



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

18 ottobre 2012  
EMA/CHMP/816057/2012  
EMA/H/C/002424

## Domande e risposte

---

# Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Balaxur (memantina cloridrato/donezepil cloridrato)

Il 18 ottobre 2012, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo, raccomandando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Balaxur, destinato al trattamento della malattia di Alzheimer di grado da moderato a moderatamente grave, in pazienti che stanno già assumendo memantina e donezepil.

La ditta che ha presentato la richiesta di autorizzazione è la Merz Pharmaceuticals GmbH, Germania.

## Che cos'è Balaxur?

Balaxur è un medicinale che contiene due principi attivi, memantina cloridrato e donezepil cloridrato. Avrebbe dovuto essere disponibile in compresse (20 mg/10 mg).

## Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Balaxur?

Balaxur avrebbe dovuto essere usato per trattare la malattia di Alzheimer di grado da moderato a moderatamente grave in pazienti che stavano già assumendo una dose giornaliera di 20 mg di memantina e 10 mg di donezepil.

## Come avrebbe dovuto agire Balaxur?

Balaxur è una terapia di associazione che contiene due principi attivi già autorizzati nell'UE per trattare i sintomi della malattia di Alzheimer. Le cause della malattia di Alzheimer non sono note, ma si ritiene che la perdita di memoria, il disorientamento e i sintomi comportamentali associati siano dovuti a un disturbo dei neurotrasmettitori cerebrali. I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche presenti nel sistema nervoso che permettono alle cellule nervose di comunicare tra loro.

Memantina agisce bloccando dei recettori chiamati recettori NMDA, ai quali solitamente si lega il glutammato del neurotrasmettitore. Le variazioni del modo in cui il glutammato trasmette i segnali



all'interno del cervello sono state correlate alla perdita di memoria osservata nella malattia di Alzheimer, mentre l'iperattività dei recettori NMDA può determinare danni alle cellule o morte cellulare. Bloccando i recettori NMDA, memantina aiuta a ridurre i sintomi della malattia di Alzheimer. Questo medicinale è autorizzato per il trattamento di pazienti affetti da forme da moderate a gravi della malattia di Alzheimer.

Donezepil agisce bloccando l'azione di un enzima che solitamente scinde un neurotrasmettitore chiamato acetilcolina. I livelli di acetilcolina sono minori nelle persone che soffrono di demenza con malattia di Alzheimer. Rallentando la scissione dell'acetilcolina, donezepil aiuta a ridurre i sintomi della malattia di Alzheimer. Questo medicinale è autorizzato per il trattamento di pazienti affetti da forme da lievi a moderatamente gravi della malattia di Alzheimer.

### **Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?**

Gli effetti di Balaxur sono stati testati, in prima istanza, tramite modelli sperimentali prima di passare allo studio degli effetti sull'uomo.

La ditta non ha condotto nuovi studi su pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer. Ha presentato i risultati di sette studi principali condotti su pazienti (o su un sottogruppo di pazienti) che ricevevano memantina e donezepil insieme. Uno studio principale ha coinvolto 404 pazienti affetti da malattia di Alzheimer da moderata a grave che stavano già assumendo donezepil. Gli effetti dell'aggiunta di memantina a donezepil sono stati confrontati con l'aggiunta di placebo per sei mesi di trattamento. L'efficacia della terapia di associazione è stata valutata confrontando il rendimento dei pazienti in test cognitivi e nello svolgimento delle normali attività quotidiane. La ditta ha inoltre raggruppato e analizzato insieme i risultati dei diversi studi.

La ditta ha anche presentato informazioni tese a dimostrare l'uso associato di memantina e donezepil per il trattamento della malattia di Alzheimer nell'Unione europea, incluse le linee guida disponibili per il trattamento della malattia di Alzheimer in diversi Paesi europei.

### **Quali sono stati i principali motivi che hanno portato il CHMP al rifiuto?**

I timori del comitato erano dovuti al fatto che i risultati degli studi presentati dalla ditta erano negativi tranne per uno studio principale, nel quale i pazienti che già assumevano donezepil hanno presentato un rendimento migliore nei test cognitivi e nello svolgimento delle attività quotidiane quando memantina è stata aggiunta al trattamento con donezepil. A causa del disegno dello studio, però, non è stato dimostrato un vantaggio evidente della terapia di associazione, in quanto non era presente un braccio di controllo con pazienti trattati solo con memantina. Il CHMP ha ritenuto che le analisi aggiuntive fornite dalla ditta non dissipassero questi timori.

Il comitato ha anche osservato che uno studio pubblicato non ha mostrato un miglioramento significativo nei pazienti che assumevano la terapia di associazione rispetto a memantina da sola.

L'associazione di memantina e donezepil è utilizzata in alcuni Paesi europei per trattare i pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado da moderato a moderatamente grave. Il CHMP ha però ritenuto che le linee guida per il trattamento non fossero coerenti nei diversi Paesi europei e che la ditta non abbia fornito prove sufficienti a supporto dell'uso di una terapia di associazione in questi pazienti.

Il CHMP ha quindi ritenuto che i vantaggi di Balaxur non superassero i suoi rischi e ha raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

## **Quali conseguenze ha questo rifiuto sui pazienti che partecipano a sperimentazioni cliniche?**

La ditta ha informato il CHMP che all'ora attuale non vi sono pazienti inclusi in sperimentazioni cliniche su Balaxur nell'Unione europea.