



European Medicines Agency

Londen, 20 november 2008
Doc. ref. EMEA/421319/2009

**Vragen en antwoorden inzake de aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het
in de handel brengen
van
Sovrima**

Algemene internationale benaming (INN): **idebenon**

Op 24 juli 2008 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit, met een aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van het voor de behandeling van ataxie van Friedreich bedoelde geneesmiddel Sovrima (150 mg-tabletten). De firma die de aanvraag indiende is Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH.

De aanvrager vroeg om een heronderzoek van het advies. Na de redenen voor dit verzoek te hebben overwogen, onderzocht het CVMP het oorspronkelijke advies opnieuw en bevestigde het op 20 november 2008 de aanbeveling tot weigering van de handelsvergunning.

Wat is Sovrima?

Sovrima is een geneesmiddel dat de werkzame stof idebenon bevat. Het zou in de vorm van tabletten van 150 mg in de handel zijn gekomen.

Voor welke behandeling was Sovrima bedoeld?

Sovrima was bedoeld voor de behandeling van ataxie van Friedreich. In de oorspronkelijke aanvraag was gesteld dat het middel zou worden gebruikt bij kinderen en jongvolwassenen, alsook bij volwassenen bij wie de ziekte in de afgelopen vijf jaar was vastgesteld en bij volwassenen met cardiomyopathie (schade aan de hartspier). In de fase van het heronderzoek van het advies werd de indicatie echter beperkt tot alleen kinderen.

Ataxie van Friedreich is een erfelijke ziekte die gekenmerkt wordt door een reeks symptomen die geleidelijk aan erger worden, zoals moeilijkheden bij het lopen, onvermogen om bewegingen te coördineren, spierzwakte, spraakproblemen, schade aan de hartspier en diabetes. Op volwassen leeftijd is de ziekte gewoonlijk fataal.

Sovrima was op 8 maart 2004 aangewezen als weesgeneesmiddel voor ataxie van Friedreich.

Idebenon, de werkzame stof in Sovrima, is sinds de jaren negentig van de vorige eeuw in enkele Europese landen verkrijgbaar voor cognitieve stoornissen (denk-, leer- en geheugenstoornissen) en voor de ziekte van Alzheimer.

Hoe wordt verwacht dat Sovrima gaat werken?

Patiënten met ataxie van Friedreich hebben een tekort aan het eiwit frataxine. Frataxine speelt een rol in de aanmaak van de energieproducerende onderdelen van cellen. Wanneer frataxine ontbreekt, wordt de energieproductie ernstig verstoord en ontstaan zeer reactieve en giftige vormen van zuurstof die niet alleen cellen in hersenen, ruggenmerg en zenuwen beschadigen, maar ook in hart en alvleesklier, waardoor de symptomen van de ziekte ontstaan.

De werkzame stof in Sovrima, idebenon, is een antioxidant. Verwacht wordt dat idebenon gaat werken door de energieproductie in cellen te verhogen en mogelijk de zeer reactieve vormen van zuurstof te neutraliseren. Dit zou de cellen tegen schade beschermen en de symptomen van ataxie van Friedreich verminderen.

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

De werking van Sovrima werd eerst in proefmodellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht.

De werking van Sovrima werd onderzocht in één belangrijke studie waaraan 48 patiënten deelnamen. Tijdens het onderzoek werd gedurende zes maanden de werkzaamheid van drie verschillende doses Sovrima (5, 15 en 40 mg per kilogram lichaamsgewicht) vergeleken met die van een placebo (schijnbehandeling). De belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid was de verandering in de concentratie van de stof deoxyguanosine in het bloed, een marker voor celbeschadiging door zeer reactieve vormen van zuurstof. Tijdens het onderzoek werden ook de werkzaamheid van Sovrima voor bewegingscontrole gemeten (aan de hand van standaardschalen voor ataxiesymptomen), het effect van het middel op dagelijkse activiteiten (aan de hand van een vragenlijst) en het effect ervan op de hartfunctie.

Wat waren de grootste problemen die geleid hebben tot weigering van de handelsvergunning?

In juli 2008 vreesde het CHMP dat de werkzaamheid van Sovrima met het enige uitgevoerde onderzoek niet was aangetoond. In vergelijking met de placebo vertoonde Sovrima geen aanzienlijke verbetering wat betreft de belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid en de andere onderzochte parameters. Het CHMP vond het ook zorgwekkend dat er geen duidelijke verklaring was voor het feit dat de 15 mg-dosis Sovrima beter leek te werken dan de hogere dosis. Bovendien was de ondersteunende informatie uit de wetenschappelijke vakliteratuur niet overtuigend en kon daaruit geen eenduidig klinisch voordeel van Sovrima voor deze ziekte worden afgeleid.

Na het heronderzoek streepte het CHMP in november 2008 het punt van zorg met betrekking tot de 15 mg-dosis Sovrima weg, maar handhaafde het de andere. Bovendien was het CHMP bezorgd over het feit dat de door de firma verstrekte informatie niet aantoonde dat Sovrima beter werkte bij kinderen dan bij de ruimere patiëntengroep die aanvankelijk was voorgesteld. Het CHMP merkte op dat het nuttig zou zijn om meer informatie te hebben over de werking van Sovrima als middel om verergering van hartziekte bij kinderen te voorkomen.

Daarom was het CHMP op dat moment van mening dat de voordelen van Sovrima bij de behandeling van ataxie van Friedreich niet opwogen tegen de risico's, en gaf het CHMP het advies de vergunning voor het in de handel brengen van Sovrima te weigeren.

Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met Sovrima of die dit geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische proeven met Sovrima, noch voor patiënten die het geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend.

Indien u deelneemt aan een klinische proef of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgt en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts.

Wat gebeurt met idebenon voor cognitieve stoornissen en de ziekte van Alzheimer?

Er zijn geen gevolgen voor het gebruik van idebenon in de bestaande indicaties, aangezien de baten-risicoverhouding hiervoor ongewijzigd blijft.