

Londen, 14 december 2006
Doc. Ref. EMEA/490683/2006

**VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE DE INTREKKING VAN DE AANVRAAG VAN
EEN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
van
SYNORDIA**

Algemene Internationale Benaming (INN): *fenofibrate/metformin hydrochloride*

Op 7 december 2006 bracht de firma Fournier Laboratories Ireland Ltd het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte van haar beslissing om haar aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Synordia in te trekken. De aangevraagde indicatie was de verbetering van de glycemische controle (beheersing van de bloedsuikerspiegel) en de behandeling van dyslipidemie (verstoring van de vetstofwisseling) bij patiënten met diabetes type 2.

Wat is Synordia?

Synordia is een medicijn dat de twee werkzame bestanddelen fenofibraat en metformine hydrochloride bevat. De tabletten bevatten 80 mg fenofibraat en 500 mg metformine, 80 mg fenofibraat en 850 mg metformine of 54 mg fenofibraat en 850 mg metformine.

Voor welke behandeling was Synordia bedoeld?

Synordia zou worden gebruikt voor de verlaging van de suiker- en vetpercentages in het bloed van patiënten met diabetes type 2 in combinatie met een verandering in het dieet en een verhoogde lichaamsbeweging. Het was bedoeld voor gebruik bij patiënten die zowel fenofibraat als metformine nodig hebben en van wie het organisme zich al heeft aangepast aan de twee medicaties.

Hoe werd verwacht dat Synordia zou werken?

Diabetes type 2 is een aandoening waarbij de alvleesklier onvoldoende insuline (hormoon dat de vet- en suikerhuishouding regelt) aanmaakt om het glucoseniveau (suiker) in het bloed te controleren. Patiënten met diabetes type 2 leiden vaak ook aan dyslipidemie (abnormaal vetpercentage in het bloed), zoals een laag gehalte aan het zogenoemde 'High-Density' lipoproteïne (HDL of 'goed') cholesterol en een hoog gehalte aan triglyceriden (een bepaalde vetsoort).

De werkzame bestanddelen van Synordia, fenofibraat en metformine, zijn beide bekende medicijnen: fenofibraat is een middel dat het vetgehalte in het bloedserum verlaagt en is al sinds 1975 verkrijgbaar binnen de Europese Unie. Metformine hydrochloride is een medicijn tegen diabetes, dat al sinds 1959 verkrijgbaar is. Synordia is een combinatiegeneesmiddel, beide stoffen worden in één tablet gecombineerd ter vermindering van het aantal tabletten dat patiënten dagelijks moeten innemen. Men hoopte het zo voor de patiënt gemakkelijker te maken om zich aan de voorgeschreven behandeling te houden.

Fenofibraat zorgt voor een daling van de bloedvetwaarden door de activering van een receptor, de zogenoemde 'peroxisom-proliferatie-activerende receptor (PPAR) alfa', binnen cellen. Deze receptor is normaal gesproken betrokken bij de beheersing van het vetpercentage in het lichaam. Door deze receptor te activeren, verhoogt het medicijn het gehalte aan HDL-cholesterol en verlaagt het de hoeveelheid triglyceriden en andere vetsoorten.

Metformine zorgt voor een verlaging van een te hoge bloedsuikerspiegel. Het remt voornamelijk de glucoseproductie af en gaat de opname ervan door de darm tegen.

Als gevolg van de werking van beide medicijnen ging men ervan uit dat zowel de bloedvet- als de bloedsuikerwaarden zouden verbeteren.

Welke documentatie heeft de firma bij het CHMP ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De firma heeft documentatie verstrekt over 2 hoofdstudies waarbij 1065 patiënten waren betrokken. Tijdens beide studies werd het effect van diverse doses fenofibraat en metformine als afzonderlijk medicijn onderzocht. De doses kwamen overeen met de 3 doses van de Synordia-tabletten.

Bij het eerste onderzoek waren 382 patiënten betrokken met diabetes type 2 en een hoog triglycerideniveau in hun bloed, die al werden behandeld met metformine. Er werd onderzocht welk effect een toevoeging van fenofibraat aan de bestaande behandeling van de patiënten zou hebben. De werking van de behandeling werd voornamelijk beoordeeld op het veranderde triglycerideniveau in het bloed na 12 weken.

Tijdens de tweede studie werden de effecten onderzocht van een combinatie van de 2 werkzame bestanddelen bij 683 patiënten met abnormale glucose- of vetpercentages in hun bloed. Ongeveer de helft van de patiënten in deze studie hadden diabetes type 2. De werking van het medicijn werd voornamelijk beoordeeld op het aantal patiënten waarvan na een behandeling van 12 weken de bloedsuiker- en vetpercentages in het bloed waren teruggebracht tot een normaal niveau.

In welke fase van de beoordeling werd de aanvraag ingetrokken?

De firma trok de aanvraag in op dag 113 van de beoordelingsfase.

De oorspronkelijke, door de firma verstrekte documentatie werd nog door het CHMP bestudeerd.

Normaal gesproken heeft het CHMP tot 210 dagen nodig om een nieuwe aanvraag te beoordelen. Na het bestuderen van de oorspronkelijke documentatie stelt het CHMP een vragenlijst op (op dag 120), die naar de firma gestuurd wordt. Het CHMP bestudeert vervolgens de antwoorden van de firma en stelt haar eventuele aanvullende vragen (op dag 180) alvorens een advies uit te brengen. Nadat het CHMP zijn advies heeft uitgebracht, duurt het gewoonlijk 2 maanden voordat de Europese Commissie een vergunning verleent.

Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?

De oorspronkelijke, door de firma verstrekte documentatie werd nog bestudeerd en het CHMP had nog geen aanbevelingen gedaan.

Welke redenen gaf de firma op voor het intrekken van de aanvraag?

De brief waarin de firma de EMEA op de hoogte stelt van het intrekken van de aanvraag is [hier](#) beschikbaar.

Welke gevolgen heeft de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische studies met Synordia?

De firma heeft het CHMP geïnformeerd dat de intrekking geen gevolgen heeft voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische studies met Synordia. Indien u deelneemt aan een klinische proef en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met de arts bij wie u in behandeling bent.