



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Otázky a odpovede

Zamietnutie povolenia na uvedenie lieku Balaxur (memantínchlorid/donepezilchlorid) na trh

Dňa 18. októbra 2012 prijal Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) negatívne stanovisko odporúčajúce zamietnutie povolenia na uvedenie lieku Balaxur na trh určeného na liečbu miernej až stredne závažnej Alzheimerovej choroby u pacientov, ktorí už užívajú memantín a donepezil.

O udelenie povolenia požiadala spoločnosť Merz Pharmaceuticals GmbH, Nemecko.

Čo je liek Balaxur?

Liek Balaxur obsahuje dve účinné látky: memantínchlorid a donepezilchlorid. Mal byť dostupný vo forme tabliet (20 mg/10 mg).

Aké bolo predpokladané použitie lieku Balaxur?

Liek Balaxur sa mal používať na liečbu miernej až stredne závažnej Alzheimerovej choroby u pacientov, ktorí už užívajú dennú dávku 20 mg memantínu a 10 mg donepezilu.

Akým spôsobom by mal liek Balaxur účinkovať?

Liek Balaxur je kombinovaný liek obsahujúci dve účinné látky, ktoré sú už v EÚ povolené na liečbu symptómov Alzheimerovej choroby. Príčiny Alzheimerovej choroby sú neznáme, ale usudzuje sa, že súvisiace symptómy straty pamäti, dezorientácie a zmeny správania sú spôsobené narušením funkcie neurotransmiterov v mozgu. Neurotransmitery sú chemické látky v nervovom systéme, ktoré umožňujú nervovým bunkám navzájom komunikovať.

Memantín pôsobí tak, že blokuje typy receptorov nazývané receptory NMDA, na ktoré sa normálne viaže neurotransmitter glutamát. Zmeny v spôsobe, akým glutamát prenáša signály v mozgu, sa dávajú do súvislosti so stratou pamäti pozorovanou pri Alzheimerovej chorobe a nadmerná aktivita receptorov NMDA môže mať za následok poškodenie alebo smrť bunky. Blokovaním receptorov NMDA memantín



pomáha znižovať symptómy Alzheimerovej choroby. Je povolený na liečbu pacientov s miernymi až závažnými formami Alzheimerovej choroby.

Donepezil pôsobí tak, že blokuje činnosť enzýmu, ktorý normálne odbúrava neurotransmitter nazývaný acetylcholíin. U ľudí, ktorí trpia demenciou súvisiacou s Alzheimerovou chorobou, je hladina acetylcholíinu nižšia. Spomalením odbúravania acetylcholíinu donepezil pomáha redukovať symptómy Alzheimerovej choroby. Je povolený na liečbu pacientov s miernymi až stredne závažnými formami Alzheimerovej choroby.

Akou dokumentáciou podložila spoločnosť svoju žiadosť?

Účinok lieku Balaxur sa najprv skúmal na pokusných modeloch a potom na ľuďoch.

Spoločnosť neuskutočnila žiadne nové štúdie s pacientmi s Alzheimerovou chorobou. Predložila výsledky siedmich hlavných štúdií zahŕňajúcich pacientov (alebo podskupinu pacientov), ktorí dostávali súčasne memantín a donepezil. Jedna hlavná štúdia zahŕňala 404 pacientov s miernou až závažnou Alzheimerovou chorobou, ktorí už užívali donepezil. Účinky pridania memantínu k donepezilu sa porovnávali s pridaním placebo počas šiestich mesiacov liečby. Účinnosť kombinovanej liečby sa vyhodnocovala porovnaním úspešnosti pacientov v kognitívnych testoch a pri vykonávaní činností každodenného života. Spoločnosť okrem toho spojila a analyzovala výsledky z rôznych štúdií dohromady.

Spoločnosť predložila aj informácie na potvrdenie používania kombinácie memantínu a donepezilu na liečbu Alzheimerovej choroby v Európskej únii vrátane dostupných usmernení na liečbu Alzheimerovej choroby v rôznych európskych krajinách.

Aké boli hlavné výhrady výboru CHMP, ktoré viedli k zamietnutiu?

Výbor mal výhrady k tomu, že štúdie predložené spoločnosťou mali negatívne výsledky okrem jednej hlavnej štúdie, v ktorej pacienti už užívajúcí donepezil dosiahli vyššiu úspešnosť v kognitívnych testoch a v činnostiach každodenného života, ak sa k liečbe donepezilom pridal memantín. Štúdia však vzhľadom na použitý model nepreukázala jasný prínos kombinovanej liečby, pretože neobsahovala kontrolné rameno s pacientmi liečenými len memantínom. Výbor CHMP usúdil, že doplnkové analýzy, ktoré poskytla spoločnosť, tieto výhrady nerozptýlili.

Výbor takisto konštatoval, že publikovaná štúdia nepreukázala výrazné zlepšenie u pacientov užívajúcich kombinovanú liečbu v porovnaní so samostatným memantínom.

Kombinácia memantínu a donepezilu sa v niektorých európskych krajinách používa na liečbu pacientov s miernou až stredne závažnou Alzheimerovou chorobou. Výbor CHMP však usúdil, že usmernenia na liečbu nie sú v jednotlivých európskych krajinách jednotné a že spoločnosť neposkytla dostatočné dôkazy na podporu používania kombinovanej tablety u týchto pacientov.

Výbor CHMP bol preto toho názoru, že prínosy lieku Balaxur neprevyšujú jeho riziká, a odporučil zamietnuť povolenie na uvedenie na trh.

Aké sú dôsledky zamietnutia pre pacientov, ktorí sa zúčastňujú v klinických skúšaníach?

Spoločnosť informovala výbor CHMP, že v súčasnosti sa v Európskej únii nezúčastňujú v klinických skúšaníach lieku Balaxur žiadni pacienti.