



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Kysymyksiä ja vastauksia

---

# Lääkevalmiste Balaxur (memantiinihydrokloridi/donepetsiilihydrokloridi) myyntilupahakemuksen epääminen

Lääkevalmistekomitea (CHMP) antoi 18. lokakuuta 2012 kielteisen lausunnon, jossa se suositteli Balaxur-lääkevalmiste myyntiluvan epäämistä. Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu sellaisten keskivaikeaa tai vaikeahkoa Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden hoitoon, jotka jo käyttävät memantiinia ja donepetsiiliä.

Myyntilupaa hakenut yhtiö on Merz Pharmaceuticals GmbH, Saksa.

### **Mitä Balaxur on?**

Balaxur on lääke, joka sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, memantiinihydrokloridia ja donepetsiilihydrokloridia. Sitä oli määrä olla saatavana tabletteina (20 mg / 10 mg).

### **Mihin Balaxuria oli tarkoitus käyttää?**

Balaxuria oli tarkoitus käyttää keskivaikean tai vaikeahkon Alzheimerin taudin hoitoon potilailla, jotka jo ottavat 20 mg:n annoksen memantiinia ja 10 mg:n annoksen donepetsiiliä päivittäin.

### **Miten Balaxurin odotettiin vaikuttavan?**

Balaxur on yhdistelmä lääke, jonka sisältämät kaksi vaikuttavaa ainetta on jo hyväksytty Euroopan unionissa Alzheimerin taudin hoitoon. Alzheimerin taudin syytä ei tiedetä, mutta siihen liittyvän muistin heikkenemisen, desorientaation ja käyttäytymisoireiden uskotaan johtuvan aivojen välittäjäaineiden häiriöstä. Välittäjäaineet ovat hermostossa olevia kemikaaleja, joiden avulla hermosolut viestivät keskenään.

Memantiini vaikuttaa salpaamalla NMDA-reseptoreita, joihin glutamaatti-niminen välittäjäaine tavallisesti kiinnittyy. Muutokset siinä, miten glutamaatti välittää signaaleja aivoissa, on yhdistetty

---

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom

**Telephone** +44 (0)20 7418 8400 **Facsimile** +44 (0)20 7418 8668

**E-mail** [info@ema.europa.eu](mailto:info@ema.europa.eu) **Website** [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

An agency of the European Union



Alzheimerin taudissa havaittavaan muistin heikkenemiseen, ja NMDA-reseptoreiden yliaktiivisuus voi johtaa solujen vaurioitumiseen tai kuolemaan. Salpaamalla NMDA-reseptoreita memantiini auttaa lievittämään Alzheimerin taudin oireita. Se on hyväksytty niiden potilaiden hoitoon, joilla on keskivaikea tai vaikea Alzheimerin tauti.

Donepetsiili vaikuttaa estämällä sellaisen entsyymien toimintaa, joka normaalisti hajottaa asetyylikoliini-nimistä välittäjäainetta. Asetyylikoliinipitoisuus on tavallista pienempi niillä potilailla, jotka kärsivät Alzheimerin tautiin liittyvästä dementiaasta. Hidastamalla asetyylikoliinin hajoamista donepetsiili auttaa lievittämään Alzheimerin taudin oireita. Se on hyväksytty niiden potilaiden hoitoon, joilla on lievä tai keskivaikea Alzheimerin tauti.

## **Mitä asiakirjoja yhtiö on esittänyt lääkevirastolle hakemuksensa tueksi?**

Balaxurin vaikutuksia on testattu koemalleilla ennen sen tutkimista ihmisillä.

Yhtiö ei toteuttanut uusia tutkimuksia Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden keskuudessa. Se esitti tulokset seitsemästä päätutkimuksesta, joihin osallistui memantiinia ja donepetsiiliä yhdessä saavia potilaita (tai potilasalaryhmiä). Yhteen päätutkimukseen osallistui 404 keskivaikeaa tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavaa potilasta, joita jo hoidettiin donepetsiilillä. Memantiinin donepetsiilihoitoon lisäämisen vaikutuksia verrattiin lumelääkkeen lisäämiseen kuuden kuukauden ajan. Yhdistelmähoitoa arvioitiin vertailemalla potilaiden suoritusta kognitiivisissa testeissä ja päivittäisissä perustoiminnoissa. Lisäksi yhtiö kokosi ja analysoi eri tutkimuksista saatuja tuloksia yhdessä.

Yhtiö esitti myös tietoja, joiden tarkoituksena oli osoittaa memantiinin ja donepetsiilin käyttö yhdistelmänä Alzheimerin taudin hoidossa Euroopan unionissa. Näihin tietoihin sisältyivät myös saatavissa olevat ohjeet Alzheimerin taudin hoidosta Euroopan eri maissa.

## **Mitkä olivat lääkevalmistekomitean tärkeimmät epäämiseen johtaneet huolenaiheet?**

Komitea piti huolestuttavana sitä, että yhtiön esittämien tutkimusten tulokset olivat kielteisiä lukuun ottamatta yhtä päätutkimusta, joissa donepetsiiliä jo käyttävät suoriutuivat kognitiivisissa testeissä ja päivittäisissä perustoiminnoissa paremmin, kun donepetsiilihoitoon lisättiin memantiini. Tutkimusasetelman vuoksi tutkimuksessa ei kuitenkaan voitu osoittaa yhdistelmähoitosta koituvan selvää hyötyä; tutkimuksessa ei nimittäin ollut verrokkiryhmää, jossa potilaita olisi hoidettu pelkästään memantiinilla. Lääkevalmistekomitea katsoi, etteivät yhtiön toimittamat lisäanalyysit olleet riittäviä näiden huolenaiheiden poistamiseksi.

Komitea totesi myös, ettei julkaistu tutkimus osoittanut yhdistelmähoitoa käyttäneiden potilaiden tilan parantuneen merkittävästi pelkästään memantiinia käyttäneisiin verrattuna.

Memantiinin ja donepetsiilin yhdistelmää käytetään joissakin Euroopan maissa, ja sillä hoidetaan keskivaikeaa tai vaikeahkoa Alzheimerin tautia sairastavia potilaita. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, etteivät eri Euroopan maiden hoito-ohjeet olleet yhdenmukaiset ja ettei yhtiö ollut toimittanut tarpeeksi näyttöä, joka tukisi yhdistelmälääkityksen käyttöä näiden potilaiden hoidossa.

Näin ollen lääkevalmistekomitea totesi, ettei Balaxurin hyöty ollut sen riskejä suurempi, ja suositteli myyntiluvan epäämistä tältä valmisteelta.

## **Mitä seurauksia epäamisestä on kliinisiin kokeisiin osallistuvilla potilaille?**

Yhtiö ilmoitti lääkevalmistekomitealle, että tällä hetkellä yhtään potilasta ei osallistu Balaxurilla tehtäviin kliinisiin tutkimuksiin Euroopan unionissa.