



**Domande e risposte in merito alla raccomandazione di rifiuto dell'autorizzazione
all'immissione in commercio
per
Sovrima**

Denominazione comune internazionale (DCI): *idebenone*

Il 24 luglio 2008 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo, raccomandando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Sovrima 150 mg compresse, destinato al trattamento dell'atassia di Friedreich. La ditta che ha presentato la domanda di autorizzazione è la Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH.

Il richiedente ha richiesto un riesame del parere. Dopo avere analizzato le motivazioni della richiesta, il CHMP ha riesaminato il parere iniziale e, il 20 novembre 2008, ha confermato il rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Che cos'è Sovrima?

Sovrima è un medicinale che contiene il principio attivo idebenone. Avrebbe dovuto presentarsi in compresse (150 mg).

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Sovrima?

Sovrima avrebbe dovuto essere usato per curare l'atassia di Friedreich. Nella prima domanda era destinato al trattamento di bambini e giovani adulti, come pure di adulti con diagnosi negli ultimi cinque anni e di adulti con cardiomiopatia (malattia del muscolo cardiaco). Durante il riesame del parere, però, l'uso previsto del medicinale è stato limitato ai bambini.

L'atassia di Friedreich è una malattia ereditaria che presenta una serie di sintomi destinati a peggiorare gradatamente, quali difficoltà di deambulazione, incapacità di coordinare i movimenti, debolezza muscolare, difficoltà nel parlare, danno al muscolo cardiaco e diabete. Generalmente è mortale nell'età adulta.

Sovrima è stato designato come medicinale orfano l'8 marzo 2004 per l'atassia di Friedreich.

Il principio attivo di Sovrima, l'idebenone, è disponibile in alcuni paesi europei dal 1990 per i disturbi cognitivi (problemi di ragionamento, apprendimento e memoria) e per la malattia di Alzheimer.

Come avrebbe agito Sovrima?

Nei pazienti affetti da atassia di Friedreich vi è un'insufficiente quantità di una proteina chiamata fratassina, che interviene nella costruzione della parte delle cellule che produce energia. Quando manca la fratassina, la produzione di energia è gravemente compromessa e vengono prodotte forme di ossigeno altamente reattive e tossiche. Queste forme di ossigeno altamente reattive danneggiano cellule del cervello, del midollo spinale e dei nervi, come pure cellule del cuore e del pancreas, provocando i sintomi della malattia.

Il principio attivo di Sovrima, l'idebenone, è un agente antiossidante. Si pensa che agisca aumentando la produzione di energia nelle cellule ed eventualmente neutralizzando le forme di ossigeno altamente reattive. Avrebbe dovuto proteggere le cellule contro il danno e ridurre i sintomi dell'atassia di Friedreich.

Qual è la documentazione presentata dalla ditta al CHMP a sostegno della domanda?

Gli effetti di Sovrima sono stati analizzati in modelli sperimentali prima di essere studiati sugli esseri umani.

L'efficacia di Sovrima è stata studiata in un solo studio principale su 48 pazienti, in cui l'efficacia di tre diverse dosi di Sovrima (5, 15 e 40 mg per chilogrammo di peso corporeo) è stata confrontata con quella di un placebo (trattamento fittizio) per sei mesi. La misura principale dell'efficacia era il cambiamento della concentrazione di una sostanza nel sangue, chiamata deossiguanosina, che è un marcatore del danno cellulare causato da forme di ossigeno altamente reattive. Lo studio ha anche esaminato l'efficacia di Sovrima nel controllo dei movimenti, misurata su scale standard per i sintomi dell'atassia, il suo impatto sulle attività quotidiane, misurato con un questionario, e il suo effetto sulla funzionalità cardiaca.

Quali sono i principali motivi che hanno portato il CHMP a raccomandare il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio?

Nel luglio 2008 il CHMP temeva che l'efficacia di Sovrima non fosse stata dimostrata nell'unico studio effettuato. Sovrima non ha mostrato un miglioramento significativo rispetto al placebo, né per quanto riguarda la principale misura dell'efficacia, né per quanto riguarda gli altri parametri valutati. Il CHMP aveva anche osservato che non vi era una chiara spiegazione del fatto che la dose intermedia di Sovrima sembrava più efficace della dose più alta. Inoltre, le informazioni favorevoli dedotte dalla letteratura scientifica non erano molto consistenti e non dimostravano un notevole beneficio clinico di Sovrima per questa malattia.

Nel novembre 2008, dopo il riesame, il CHMP ha tolto la riserva relativa alla dose intermedia di Sovrima. Il comitato ha mantenuto le altre riserve. Inoltre, il CHMP ha osservato che le informazioni fornite dalla ditta non mostravano che Sovrima era più efficace nei bambini che nel più ampio gruppo di pazienti proposto inizialmente. Il CHMP riteneva che sarebbe stato utile avere più informazioni sugli effetti di Sovrima nel prevenire un peggioramento della malattia cardiaca nei bambini. Pertanto, a quella data, il CHMP era del parere che i benefici di Sovrima nel trattamento dell'atassia di Friedreich non fossero superiori ai suoi rischi e ha quindi raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Sovrima.

Quali sono le conseguenze del rifiuto per i pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con Sovrima?

La ditta ha informato il CHMP che non vi sono conseguenze per i pazienti attualmente inseriti in studi clinici. La ditta ha inoltre informato il CHMP che non vi sono conseguenze per i programmi per pazienti designati o per i programmi di uso compassionevole con Sovrima.

Le persone inserite in uno studio clinico o in un programma di uso compassionevole che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul loro trattamento sono pregate di consultare il medico curante.

Quali sono le conseguenze per l'idebenone per disturbi cognitivi e malattia di Alzheimer?

Non vi sono conseguenze per l'uso dell'idebenone nelle sue attuali indicazioni, per le quali il rapporto benefici/rischi rimane invariato.