



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Perguntas e respostas

---

# Recusa da Autorização de Introdução no Mercado para o Balaxur (cloridrato de memantina/cloridrato de donepezilo)

Em 18 de outubro de 2012, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) adotou um parecer negativo recomendando a recusa da Autorização de Introdução no Mercado para o medicamento Balaxur, destinado ao tratamento da doença de Alzheimer moderada a moderadamente grave em doentes que já se encontram a tomar memantina e donepezilo.

A empresa que solicitou a autorização de introdução no mercado é a Merz Pharmaceuticals GmbH, da Alemanha.

## O que é o Balaxur?

O Balaxur é um medicamento que contém duas substâncias ativas, cloridrato de memantina e cloridrato de donepezilo. O medicamento estaria disponível sob a forma de comprimidos (20 mg/10 mg).

## Qual a utilização prevista para o Balaxur?

Previa-se que o Balaxur fosse utilizado para o tratamento da doença de Alzheimer moderada a moderadamente grave em doentes que já se encontrassem a tomar uma dose diária de 20 mg de memantina e 10 mg de donepezilo.

## Como deveria funcionar o Balaxur?

O Balaxur é um tratamento de associação que contém duas substâncias ativas que já se encontram autorizadas na UE para o tratamento dos sintomas da doença de Alzheimer. As causas da doença de Alzheimer não são conhecidas mas pensa-se que a perda de memória, a desorientação e os distúrbios comportamentais que lhe estão associados sejam causados por uma perturbação dos



neurotransmissores no cérebro. Os neurotransmissores são substâncias químicas do sistema nervoso que permitem que as células nervosas comuniquem entre si.

O modo de funcionamento da memantina consiste em bloquear tipos de recetores chamados recetores NMDA, aos quais se liga o neurotransmissor glutamato. As alterações na forma como o glutamato transmite sinais no interior do cérebro têm sido associadas à perda de memória observada na doença de Alzheimer, e a hiperatividade dos recetores NMDA pode resultar em danos celulares ou morte celular. Ao bloquear os recetores NMDA, a memantina ajuda a reduzir os sintomas da doença de Alzheimer. Esta substância ativa está autorizada para o tratamento de doentes com formas moderadas a graves da doença de Alzheimer.

O modo de funcionamento do donepezilo consiste em bloquear a ação de uma enzima que decompõe um neurotransmissor chamado acetilcolina. Os níveis de acetilcolina são mais baixos nas pessoas que sofrem de demência na doença de Alzheimer. Ao abrandar a decomposição da acetilcolina, o donepezilo ajuda a reduzir os sintomas da doença de Alzheimer. Esta substância ativa está autorizada para o tratamento de doentes com formas ligeiras a moderadamente graves da doença de Alzheimer.

### **Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido?**

Os efeitos do Balaxur foram testados em modelos experimentais antes de serem estudados em seres humanos.

A empresa não realizou novos estudos em pessoas com doença de Alzheimer. Apresentou os resultados de sete estudos principais, que incluíram doentes (ou um subconjunto de doentes) que receberam a memantina e o donepezilo em conjunto. Um estudo principal incluiu 404 pessoas com doença de Alzheimer moderada a grave que já se encontravam a tomar donepezilo. Os efeitos da associação da memantina ao donepezilo foram comparados com os efeitos da associação do placebo durante seis meses de tratamento. A eficácia do tratamento de associação foi avaliada por comparação do desempenho dos doentes em testes cognitivos e na realização de atividades da vida diária. Além disso, a empresa agregou e analisou em conjunto os resultados dos diferentes estudos.

A empresa apresentou igualmente informações destinadas a demonstrar a utilização da memantina e do donepezilo em associação para o tratamento da doença de Alzheimer na União Europeia, incluindo as normas orientadoras para o tratamento da doença de Alzheimer disponíveis em diferentes países europeus.

### **Quais foram as principais preocupações do CHMP que levaram à recusa?**

O Comité manifestou a sua preocupação relativamente ao facto de os estudos apresentados pela empresa terem tido resultados negativos, à exceção de um estudo principal, no qual os doentes que já tomavam o donepezilo tiveram um melhor desempenho nos testes cognitivos e nas atividades da vida diária quando a memantina foi adicionada ao tratamento com o donepezilo. Contudo, devido à conceção do estudo, o mesmo não demonstrou um claro benefício do tratamento de associação, na medida em que não incluiu um braço de controlo para os doentes tratados com a memantina em monoterapia (medicamento único). O CHMP considerou que as análises adicionais fornecidas pela empresa não responderam às referidas preocupações.

O Comité considerou igualmente que um estudo publicado não demonstrara uma melhoria significativa nos doentes que estavam a receber o tratamento de associação, em comparação com a memantina em monoterapia.

A associação memantina/donepezilo é utilizada em alguns países europeus no tratamento de pessoas com doença de Alzheimer moderada a moderadamente grave. Contudo, o CHMP considerou que as

normas orientadoras relativas ao tratamento não eram coincidentes entre os diversos países europeus e que a empresa não fornecera provas suficientes que fundamentassem a utilização de um comprimido de associação nesses doentes.

Por conseguinte, o CHMP considerou que os benefícios do Balaxur não eram superiores aos seus riscos e recomendou a recusa da autorização de introdução no mercado.

### **Quais as consequências da recusa do pedido para os doentes incluídos em ensaios clínicos?**

A empresa informou o CHMP que, atualmente, não existem doentes incluídos em ensaios clínicos com o Balaxur na União Europeia.