et see blokeerib teatud retseptoreid (NMDA-retseptoreid), millele tavaliselt kinnitub neurotransmitter glutamaat. Alzheimeri tõve korral täheldatud mälukaotust on seostatud muudatustega viisis, kuidas glutamaat edastab ajus signaale. NMDA-retseptorite liigtalitus võib kahjustada rakke või põhjustada surma. NMDA-retseptoreid blokeerides aitab memantiin



Alzheimeri tõve sümptomeid leevendada. Memantiin on näidustatud mõõduka kuni raske Alzheimeri tõvega patsientide raviks.

Donepesiili toime seisneb neurotransmitterit atsetüülkoliini lagundava ensüümi blokeerimises. Alzheimeri tõvega kaasuva dementsiaga patsientidel on atsetüülkoliini sisaldus veres väike. Atsetüülkoliini lagunemist aeglustades aitab donepesiil Alzheimeri tõve sümptomeid leevendada. Donepesiil on näidustatud kerge kuni mõõdukalt raske Alzheimeri tõvega patsientide raviks.

Mis dokumendid esitas ettevõtte oma taotluse toetuseks?

Enne inimuuringuid kontrolliti Balaxuri toimet muude katsetega.

Ettevõtte ei teinud Alzheimeri tõvega patsientidega uusi uuringuid. Ettevõtte esitas 7 põhiuuringu tulemused, sealhulgas selliste uuringute tulemused, milles patsiendid (või osa patsiente) võtsid memantiini ja donepesiili koos. Ühes põhiuuringus osales 404 mõõduka kuni raske Alzheimeri tõvega patsienti, kes juba võtsid donepesiili. Uuringus võrreldi memantiini lisamist donepesiilile platseebo lisamisega donepesiilile 6 ravikuu jooksul. Kombinatsioonravi efektiivsust hinnati patsientide tulemuste järgi kognitiivsetes testides ja võimes sooritada tavategevusi. Lisaks koondas ettevõtte eri uuringute tulemused ja analüüsis neid.

Ettevõtte eitas ka teabe memantiini ja donepesiili koos kasutamise kohta Alzheimeri tõve ravis Euroopa Liidus, sealhulgas Alzheimeri tõve olemasolevate ravisuuniste kohta Euroopa riikides.

Mis olid peamised põhjused, mille tõttu soovitas inimravimite komitee müügiloa andmisest keelduda?

Komitee väljendas ettevaatlikkust, et ettevõtte esitatud uuringutes olid negatiivsed tulemused kõigis peale ühe põhiuuringu, milles varem juba donepesiili võtnud patsientide tulemused kognitiivsetes testides ja suutlikkus sooritada tavategevusi olid paremad pärast memantiini lisamist donepesiiliravile. Samas ei tõendanud uuring ülesehituse tõttu kombinatsioonravi selget kasulikkust, sest uuringus puudus ainult memantiini võtnud patsientide kontrollrühm. Inimravimite komitee arvates ei lahendanud ettevõtte esitatud lisaanalüüsid probleemi.

Komitee märkas ka, et ühes avaldatud uuringus puudus kombinatsiooniravimit võtnud patsientide seisundi oluline paranemine ainult memantiini võtnud patsientide seisundiga võrreldes.

Memantiini ja donepesiili kombinatsiooni kasutatakse mõnes Euroopa riigis mõõduka kuni mõõdukalt raske Alzheimeri tõvega patsientide raviks. Inimravimite komitee märkis siiski, et ravisuunised ei olnud Euroopa riikides ühetaolised ja ettevõtte ei olnud esitanud piisavalt tõendavaid andmeid, mis toetaksid nendel patsientidel kombineeritud tablettide kasutamist.

Komitee oli seetõttu arvamusel, et Balaxuri kasulikkus ei ole suurem kui kaasnevad riskid, ja soovitas müügiloa andmisest keelduda.

Kuidas mõjutab müügiloa andmisest keeldumine praegu kliinilistes uuringutes osalevaid patsiente?

Ettevõtte teatas inimravimite komiteele, et praegu Balaxuri kliinilistes uuringutes Euroopas patsiente ei osale.