



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Frågor och svar

Avslag för godkännande för försäljning av Balaxur (memantinhydroklorid/donepezilhydroklorid)

Den 18 oktober 2012 antog Kommittén för humanläkemedel, CHMP, ett negativt yttrande med rekommendationen att avslå ansökan om godkännande för försäljning av läkemedlet Balaxur, avsett för behandling av måttlig till måttligt svår Alzheimers sjukdom hos patienter som redan tar memantin och donepezil.

Företaget som ansökte om godkännande för försäljning är Merz Pharmaceuticals GmbH i Tyskland.

Vad är Balaxur?

Balaxur är ett läkemedel som innehåller två aktiva substanser: memantinhydroklorid och donepezilhydroklorid. Det skulle ha funnits som tabletter (20 mg/10 mg).

Vad skulle Balaxur användas för?

Balaxur skulle användas för att behandla måttlig till måttligt svår Alzheimers sjukdom hos patienter som redan tar en daglig dos av 20 mg memantin och 10 mg donepezil.

Hur var det tänkt att Balaxur skulle verka?

Balaxur är en kombinationsbehandling som innehåller två aktiva substanser som redan godkänts i EU för behandling av symtomen på Alzheimers sjukdom. Det är inte känt vad som orsakar Alzheimers sjukdom, men den minnesförlust och desorientering och de beteendesyntom som förknippas med sjukdomen tros bero på en störning av signalsubstanserna i hjärnan. Signalsubstanser är kemiska ämnen i nervsystemet som gör att nervceller kan kommunicera med varandra.

Memantin verkar genom att blockera en slags receptorer som kallas NMDA-receptorer och som signalsubstansen glutamat brukar fästa vid. Förändringar av hur glutamat överför signaler inuti hjärnan har kopplats till den minnesförlust som kan iakttas vid Alzheimers sjukdom, och överaktivitet



hos NMDA-receptorerna kan leda till att celler skadas eller dör. Genom att blockera NMDA-receptorerna bidrar memantin till att symtomen på Alzheimers sjukdom minskar. Det är godkänt för behandling av patienter med måttliga till svåra former av Alzheimers sjukdom.

Donepezil verkar genom att blockera effekten av ett enzym som normalt bryter ner en signalsubstans som kallas acetylkolin. Halterna av acetylkolin är lägre hos personer som drabbats av demens vid Alzheimers sjukdom. Genom att sakta ner nedbrytningen av acetylkolin bidrar donepezil till att symtomen på Alzheimers sjukdom minskar. Det är godkänt för behandling av patienter med lindriga till måttligt svåra former av Alzheimers sjukdom.

Vad har företaget lämnat in som stöd för sin ansökan?

Effekterna av Balaxur prövades först i olika experimentmodeller innan de studerades på människor.

Företaget utförde inga nya studier på patienter med Alzheimers sjukdom. Det lade fram resultaten av sju huvudstudier, däribland med patienter (eller en undergrupp patienter) som fick memantin och donepezil tillsammans. I en huvudstudie ingick 404 patienter med måttlig till svår Alzheimers sjukdom som redan tog donepezil. Effekterna av att lägga till memantin till donepezil jämfördes med att lägga till placebo under sex månaders behandling. Kombinationsbehandlingens effekt bedömdes genom jämförelser av patienternas resultat i kognitiva tester och hur de utförde aktiviteter i det dagliga livet. Företaget samlade och analyserade dessutom resultaten från de olika studierna tillsammans.

Företaget lade även fram information som skulle visa den kombinerade användningen av memantin och donepezil för behandling av Alzheimers sjukdom inom EU, inräknat tillgängliga riktlinjer för behandling av Alzheimers sjukdom i olika europeiska länder.

Vad var det som främst fick CHMP att rekommendera avslag av ansökan?

Kommittén hyste farhågor över att de studier som företaget lagt fram uppvisade negativa resultat. Undantaget var en enda huvudstudie där patienter som redan tog donepezil presterade bättre i kognitiva tester och i aktiviteter i det dagliga livet när memantin lades till behandling med donepezil. Till följd av studiens utformning visade den dock inte på en tydlig fördel för kombinationsbehandlingen, då denna inte omfattade en kontrollgrupp med patienter som behandlades med enbart memantin. CHMP ansåg inte att dessa farhågor besvarades av de kompletterande analyser som företaget lämnade in.

Kommittén noterade också att en publicerad studie inte visade någon signifikant förbättring hos patienter som tog kombinationsbehandlingen jämfört med enbart memantin.

Kombinationen av memantin och donepezil används i vissa europeiska länder för behandling av patienter med måttlig till måttligt svår Alzheimers sjukdom. CHMP fann dock att behandlingsriktlinjerna skilde sig åt mellan olika europeiska länder och att företaget inte hade lämnat in tillräckliga bevis till stöd för användningen av en kombinationstablett hos dessa patienter.

Därför fann CHMP att nyttan med Balaxur inte är större än riskerna och rekommenderade att ansökan om godkännande för försäljning skulle avslås.

Vilka följder får avslaget för patienter i kliniska prövningar?

Företaget informerade CHMP om att inga patienter för närvarande deltar i kliniska prövningar med Balaxur inom EU.