



London, den 20. november 2008
Dok. ref. EMEA/421328/2009

**Spørgsmål og svar vedrørende anbefalingen af afslag på ansøgningen om
markedsføringstilladelse
for
Sovrima**

Internationalt fællesnavn (INN): *idebenon*

Den 24. juli 2008 vedtog Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) en negativ udtalelse, der anbefalede afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse for lægemidlet Sovrima 150 mg tabletter, beregnet til behandling af Friedreichs ataksi. Virksomheden, der ansøgte om tilladelse, er Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH.

Ansøgeren anmodede om en revurdering af udtalelsen. Efter at have drøftet begrundelserne for denne anmodning revurderede CHMP den oprindelige udtalelse og bekræftede anbefalingen af afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse den 20. november 2008.

Hvad er Sovrima?

Sovrima er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof idebenon. Det skulle have været leveret som tabletter (150 mg).

Hvad forventedes Sovrima anvendt til?

Sovrima forventedes anvendt til behandling af Friedreichs ataksi. I den indledende ansøgning var det beregnet til behandling af børn og unge samt voksne, hvis sygdom var blevet diagnosticeret inden for de seneste fem år, og til voksne med kardiomyopati (skade på hjertemuskulaturen). Under revurderingen af udtalelsen var den planlagte anvendelse af lægemidlet dog begrænset til børn. Friedreichs ataksi er en arvelig sygdom. En række af sygdommens symptomer, som gradvist forværres, er bl.a. gangbesvær, manglende evne til at koordinere bevægelserne, muskelsvaghed, taleproblemer, skade på hjertemuskulaturen samt sukkersyge. Sygdommen er sædvanligvis dødelig i voksenalderen.

Sovrima blev udpeget som lægemiddel til sjældne sygdomme den 8. marts 2004 til behandling af Friedreichs ataksi.

Det aktive stof i Sovrima, idebenon, har været på markedet i flere europæiske lande siden 1990'erne til behandling af kognitive forstyrrelser (vanskeligheder med at tænke, lære og huske) samt Alzheimers sygdom.

Hvordan forventes Sovrima at virke?

Patienter med Friedreichs ataksi producerer ikke tilstrækkeligt af et protein kaldet frataxin. Frataxin spiller en rolle i opbygningen af de energiproducerende dele af cellerne. Når der mangler frataxin, hæmmes produktionen af energi kraftigt, og der dannes højt reaktive og giftige iltformer. Disse højt reaktive iltformer skader hjerne-, rygmærvs- og nerveceller samt celler i hjertet og bugspytkirtlen, hvilket forårsager sygdommens symptomer.

Det aktive stof i Sovrima, idebenon, er en antioxidant. Det forventes at virke ved at øge produktionen af energi i cellerne og muligvis ved at neutralisere de højt reaktive iltformer. Dette forventedes at beskytte cellerne mod skader og mindske symptomerne på Friedreichs ataksi.

Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden i forbindelse med ansøgningen til CHMP?

Virkningerne af Sovrima blev først testet i forsøgsmodeller, inden de blev undersøgt hos mennesker.

Virksomheden af Sovrima blev undersøgt i en hovedundersøgelse, som omfattede 48 patienter. I undersøgelsen blev virkningen af tre forskellige doser af Sovrima (5, 15 og 40 mg pr. kg legemsvægt) sammenlignet med placebo (en virkningsløs behandling) i seks måneder. Det primære effektmål var ændringen i blodets indhold af et stof, der kaldes deoxyguanosin, som er en markør for celleskade forårsaget af højt reaktive iltformer. I undersøgelsen så man også på Sovrimas virkning med hensyn til styring af bevægelser, målt på en standardskala for symptomer på ataksi, dets indvirkning på de daglige aktiviteter, målt ved hjælp af et spørgeskema, og dets effekt på hjertefunktionen.

Hvori bestod de vigtigste betænkeligheder, som førte til, at CHMP anbefalede at give afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse?

I juli 2008 fandt CHMP grund til betænkelighed ved, at effekten af Sovrima ikke var blevet påvist i den ene undersøgelse, der var gennemført. Der blev ikke observeret en væsentlig forbedring ved behandling med Sovrima i forhold til placebo, hvad angik det primære effektmål samt andre evaluerede parametre. CHMP havde også betænkelighed ved, at der ikke var nogen klar begrundelse for, at middeldosis af Sovrima tilsyneladende var mere effektiv end den høje dosis. Desuden var dokumentationen fra faglitteraturen svag, og den viste ikke nogen vedvarende klinisk effekt af Sovrima mod denne sygdom.

I november 2008 fjernede CHMP efter revurderingen sine betænkeligheder med hensyn til den mellemste dosis af Sovrima. Udvalget fastholdt sine øvrige betænkeligheder. Derudover fandt CHMP grund til betænkelighed ved, at de oplysninger, som virksomheden havde fremlagt, ikke viste, at Sovrima var mere effektivt til børn end til den bredere patientgruppe, som oprindeligt var foreslået. CHMP bemærkede, at det ville være nyttigt med flere oplysninger om virkningerne af Sovrima med hensyn til forebyggelse af forværring af hjertesygdom hos børn.

Derfor var CHMP på daværende tidspunkt af den opfattelse, at fordelene ved Sovrima til behandling af Friedreichs ataksi ikke opvejede risiciene herved. CHMP anbefalede derfor at give afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Sovrima.

Hvilke konsekvenser har afslaget for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser med Sovrima eller i programmer for anvendelse af Sovrima med særlig udleveringstilladelse?

Virksomheden har til CHMP oplyst, at beslutningen ikke vil få konsekvenser for patienter, der på nuværende tidspunkt deltager i kliniske undersøgelser med Sovrima. Virksomheden har ligeledes informeret CHMP om, at afslaget ikke får konsekvenser for navngivne patientprogrammer eller programmer for anvendelse med særlig udleveringstilladelse med Sovrima.

Hvis du deltager i en klinisk undersøgelse eller i et program for anvendelse med særlig udleveringstilladelse og har behov for yderligere oplysninger om din behandling, bedes du kontakte den læge, der giver dig behandlingen.

Hvad sker der med idebenon til kognitive forstyrrelser og Alzheimers sygdom?

Det får ingen konsekvenser at anvende idebenon til de eksisterende indikationer, for hvilke benefit/risk-forholdet forbliver uændret.