



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2012. gada 18. oktobris  
EMA/CHMP/816057/2012  
EMA/H/C/002708

## Jautājumi un atbildes

---

# Atteikums izsniegt zāļu *Balaxur* memantīna hidrohlorīds / donepezila hidrohlorīds) reģistrācijas apliecību

2012. gada 18. oktobrī Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) pieņēma negatīvu atzinumu, iesakot atteikt reģistrācijas apliecības piešķiršanu zālēm *Balaxur*, kas paredzētas vieglas un vidēji smagas Alcheimera slimības ārstēšanai pacientiem, kuri jau lieto memantīnu un donepezilu.

Reģistrācijas apliecības pieteikuma iesniedzējs ir Vācijas uzņēmums *Merz Pharmaceuticals GmbH*.

## Kas ir *Balaxur*?

*Balaxur* ir zāles, kas satur divas aktīvās vielas – memantīna hidrohlorīdu un donepezila hidrohlorīdu. Bija paredzēts, ka tās būs pieejamas tabletēs (20 mg/10 mg).

## Kādam nolūkam bija paredzēts lietot *Balaxur*?

*Balaxur* bija paredzētas vieglas un vidēji smagas Alcheimera slimības ārstēšanai pacientiem, kuri jau lieto 20 mg memantīna un 10 mg donepezila dienā.

## Kāda ir paredzamā *Balaxur* iedarbība?

*Balaxur* ir kombinēts preparāts, kas satur divas aktīvās vielas, kas Eiropas Savienībā jau ir reģistrētas Alcheimera slimības simptomu ārstēšanai. Alcheimera slimības cēlonis nav zināms, bet uzskata, ka ar šo slimību saistīto atmiņas zudumu, orientācijas zudumu un uzvedības pārmaiņas izraisa neurotransmiteru darbības traucējumi galvas smadzenēs. Neurotransmiteri ir ķīmiskās vielas nervu sistēmā, kas ļauj nervu šūnām savstarpēji sazināties.

Memantīns darbojas, bloķējot *NMDA* receptorus, kuriem parasti piesaistās neurotransmiters glutamāts. Izmaiņas veidā, kā glutamāts pārvada signālus galvas smadzenēs, saista ar Alcheimera slimības gadījumā novēroto atmiņas zudumu, un pārmērīga *NMDA* receptoru aktivitāte var izraisīt šūnu



bojājumu vai bojāeju. Bloķējot NMDA receptorus, memantīns palīdz mazināt Alzheimerera slimības simptomus. Tas ir reģistrēts vieglas un vidēji smagas Alzheimerera slimības ārstēšanai.

Donepezils darbojas, bloķējot enzīmu, kas parasti noārda neurotransmiteru acetilholīnu. Acetilholīna līmenis cilvēkiem ar Alzheimerera slimības izraisītu demenci ir pazemināts. Palēninot acetilholīna noārdīšanu, donepezils palīdz mazināt Alzheimerera slimības simptomus. Tas ir reģistrēts vieglas un vidēji smagas Alzheimerera slimības ārstēšanai.

## **Kādus dokumentus uzņēmums iesniedza pieteikuma pamatošanai?**

Pirms uzsākt pētījumus ar cilvēkiem, *Balaxur* iedarbība tika pārbaudīta eksperimentālos modeļos.

Uzņēmums neveica jaunus pētījumus pacientiem ar Alzheimerera slimību. Tas iesniedza septiņu pamatpētījumu rezultātus. Šajos pētījumos bija iesaistīti pacienti (vai pacientu apakšgrupa), kuri lietoja memantīnu kombinācijā ar donepezilu. Vienā pamatpētījumā bija iesaistīti 404 pacienti ar vieglu vai vidēji smagu Alzheimerera slimību, kuri jau lietoja donepezilu. Ietekmi, ko rada memantīna pievienošana donepezilam, sešus terapijas mēnešus salīdzināja ar ietekmi, ko rada placebo pievienošana. Kombinētās terapijas efektivitāti novērtēja, salīdzinot pacientu rezultātus kognitīvajās pārbaudēs un spēju veikt ikdienas darbības. Uzņēmums arī apkopoja un analizēja dažādos pētījumos iegūtos rezultātus kopumā.

Turklāt uzņēmums iesniedza informāciju, lai apliecinātu memantīna un donepezila kombinācijas lietošanu Alzheimerera slimības ārstēšanai visā Eiropas Savienībā, iekļaujot arī dažādās Eiropas valstīs pieejamās Alzheimerera slimības ārstēšanas vadlīnijas.

## **Kādas bija CHMP galvenās bažas, kuru dēļ tika pieņemts atteikums?**

Komitejai bija bažas par to, ka uzņēmuma iesniegto pētījumi rezultāti bija negatīvi, izņemot vienu pamatpētījumu, kurā pacientiem, kuri jau lietoja donepezilu, pēc memantīna pievienošanas donepezilam uzlabojās kognitīvo pārbažu rezultāti un spēja veikt ikdienas darbības. Taču pētījuma plānojuma dēļ tajā netika pārlicinoši pierādīts kombinētās terapijas ieguvums, jo pētījumā nebija kontroles grupas, kurā būtu iekļauti tikai ar memantīnu ārstēti pacienti. CHMP uzskatīja, ka uzņēmuma papildus iesniegtās analīzes nav kļiedējušas šīs bažas.

Turklāt Komiteja ņēma vērā, ka publicētajā pētījumā nav konstatēta nozīmīga uzlabošanās pacientiem, kuri lieto kombinētu terapiju, salīdzinot ar pacientiem, kuri lieto tikai memantīnu.

Memantīna un donepezila kombināciju dažās Eiropas valstīs lieto, lai ārstētu pacientus ar vieglu vai vidēji smagu Alzheimerera slimību. Taču CHMP uzskatīja, ka ārstēšanas vadlīnijas dažādās Eiropas valstīs nav vienādas un uzņēmums nav iesniedzis pietiekamus pierādījumus, lai pamatotu kombinētu tablešu lietošanu šiem pacientiem.

Tādēļ CHMP uzskatīja, ka pacientu ieguvums, lietojot *Balaxur*, nepārsniedz šo zāļu radīto risku, un ieteica neizsniegt šo zāļu reģistrācijas apliecību.

## **Kādas sekas šis atteikums radīs pacientiem, kuri piedalās klīniskajos pētījumos?**

Uzņēmums paziņoja CHMP, ka pašlaik Eiropas Savienībā neviens pacients nav iesaistīts *Balaxur* klīniskajos pētījumos.