



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vragen en antwoorden

Weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van Balaxur (memantinehydrochloride / donepezilhydrochloride)

Op 18 oktober 2012 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit, met een aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Balaxur, bedoeld voor de behandeling van matige tot matig ernstige ziekte van Alzheimer bij patiënten die al memantine en donepezil gebruiken.

De firma die de aanvraag indiende is Merz Pharmaceuticals GmbH uit Duitsland.

Wat is Balaxur?

Balaxur is een geneesmiddel dat twee werkzame stoffen bevat, memantinehydrochloride en donepezilhydrochloride. Het zou beschikbaar gekomen zijn in de vorm van tabletten (20 mg/10 mg).

Voor welke behandeling was Balaxur bedoeld?

De verwachting was dat Balaxur zou worden gebruikt voor de behandeling van matige tot matig ernstige ziekte van Alzheimer bij patiënten die al een dagelijkse dosis van 20 mg memantine en 10 mg donepezil innemen.

Wat is de verwachte werking van Balaxur?

Balaxur is een combinatiebehandeling die twee werkzame stoffen bevat die al goedgekeurd zijn in de EU voor de behandeling van de symptomen van de ziekte van Alzheimer. De oorzaken van de ziekte van Alzheimer zijn niet bekend, maar men denkt dat het geheugenverlies, de verwardheid en de gedragsymptomen die met de ziekte gepaard gaan, het gevolg zijn van een verstoring van neurotransmitters in de hersenen. Neurotransmitters zijn chemische stoffen in het zenuwstelsel die ervoor zorgen dat zenuwcellen met elkaar kunnen communiceren.



Memantine blokkeert specifieke typen receptoren, de NMDA-receptoren, waaraan de neurotransmitter glutamaat zich normaal gesproken hecht. Veranderingen in de manier waarop glutamaat in de hersenen signalen afgeeft, zijn in verband gebracht met het geheugenverlies dat wordt waargenomen bij de ziekte van Alzheimer, en overactiviteit van de NMDA-receptoren kan leiden tot celschade of celdood. Door de NMDA-receptoren te blokkeren helpt memantine de symptomen van de ziekte van Alzheimer te verminderen. Het is goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met matige tot ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer.

Donepezil blokkeert de werking van een enzym dat normaal gesproken de neurotransmitter acetylcholine afbreekt. De concentratie acetylcholine is lager bij mensen die als gevolg van de ziekte van Alzheimer lijden aan dementie. Door de afbraak van acetylcholine te vertragen helpt donepezil de symptomen van de ziekte van Alzheimer te verminderen. Het is goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met lichte tot matige vormen van de ziekte van Alzheimer.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De werking van Balaxur werd eerst in proefmodellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht.

De firma voerde geen nieuwe onderzoeken uit bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Zij overlegde de resultaten van zeven hoofdonderzoeken, waarbij patiënten (of een subgroep van patiënten) betrokken waren die gelijktijdig memantine en donepezil toegediend kregen. Bij één hoofdonderzoek waren 404 patiënten betrokken met matige tot ernstige ziekte van Alzheimer die al donepezil gebruikten. Het effect van de toevoeging van memantine aan donepezil werd gedurende zes maanden behandeling vergeleken met dat van de toevoeging van placebo. De werkzaamheid van de combinatiebehandeling werd beoordeeld door de prestaties van de patiënten in cognitieve tests en tijdens het verrichten van de normale dagelijkse activiteiten met elkaar te vergelijken. Daarnaast voegde de firma de resultaten van de onderzoeken samen en werden deze geanalyseerd.

De firma overlegde ook informatie over het gelijktijdig gebruik van memantine en donepezil bij de behandeling van de ziekte van Alzheimer in de hele Europese Unie, waaronder de beschikbare richtsnoeren voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer in verschillende Europese landen.

Wat waren de grootste problemen die geleid hebben tot weigering van de handelsvergunning?

Het CHMP had bedenkingen over het feit dat de resultaten van de door de firma overgelegde onderzoeken negatief waren op één hoofdonderzoek na, waarin patiënten die al donepezil gebruikten, beter scoorden in cognitieve tests en tijdens het verrichten van de normale dagelijkse activiteiten wanneer memantine aan de behandeling met donepezil werd toegevoegd. Als gevolg van de opzet van het onderzoek werd echter geen duidelijk voordeel van de combinatiebehandeling aangetoond, aangezien er geen controlearm was met patiënten die alleen met memantine werden behandeld. Het CHMP was van oordeel dat de door de firma verstrekte aanvullende analyses deze bedenkingen niet wegnamen.

Het CHMP merkte ook op dat uit een gepubliceerd onderzoek geen significante verbetering bleek op te treden bij patiënten die de combinatiebehandeling toegediend kregen ten opzichte van patiënten die alleen memantine gebruikten.

De combinatie van memantine en donepezil wordt in sommige Europese landen gebruikt om patiënten met matige tot matig ernstige ziekte van Alzheimer te behandelen. Het CHMP was echter van oordeel dat de richtsnoeren voor behandeling in verschillende Europese landen niet met elkaar

overeenkwamen en dat de firma onvoldoende bewijs ter ondersteuning van het gebruik van een combinatie-tablet bij deze patiënten had overgelegd.

Daarom was het CHMP van mening dat de voordelen van Balaxur niet opwogen tegen de risico's ervan en adviseerde het de handelsvergunning te weigeren.

Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven?

De firma heeft het CHMP laten weten dat er in de Europese Unie momenteel geen patiënten deelnemen aan klinische proeven met Balaxur.