



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 de octubre de 2012  
EMA/CHMP/816057/2012  
EMA/H/C/002708

## **Preguntas y respuestas**

---

# **Denegación de la autorización de comercialización para Balaxur (memantina hidrocloreto / donepezilo hidrocloreto)**

El 18 de octubre de 2012, el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) emitió un dictamen negativo, recomendando denegar la autorización de comercialización para el medicamento Balaxur, indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada o moderadamente grave en pacientes que ya están siendo medicados con memantina y donepezilo.

La empresa que había solicitado la autorización era la empresa alemana Merz Pharmaceuticals GmbH.

### **¿Qué es Balaxur?**

Balaxur es un medicamento que contiene dos principios activos: memantina hidrocloreto y donepezilo hidrocloreto. Se iba a presentar en forma de comprimidos (20 mg/10 mg).

### **¿A qué uso estaba destinado Balaxur?**

Balaxur estaba destinado al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada o moderadamente grave, en pacientes que ya estaban siendo medicados con una dosis diaria de 20 mg de memantina y 10 mg de donepezilo.

### **¿Cómo estaba previsto que actuase Balaxur?**

Balaxur es un tratamiento combinado que contiene dos principios activos que ya están autorizados en la UE para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Se desconocen las causas de la enfermedad de Alzheimer, pero se cree que la pérdida de memoria, la desorientación y los síntomas conductuales asociados se deben a una alteración de los neurotransmisores cerebrales. Los neurotransmisores son sustancias presentes en el sistema nervioso que permiten la comunicación entre las neuronas.



La memantina actúa bloqueando un tipo de receptores, llamados receptores NMDA, a los que habitualmente se une el neurotransmisor glutamato. Los cambios en la forma en la que el glutamato transmite las señales en el cerebro se han relacionado con la pérdida de memoria que se observa en la enfermedad de Alzheimer y la hiperactividad de los receptores NMDA puede provocar daños o muerte en las células. Al bloquear los receptores NMDA, la memantina ayuda a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Está autorizada para el tratamiento de pacientes con formas moderadas o graves de la enfermedad de Alzheimer.

El donepezilo actúa bloqueando la acción de una enzima que normalmente descompone un neurotransmisor llamado acetilcolina. Los niveles de acetilcolina son bajos entre las personas que padecen demencia en la enfermedad de Alzheimer. Al ralentizar la descomposición de la acetilcolina, el donepezilo ayuda a reducir los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Está autorizado para tratar pacientes con formas leves o moderadamente graves de la enfermedad de Alzheimer.

### **¿Qué documentación presentó la empresa en apoyo de su solicitud?**

Los efectos de Balaxur se probaron en modelos experimentales antes de estudiarse en humanos.

La empresa no realizó estudios nuevos en pacientes con enfermedad de Alzheimer, sino que presentó los resultados de siete estudios principales, que incluyeron a pacientes (o a un subconjunto de pacientes) medicados con memantina y donepezilo a la vez. En un estudio principal participaron 404 pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada o grave que ya estaban tomando donepezilo. Se comparó el efecto de añadir memantina o placebo a donepezilo durante seis meses de tratamiento. La eficacia del tratamiento combinado se evaluó comparando la puntuación de los pacientes en pruebas cognitivas y en la realización de actividades cotidianas. Además, la empresa agrupó y analizó conjuntamente los resultados de distintos estudios.

La empresa también presentó información para demostrar la utilización de memantina y donepezilo combinados para tratar la enfermedad de Alzheimer en la Unión Europea, que incluyó las guías disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en distintos países europeos.

### **¿Cuáles eran las principales reservas del CHMP que provocaron la denegación?**

El Comité expresó su inquietud porque los resultados de los estudios presentados por la empresa eran negativos, excepto los de un estudio principal en el que los pacientes que ya estaban tomando donepezilo obtuvieron mejor puntuación en las pruebas cognitivas y en las actividades cotidianas cuando se añadió memantina al tratamiento con donepezilo. Sin embargo, debido al diseño del estudio, no pudo demostrarse un beneficio claro del tratamiento combinado, ya que no se incluyó un grupo de control de pacientes tratados solo con memantina. El CHMP consideró que los otros análisis presentados por la empresa no bastaban para rebatir sus objeciones.

El Comité también observó que un estudio publicado no demostraba una mejoría importante en los pacientes que tomaban el tratamiento combinado frente a los medicados solo con memantina.

La combinación de memantina y donepezilo se emplea en algunos países europeos para tratar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada o moderadamente grave. Sin embargo, el CHMP consideró que las guías de tratamiento no eran uniformes entre los países europeos y que la empresa no había aportado datos suficientes para apoyar el uso de un comprimido combinado en estos pacientes.

Por lo tanto, el CHMP consideró que los beneficios de Balaxur no eran mayores que los riesgos y recomendó rechazar su autorización de comercialización.

## **¿Qué consecuencias tiene esta denegación para los pacientes que participan en ensayos clínicos?**

La empresa informó al CHMP de que actualmente no hay pacientes que participen en ensayos clínicos con Balaxur en la Unión Europea.