



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Questions et réponses

Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Balaxur (chlorhydrate de mémantine/chlorhydrate de donépézil)

Le 18 octobre 2012, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif, recommandant le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament Balaxur, destiné au traitement des formes modérées à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer chez les patients qui prennent déjà de la mémantine et du donépézil.

La société qui a demandé l'autorisation de mise sur le marché est Merz Pharmaceuticals GmbH, Allemagne.

Qu'est-ce que Balaxur?

Balaxur est un médicament qui contient deux principes actifs, le chlorhydrate de mémantine et le chlorhydrate de donépézil. Il devait se présenter sous la forme de comprimés (20 mg/10 mg).

Dans quel cas Balaxur devait-il être utilisé?

Balaxur devait être utilisé pour le traitement des formes modérées à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer, chez les patients qui prennent déjà une dose quotidienne de 20 mg de mémantine et de 10 mg de donépézil.

Comment Balaxur doit-il agir?

Balaxur est un traitement combiné contenant deux principes actifs qui sont déjà autorisés dans l'UE pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer. Les causes de la maladie d'Alzheimer sont inconnues, mais les symptômes de perte de mémoire, de désorientation et comportementaux associés à cette maladie seraient dus à une perturbation des neurotransmetteurs dans le cerveau. Les



neurotransmetteurs sont des substances chimiques du système nerveux qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles.

La mémantine agit en bloquant certains types de récepteurs, appelés les récepteurs NMDA, auxquels le neurotransmetteur glutamate se fixe normalement. Les modifications du mode de transmission des signaux dans le cerveau par le glutamate ont été associées à la perte de mémoire observée dans la maladie d'Alzheimer. De plus, une activité excessive des récepteurs NMDA peut provoquer des lésions cellulaires ou la mort cellulaire. En bloquant les récepteurs NMDA, la mémantine contribue à réduire les symptômes de la maladie d'Alzheimer. Elle est autorisée pour traiter des patients atteints de formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer.

Le donépézil agit en bloquant l'action d'une enzyme qui, normalement, dégrade un neurotransmetteur appelé acétylcholine. Les niveaux d'acétylcholine sont plus bas chez les personnes souffrant de démence dans la maladie d'Alzheimer. En ralentissant la dégradation de l'acétylcholine, le donépézil contribue à réduire les symptômes de la maladie d'Alzheimer. Il est autorisé pour traiter des patients atteints de formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

Les effets de Balaxur ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme.

La société n'a effectué aucune nouvelle étude chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. Elle a présenté les résultats de sept études principales, incluant des patients (ou un sous-groupe de patients) ayant reçu simultanément de la mémantine et du donépézil. Une étude principale portait sur 404 patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer qui prenaient déjà du donépézil. Les effets de l'ajout de mémantine au donépézil ont été comparés à l'ajout d'un placebo pendant six mois de traitement. L'efficacité du traitement combiné a été évaluée en comparant les résultats obtenus par les patients à des tests cognitifs et leur capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne. De plus, la société a groupé et analysé les résultats des différentes études ensemble.

La société a également présenté des informations destinées à témoigner de l'utilisation de la mémantine et du donépézil en association pour traiter la maladie d'Alzheimer dans l'ensemble de l'Union européenne, notamment les lignes directrices disponibles pour le traitement de la maladie d'Alzheimer dans différents pays européens.

Quelles ont été les principales réserves du CHMP ayant conduit au refus?

Le comité s'inquiétait de ce que les études présentées par la société avaient des résultats négatifs, à l'exception d'une étude principale, dans laquelle les patients déjà sous donépézil obtenaient de meilleurs résultats aux tests cognitifs et arrivaient mieux à effectuer les activités de la vie quotidienne lorsque la mémantine était ajoutée au traitement par le donépézil. Cependant, le protocole de l'étude n'a pas permis de mettre en évidence un bénéfice manifeste du traitement combiné, car l'étude ne comportait pas de bras témoin pour les patients traités par la mémantine seule. Le CHMP a estimé que les analyses supplémentaires fournies par la société ne répondaient pas à ces inquiétudes.

Le comité a également constaté qu'une étude publiée n'a pas montré d'amélioration significative chez les patients sous traitement combiné, comparativement à ceux sous mémantine seule.

L'association de mémantine et de donépézil est utilisée dans certains pays européens pour traiter les patients atteints de formes modérées à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, le CHMP a estimé que les lignes directrices relatives au traitement n'étaient pas uniformes d'un pays

européen à l'autre et que la société n'avait pas fourni suffisamment de preuves à l'appui de l'utilisation d'un comprimé associant les deux principes actifs chez ces patients.

Par conséquent, l'avis du CHMP était que les bénéfices de Balaxur n'étaient pas supérieurs à ses risques, et le comité a donc recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant aux essais cliniques?

La société a informé le CHMP qu'actuellement, il n'y a pas de patients inclus dans des essais cliniques utilisant Balaxur dans l'Union européenne.