



## **Kérdések és válaszok a forgalomba hozatali engedély elutasítására vonatkozó javaslattal kapcsolatban Sovrima**

Nemzetközi szabadnév (INN): *idebenone*

2008. július 24-én az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) negatív véleményt fogadott el, amelyben a Friedreich-ataxia kezelésére szánt Sovrima 150 mg tablettá gyógyszerkészítményre vonatkozó forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását javasolta. Az engedély iránti kérelmet a Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH vállalat nyújtotta be.

A kérelmező a vélemény felülvizsgálatát kérte. E kérelem indokainak a mérlegelését követően a CHMP felülvizsgálta az eredeti véleményt, és 2008. november 20-án megerősítette a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását.

### **Milyen típusú gyógyszer a Sovrima?**

A Sovrima idebenon hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Tablettá (150 mg) formájában hozták volna forgalomba.

### **Milyen betegségek kezelésére szánták a Sovrima-t?**

A Sovrima-t a Friedreich-ataxia kezelésére szánták. Az eredeti kérelemben a gyógyszert gyermekkorú és fiatal felnőtt betegek, valamint olyan felnőtt betegek kezelésére szánták, akiknél a betegséget az utóbbi 5 éven belül diagnosztizálták, továbbá olyan felnőttek kezelésére, akik cardyomyopáthiában (szívizomkárosodás) szenvednek. Azonban a vélemény felülvizsgálata során a gyógyszer alkalmazását leszűkítették, kizárólag gyermekek számára történő alkalmazásra.

A Friedreich-ataxia örökletes betegség. A betegség számos fokozatosan súlyosbodó tünettől jár, beleértve járási nehézségek, mozgáskoordinációs képesség hiánya, izomgyengeség, beszédproblémák, szívizom károsodása és diabétesz. Felnőtt korban általában végzetes kimenetelű.

2004. március 8-án a Sovrima a Friedreich-ataxia kezelésére vonatkozóan ritka betegségek gyógyszere megjelölést kapott.

A Sovrima hatóanyaga, az idebenon, néhány európai országban már a 90-es évek óta forgalomban van kognitív rendellenességek (gondolkodási, tanulási és memorizálási problémák) és Alzheimer-kór kezelésére.

### **Milyen hatásmechanizmust vártak a Sovrima-tól?**

A Friedreich-ataxiás betegek szervezetében nincs elég frataxin fehérje. A frataxin a sejtek energiatermelő részének építésében játszik szerepet. Ha a frataxin nincs jelen a szervezetben, az energiatermelés súlyosan visszaesik, rendkívül reaktív és mérgező oxigénformák keletkeznek. Ezek a rendkívül reaktív oxigénformák károsítják az agysejteket, a gerincvelőt és az idegeket, valamint a szívet és a hasnyálmirigyet, amik kiváltják a betegség tüneteit.

A Sovrima hatóanyaga, az idebenon, antioxidáns szer. Az előzetes vélekedések alapján a hatóanyag az energiatermelést segíti a sejteken belül, semlegesítve az oxigén rendkívül reaktív formáit. Ez a mechanizmus védte volna meg a sejteket a károsodástól és enyhítette volna a Friedreich-ataxia tüneteit.

### **Milyen dokumentációt nyújtott be a vállalat a CHMP-nek a kérelem alátámasztására?**

A Sovrima hatásait az emberek részvételével végzett vizsgálatok előtt először kísérleti modelleken tesztelték.

A Sovrima hatásosságát egy fő vizsgálatban tanulmányozták, 48 beteg részvételével. A vizsgálat a Sovrima három különböző dózisának (5, 15 és 40 mg/testtömeg kg) hatásait hasonlította össze placebóval (hatóanyag nélküli kezelés) hat hónapon keresztül. A hatékonyság fő mértéke a vér deoxiguanozin-szintjében bekövetkezett változás volt, amely az oxigén rendkívül reaktív formái által végzett sejtkárosító hatás markere. A vizsgálatban az ataxia tünetek sztenderd skáláján mérve, kérdőívvel ellenőrizve hatását a napi tevékenységre a mozgáskoordinációra és a szívfunkcióra nézve is felmérték a Sovrima hatását.

### **Melyek voltak a főbb aggályok, amelyek alapján a CHMP elutasította a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet?**

2008 júliusában a CHMP aggályosnak tartotta, hogy a Sovrima hatásossága nem került bizonyításra az egyetlen fő vizsgálatban. A Sovrima alkalmazása nem mutatott jelentős javulást a placebóhoz képest, a fő hatékonysági mérték és egyéb értékelt paraméterek tekintetében. A CHMP kifogását fejezte ki a téren is, hogy nem került sor annak a ténynek a világos magyarázatára, miszerint a Sovrima közepes dózisa hatékonyabbnak bizonyult, mint a nagyobb dózis. Ezenfelül a tudományos szakirodalomból származó igazoló információ nem megfelelő minőségű volt, és nem igazolta a Sovrima konzisztens klinikai előnyeit az említett betegség kezelésében.

2008 novemberében, a felülvizsgálatot követően, a CHMP semmisnek nyilvánította a Sovrima közepes dózisára vonatkozó kifogását. A bizottság a többi kifogást fenntartotta. Ezenfelül a CHMP kifogást emelt, mivel a vállalat által benyújtott információ nem igazolta, hogy a Sovrima hatásosabb a gyermekeknél, mint az eredetileg javasolt tágabb betegcsoport esetében. A CHMP megjegyezte, hogy hasznos lenne több információ gyűjtése a Sovrima gyermekek szívbetegségének a rosszabbodását megelőző hatásait illetően.

Ennek következtében a CHMP ekkor azon a véleményen volt, hogy a Sovrima Friedreich-ataxia kezelésére való alkalmazásával járó előnyök nem haladják meg a kockázatokat. Ezért a CHMP a Sovrima-ra vonatkozó forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását javasolta.

### **Milyen következményekkel jár az elutasítás azokra a betegekre nézve, akik részt vettek a Sovrima-val folytatott klinikai tesztekben vagy engedélyezés előtti kezelési programokban?**

A vállalat tájékoztatta a CHMP-t arról, hogy a visszavonásnak a klinikai vizsgálatokban jelenleg résztvevő betegekre nézve nincsenek következményei. A vállalat tájékoztatta a CHMP-t arról is, hogy a visszavonásnak a Sovrima-val végzett említett programokban vagy engedélyezés előtti kezelési programokban jelenleg résztvevő betegekre nézve nincsenek következményei.

Ha Ön ilyen klinikai vizsgálatban vagy engedélyezés előtti kezelési programban vesz részt, és további információra van szüksége a kezelését illetően, vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával!

### **Milyen változásokra kerülhet sor az idebenon tekintetében a kognitív rendellenességek és Alzheimer-kór vonatkozásában?**

Az idebenon alkalmazásának nincsenek következményei a fennálló javallatokban, mivel az előny-kockázat arány nem változik.