



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Kérdések és válaszok

---

# A Balaxur (memantin-hidroklorid / donepezil-hidroklorid) forgalomba hozatali engedélye iránti kérelem elutasítása

2012. október 18-án az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) negatív véleményt fogadott el, amelyben a mérsékelt fokú vagy közepesen súlyos Alzheimer-kórban szenvedő és már memantint és donepezilt szedő betegek kezelésére alkalmazható Balaxur készítményre vonatkozó forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását javasolta.

Az engedély iránti kérelmet a Merz Pharmaceuticals GmbH (Németország) nyújtotta be.

## Milyen típusú gyógyszer a Balaxur?

A Balaxur két hatóanyagot, memantin-hidrokloridot és donepezil-hidrokloridot tartalmazó gyógyszer. Tabletta (20 mg/10 mg) formájában kívánták forgalomba hozni.

## Milyen alkalmazásra szánták a Balaxur-t?

A Balaxur-t mérsékelt fokú vagy közepesen súlyos Alzheimer-kór kezelésére kívánták alkalmazni olyan betegeknél, akik már szednek napi 20 mg memantint és 10 mg donepezilt.

## Milyen hatásmechanizmust vártak a Balaxur-tól?

A Balaxur kombinált készítmény: két olyan hatóanyagot tartalmaz, amelyeket az Európai Unióban már engedélyeztek az Alzheimer-kór tüneteinek kezelésére. Az Alzheimer-kór okai ismeretlenek, de a betegséggel járó memóriavesztés, tájékozódási zavar és viselkedésbeli tünetek vélhetően az agyi neurotranszmitterek zavarának tudhatók be. A neurotranszmitterek olyan, az idegrendszerben található kémiai anyagok, melyek lehetővé teszik az idegsejtek egymás közötti kommunikációját.

A memantin az NMDA típusú receptorokat blokkolja, melyekhez rendes körülmények között a glutamát elnevezésű neurotranszmitter kapcsolódik. Az Alzheimer-kórban szenvedőknél tapasztalt memóriavesztést a glutamát által közvetített agyi jelátvitel módjában bekövetkező változásokkal



hozzák összefüggésbe, az NMDA-receptorok túlzott aktivitása pedig a sejtek károsodását vagy halálát eredményezheti. Az NMDA-receptorok blokkolásával a memantin enyhíti az Alzheimer-kór tüneteit. A hatóanyagot mérsékelt fokú és súlyos Alzheimer-kórban szenvedő betegek kezelésére engedélyezték.

A donepezil egy olyan enzim működését blokkolja, amely normál esetben az acetilkolinnak nevezett neurotranszmittert bontja le. Az Alzheimer-kóros, demenciában szenvedő embereknél az acetilkolin szint a normálisnál alacsonyabb. Az acetilkolin lebomlásának lelassítása révén a donepezil enyhíti az Alzheimer-kór tüneteit. A hatóanyagot enyhe és mérsékelt súlyos Alzheimer-kórban szenvedő betegek kezelésére engedélyezték.

## **Milyen dokumentációt nyújtott be a vállalat a kérelem alátámasztására?**

A Balaxur hatásait először kísérleti modelleken tesztelték, mielőtt embereken kipróbálták volna.

A vállalat nem végzett semmilyen új vizsgálatot Alzheimer-kóros betegekkel. Hét fő vizsgálat eredményeit mutatta be, amelyekbe olyan betegeket (vagy betegek alcsoportját) vontak be, akik egyidejűleg kaptak memantint és donepezilt. Az egyik fő vizsgálatban 404 olyan mérsékelt fokú vagy súlyos Alzheimer-kórban szenvedő beteg vett részt, akik már szedték a donepezilt. Hat hónapos kezelési időszakban hasonlították össze a donepezil kezelés kiegészítésére alkalmazott memantin hatását a kiegészítésként alkalmazott placebo hatásával. A kombinált kezelés hatékonyságát a betegek kognitív tesztekben elért eredményeinek, valamint mindennapos tevékenységekkel kapcsolatos teljesítményének összehasonlításával értékelték. Továbbá a vállalat összegyűjtötte és együtt elemezte a különböző vizsgálatok eredményeit.

A vállalat olyan információkat is benyújtott, melyek révén a memantin és a donepezil kombinációs alkalmazását kívánta bemutatni az Alzheimer-kór kezelésére az Európai Unió egész területén, beleértve a különböző európai országokban rendelkezésre álló, Alzheimer-kór kezelésére vonatkozó irányelveket.

## **Mik voltak a CHMP fő aggályai, amelyek az elutasításhoz vezettek?**

A bizottság aggodalmát fejezte ki, mert a vállalat által bemutatott vizsgálatok negatív eredménnyel jártak, egy fő vizsgálat kivételével, melyben a már donepezilt szedő betegek jobb eredményt értek el a kognitív tesztekben és javult mindennapos tevékenységekkel kapcsolatos teljesítményük is, amikor a donepezil kezelést memantinnal egészítették ki. Elrendezése miatt azonban a vizsgálat nem igazolta a kombinációs kezelés egyértelmű előnyét, mivel a vizsgálatba nem vontak be csak memantinnal kezelt betegekből álló kontrollcsoportot. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a vállalat által biztosított további elemzések nem oszlatták el ezeket az aggályokat.

A bizottság azt is megjegyezte, hogy az egyik publikált vizsgálat nem mutatott jelentős javulást a kombinációs kezelést kapó betegek esetében az egymagában adott memantinhoz képest.

Néhány európai országban használatos a memantin és donepezil kombinációja a mérsékelt fokú vagy közepesen súlyos Alzheimer-kórban szenvedő betegek kezelésére. A CHMP azonban úgy vélte, hogy a különböző európai országokban követett kezelési irányelvek nincsenek összhangban, és a vállalat nem szolgáltat elegendő bizonyítékkal, amely alátámasztotta volna a kombinációs tabletta alkalmazását az ilyen betegeknél.

Ezért a CHMP azon a véleményen volt, hogy a Balaxur előnyei nem haladják meg a kockázatokat, és a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását javasolta.

## **Milyen következményekkel jár az elutasítás a klinikai vizsgálatokban részt vevő betegek számára?**

A vállalat tájékoztatta a CHMP-t, hogy az Európai Unióban jelenleg nem vesz részt beteg Balaxur-ral végzett klinikai vizsgálatokban.