

18. oktoober 2012
EMA/CHMP/816079/2012
EMA/H/C/002424

Teabedokument

Acrescenti (memantiinvesinikkloriid/donepesiilvesinikkloriid) müügiloo andmisest keeldumine

18. oktoobril 2012 avaldas inimravimite komitee negatiivse arvamuse, soovitades keelduda Acrescenti müügiloo andmisest. Acrescenti kavatseti kasutada mõõduka kuni mõõdukalt raske Alzheimeri tõve ravimiseks patsientidel, kes juba võtavad memantiini ja donepesiili.

Müügiluba taotles Taani ettevõtte H. Lundbeck A/S.

Mis on Acrescent?

Acrescent on ravim, mis sisaldab kahte toimeainet: memantiinvesinikkloriidi ja donepesiilvesinikkloriidi. Ravimit kavatseti turustada tablettidena (20 mg / 10 mg).

Milleks kavatseti Acrescenti kasutada?

Acrescenti kavatseti kasutada mõõduka kuni mõõdukalt raske Alzheimeri tõvega raviks patsientidel, kes juba võtavad ööpäevas 20 mg memantiini ja 10 mg donepesiili.

Milline on Acrescenti eeldatav toime?

Acrescent on kombinatsioonravim, mille mõlemal toimeainel juba on Euroopa Liidus müügiluba ja mis on näidustatud Alzheimeri tõve sümptomite raviks. Alzheimeri tõve tekkepõhjus ei ole teada, kuid kaasnevad mälukaotus, orienteerumishäired ja käitumishäired arvatakse tulenevat aju neurotransmitterite häirest. Neurotransmitterid on närvisüsteemi keemilised ained, mis vahendavad signaale närvirakkude vahel.

Memantiini toime seisneb selles, et ta blokeerib teatud retseptoreid (NMDA-retseptoreid), millele tavaliselt kinnitub glutamaat. Alzheimeri tõve korral täheldatud mälukaotust on seostatud muudatustega viisis, kuidas glutamaat edastab ajus signaale. NMDA-retseptorite liigtalitlus võib

kahjustada rakke või põhjustada surma. NMDA-retseptoreid blokeerides aitab memantiin Alzheimeri tõve sümptomeid leevendada. Memantiin on näidustatud mõõduka kuni raske Alzheimeri tõvega patsientide raviks.

Donepesiili toime seisneb neurotransmitterit atsetüülkoliini lagundava ensüümi blokeerimises. Alzheimeri tõvega kaasuva dementsiaga patsientidel on atsetüülkoliini sisaldus veres väike. Atsetüülkoliini lagunemist aeglustades aitab donepesiil Alzheimeri tõve sümptomeid leevendada. Donepesiil on näidustatud kerge kuni mõõdukalt raske Alzheimeri tõvega patsientide raviks.

Mis dokumendid esitas ettevõtte oma taotluse toetuseks?

Enne inimuuringuid kontrolliti Acrescenti toimet muude katsetega.

Ettevõtte ei teinud Alzheimeri tõvega patsientidega uusi uuringuid. Ettevõtte esitas 7 põhiuuringu tulemused, sealhulgas selliste uuringute tulemused, milles patsiendid (või osa patsiente) võtsid memantiini ja donepesiili koos. Ühes põhiuuringus osales 404 mõõduka kuni raske Alzheimeri tõvega patsienti, kes juba võtsid donepesiili. Uuringus võrreldi memantiini lisamist donepesiilile platseebo lisamisega donepesiilile 6 ravikuu jooksul. Kombinatsioonravi efektiivsust hinnati patsientide tulemuste järgi kognitiivsetes testides ja võimes sooritada tavategevusi. Lisaks koondas ettevõtte eri uuringute tulemused ja võrdles neid.

Ettevõtte esitas ka teabe memantiini ja donepesiili koos kasutamise kohta Alzheimeri tõve ravis Euroopa Liidus, sealhulgas Alzheimeri tõve olemasolevate ravisuuniste kohta Euroopa riikides.

Mis olid peamised põhjused, mille tõttu soovitas inimravimite komitee müügiloa andmisest keelduda?

Komitee väljendas ettevaatlikkust, et ettevõtte esitatud uuringutes olid negatiivsed tulemused kõigis peale ühe põhiuuringu, milles varem juba donepesiili võtnud patsientide tulemused kognitiivsetes testides ja suutlikkus sooritada tavategevusi olid paremad pärast memantiini lisamist donepesiiliravile. Samas ei tõendanud uuring ülesehituse tõttu kombinatsioonravi selget kasulikkust, sest uuringus puudus ainult memantiini võtnud patsientide kontrollrühm. Inimravimite komitee arvates ei lahendanud ettevõtte esitatud lisaanalüüsid probleemi.

Inimravimite komitee märkis samuti, et ühes avaldatud uuringus puudus kombinatsioonravimit võtnud patsientide seisundi oluline paranemine ainult memantiini võtnud patsientide seisundiga võrreldes.

Memantiini ja donepesiili kombinatsiooni kasutatakse mõnes Euroopa riigis mõõduka kuni mõõdukalt raske Alzheimeri tõvega patsientide raviks. Inimravimite komitee märkis siiski, et ravisuunised ei olnud Euroopa riikides ühetaolised ja ettevõtte ei olnud esitanud piisavalt tõendavaid andmeid, mis toetaksid nendel patsientidel kombineeritud tablettide kasutamist.

Seetõttu oli inimravimite komitee arvamusel, et Acrescenti kasulikkus ei ole suurem kui sellega kaasnevad riskid, ja soovitas müügiloa andmisest keelduda.

Kuidas mõjutab müügiloa andmisest keeldumine kliinilistes uuringutes osalevaid patsiente?

Ettevõtte teatas inimravimite komiteele, et Acrescenti kliinilistes uuringutes ei osale praegu Euroopa Liidus ühtegi patsienti.