



European Medicines Agency

London, 20. November 2008
Dok.-Ref. EMEA/421329/2009

**Fragen und Antworten zu der empfohlenen Versagung der Genehmigung für das
Inverkehrbringen
von
Sovrima**

Internationaler Freiname (INN): **Idebenon**

Am 24. Juli 2008 nahm der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten an, in dem die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Sovrima 150 mg Tabletten zur Behandlung von Friedreich-Ataxie empfohlen wurde. Das Unternehmen, das die Genehmigung beantragt hatte, ist Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH.

Der Antragsteller ersuchte um eine Überprüfung des Gutachtens. Nach Abwägung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das ursprüngliche Gutachten und bestätigte am 20. November 2008 die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Was ist Sovrima?

Sovrima ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Idebenon enthält. Es hätte als Tabletten (150 mg) erhältlich sein sollen.

Wofür sollte Sovrima angewendet werden?

Sovrima sollte zur Behandlung von Friedreich-Ataxie angewendet werden. Nach dem ursprünglichen Antrag sollte es bei Kindern und jungen Erwachsenen sowie bei Erwachsenen, deren Krankheitsdiagnose höchstens fünf Jahre zurückliegt, und bei Erwachsenen mit Kardiomyopathie (geschädigtem Herzmuskel) angewendet werden. Während der Überprüfung des Gutachtens wurde die beabsichtigte Anwendung des Arzneimittels jedoch ausschließlich auf Kinder beschränkt.

Bei Friedreich-Ataxie handelt es sich um eine Erbkrankheit. Sie ist durch eine Reihe von Symptomen gekennzeichnet, die sich allmählich verschlimmern, darunter Schwierigkeiten beim Gehen, das Unvermögen, Bewegungen zu koordinieren, Muskelschwäche, Sprechschwierigkeiten, Schädigung des Herzmuskels und Diabetes. Im Erwachsenenalter verläuft die Erkrankung im Allgemeinen tödlich. Sovrima wurde am 8. März 2004 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) für Friedreich-Ataxie ausgewiesen.

Der Wirkstoff in Sovrima, Idebenon, ist seit den 90er-Jahren in einigen europäischen Ländern zur Behandlung von kognitiven Störungen (Problemen mit dem Denk- und Lernvermögen und dem Gedächtnis) und Alzheimer-Krankheit erhältlich.

Wie soll Sovrima wirken?

Patienten mit Friedreich-Ataxie haben einen Mangel an einem Protein, dem so genannten Frataxin. Frataxin spielt bei der Bildung der energieerzeugenden Zellbestandteile eine Rolle. Mangelt es an Frataxin, ist die Energieproduktion erheblich beeinträchtigt und es bilden sich hochreaktive und toxische Sauerstoffformen. Diese hochreaktiven Sauerstoffformen schädigen Zellen im Gehirn, im Rückenmark und in den Nerven sowie im Herzen und in der Bauchspeicheldrüse und verursachen so die Krankheitssymptome.

Der Wirkstoff in Sovrima, Idebenon, ist ein Antioxidans. Es soll wirken, indem es die Energieproduktion in den Zellen verstärkt und womöglich hochreaktive Sauerstoffformen neutralisiert. Dies sollte die Zellen vor einer Schädigung schützen und die Symptome von Friedreich-Ataxie mildern.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 86 68
E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von Sovrima wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

Die Wirksamkeit von Sovrima wurde in einer Hauptstudie an 48 Patienten untersucht. In der Studie wurde die Wirksamkeit von drei verschiedenen Sovrima-Dosen (5, 15 und 40 mg pro Kilogramm Körpergewicht) mit der eines Placebos (Scheinmedikament) über einen Zeitraum von sechs Monaten verglichen. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Veränderung der Spiegel einer Substanz im Blut, des so genannten Deoxyguanosin, einem Marker für Zellschädigungen, die durch hochreaktive Sauerstoffformen verursacht werden. In der Studie wurden auch die Wirksamkeit von Sovrima bei der Kontrolle von Bewegungen (gemessen anhand einer Standardskala für Ataxiesymptome), seine Auswirkungen auf die Aktivitäten im Alltag (gemessen anhand eines Fragebogens) und seine Wirkung auf die Herzfunktion untersucht.

Was waren die wesentlichen Bedenken, die den CHMP zu der Empfehlung veranlasst haben, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen?

Im Juli 2008 hatte der CHMP Bedenken, dass die Wirksamkeit von Sovrima in der einzigen durchgeführten Studie nicht belegt worden war. Im Hinblick auf den Hauptindikator für die Wirksamkeit sowie andere bewertete Parameter zeigte Sovrima keine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo. Darüber hinaus hatte der CHMP Bedenken, weil die Tatsache, dass die mittlere Sovrima-Dosis offenbar wirksamer war als die höhere Dosis, sich nicht wirklich erklären ließ. Überdies waren die stützenden Informationen aus der wissenschaftlichen Fachliteratur schwach und konnten keinen Beleg für einen durchgängigen klinischen Nutzen von Sovrima bei dieser Erkrankung liefern.

Im Zuge der Überprüfung ließ der CHMP im November 2008 seine Bedenken bezüglich der mittleren Sovrima-Dosis zwar fallen, hielt die übrigen Bedenken jedoch aufrecht. Der Ausschuss hatte ferner Bedenken, weil die von dem Unternehmen vorgelegten Informationen keine höhere Wirksamkeit von Sovrima bei Kindern belegten als in der ursprünglich vorgeschlagenen, weitergefassten Patientengruppe. Der CHMP wies darauf hin, dass weitere Informationen darüber von Nutzen wären, inwieweit Sovrima die Verschlimmerung von Herzerkrankungen bei Kindern verhindert. Der CHMP war zu diesem Zeitpunkt der Ansicht, dass die Vorteile von Sovrima bei der Behandlung von Friedreich-Ataxie gegenüber den Risiken nicht überwiegen. Daher empfahl der CHMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Sovrima zu versagen.

Welche Konsequenzen hat die Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Sovrima teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass die Entscheidung keine Konsequenzen für Patienten hat, die derzeit an klinischen Studien teilnehmen. Das Unternehmen setzte den CHMP ferner davon in Kenntnis, dass die Entscheidung keine Konsequenzen für Patienten hat, die derzeit an „Named-Patient“-Programmen oder „Compassionate-Use“-Programmen mit Sovrima teilnehmen. Sollten Sie an einer klinischen Studie oder einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.

Was geschieht mit Idebenon für kognitive Störungen und Alzheimer-Krankheit?

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Anwendung von Idebenon bei den bereits genehmigten Indikationen, deren Nutzen-Risiko-Verhältnis unverändert bleibt.