



SIF Pharma News

Blarcamesina Anavex

Parere negativo per la malattia di Alzheimer

Autore: Silvia Pelucchi
Revisore: Michela Campolo

Gennaio 2026

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di blarcamesina (Blarcamesina Anavex), farmaco orale in sviluppo per il trattamento della malattia di Alzheimer in fase precoce. La decisione si basa sull'insufficienza delle evidenze di efficacia e su rilevanti incertezze metodologiche e di sicurezza emerse dal programma di sviluppo clinico.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Blarcamesina Anavex (blarcamesina) è un farmaco orale con attività agonista sul recettore sigma-1 (SIGMAR1/S1R), una proteina chaperone intracellulare localizzata prevalentemente sulla membrana del reticolo endoplasmatico, con un ruolo chiave nella modulazione dello stress cellulare, dell'omeostasi del calcio e della comunicazione funzionale tra reticolo endoplasmatico e mitocondri.

Blarcamesina si lega a SIGMAR1 con affinità nell'ordine dei nanomolari e, attraverso la sua attivazione, è stata proposta come modulatore dei processi autofagici e mitocondriali, potenzialmente in grado di contrastare meccanismi patologici precoci della neurodegenerazione. Poiché l'alterazione dell'autofagia e della funzione mitocondriale è associata all'accumulo di β -amiloide e alla patologia tau nella malattia di Alzheimer, questo approccio rappresenta un razionale biologico distinto rispetto alle terapie anti-amiloide convenzionali.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La malattia di Alzheimer è una patologia neurodegenerativa progressiva caratterizzata dall'accumulo di placche extracellulari di β -amiloide e di grovigli neurofibrillari di proteina tau, associati a disfunzione sinaptica, perdita neuronale e riduzione del volume cerebrale. La patogenesi è multifattoriale e coinvolge meccanismi genetici, metabolici, infiammatori e sinaptici; l'allele $\epsilon 4$ dell'apolipoproteina E rappresenta uno dei principali fattori di rischio genetico, associato a una ridotta *clearance* dell' $A\beta$. Le terapie attualmente approvate in Europa, quali inibitori dell'acetilcolinesterasi e memantina, hanno un effetto esclusivamente sintomatico. Più recentemente, sono stati approvati anticorpi monoclonali diretti contro la β -amiloide (lecanemab, donanemab), i quali hanno dimostrato un rallentamento statisticamente significativo del declino cognitivo nelle fasi iniziali della malattia, a fronte tuttavia di un profilo di sicurezza complesso, caratterizzato da eventi avversi radiologici (ARIA-E e ARIA-H), riduzione del volume cerebrale e limitazioni d'uso in specifiche popolazioni di pazienti. In questo contesto, blarcamesina è stata proposta come strategia alternativa non diretta contro l'amiloide.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

Lo studio cardine ANAVEX2-73-AD-004 è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, di fase IIb/III, della durata di 48 settimane, condotto in 52 centri di 5 Paesi su 508 pazienti (492 inclusi nella popolazione *intention to treat*) di età compresa tra 60 e 85 anni (media 73,7 anni) con malattia di Alzheimer in fase precoce. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere blarcamesina orale 30 o 50 mg (n=338) oppure placebo (n=170).

Gli *endpoint* co-primari erano la variazione rispetto al basale a 48 settimane delle scale *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-Cog13, funzione cognitiva) e *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale* (ADCS-ADL, funzionalità nelle attività della vita quotidiana). Tra gli *endpoint* secondari figuravano il *Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes* (CDR-SB) e biomarcatori dello spettro A/T/N (amiloide, tau, neurodegenerazione), inclusi il rapporto plasmatico $A\beta 42/40$ e le variazioni del volume cerebrale globale valutate mediante risonanza magnetica.

Lo studio ha mostrato segnali di efficacia su ADAS-Cog13 e CDR-SB, ma non ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo sull'ADCS-ADL, fallendo, pertanto, il raggiungimento simultaneo dei due *endpoint* co-primari. Il CHMP ha, inoltre, evidenziato criticità metodologiche rilevanti, tra cui problemi di gestione dei dati, analisi post-hoc, interpretazione dei sottogruppi e dipendenza dell'effetto da varianti genetiche del recettore SIGMAR1. In particolare, nei pazienti privi di mutazioni del gene *SIGMAR1*, che rappresentano la popolazione target principale, l'efficacia non è stata considerata dimostrata in modo convincente.

Per quanto riguarda la sicurezza, l'Agenzia ha ritenuto che le modalità di raccolta e presentazione dei dati non consentissero una caratterizzazione sufficientemente solida del profilo beneficio/rischio. Oltretutto, una percentuale elevata di pazienti ha interrotto il trattamento per effetti avversi neurologici, sollevando preoccupazioni in merito alla tollerabilità del medicinale.

Infine, sulla base delle informazioni disponibili, non è stato possibile escludere la formazione di nitrosammime, impurità potenzialmente cancerogene.

Nel complesso, le incertezze sull'efficacia clinica, la rilevanza funzionale del beneficio osservato e la robustezza dei dati di sicurezza, oltre che i dubbi sulla tollerabilità e la qualità del medicinale, hanno portato a una valutazione negativa del rapporto beneficio/rischio, con un rifiuto da parte del CHMP per l'autorizzazione condizionata del medicinale.

A seguito di una richiesta dell'Azienda del 17 dicembre 2025, l'EMA rivaluterà la decisione al fine di rilasciare una raccomandazione conclusiva

Bibliografia

1. [Blarcamesine Anavex. blarcamesine](#)
2. Lotlikar MS, Zellmer JC, Bhattacharyya R. Sigma receptors and mitochondria-associated ER membranes are converging therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2025 Dec 19;19:1733659. doi: 10.3389/fnins.2025.1733659.
3. Abatematteo FS, Niso M, Contino M, Leopoldo M, Abate C. Multi-Target Directed Ligands (MTDLs) Binding the σ1 Receptor as Promising Therapeutics: State of the Art and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 14;22(12):6359. doi: 10.3390/ijms22126359.
4. Macfarlane S, et al. Blarcamesine for the treatment of Early Alzheimer's Disease: Results from the ANAVEX2-73-AD-004 Phase IIB/III trial. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025 Jan;12(1):100016. doi: 10.1016/j.tjpad.2024.100016.