



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15. November 2012  
EMA/725439/2012  
EMA/H/C/Produktnummer

## Fragen und Antworten

---

# Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Istodax (Romidepsin)

## Ergebnis der Überprüfung

Am 19. Juli 2012 verabschiedete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten, in dem er die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Istodax, das zur Behandlung des peripheren T-Zelllymphoms vorgesehen ist, empfahl. Das Unternehmen, das die Zulassung beantragte, ist Celgene Europe Ltd.

Der Antragsteller ersuchte um eine Überprüfung des Gutachtens. Nach Prüfung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das ursprüngliche Gutachten und bestätigte die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen am 15. November 2012.

## Was ist Istodax?

Istodax ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Romidepsin enthält. Es sollte als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (Tropf in eine Vene) erhältlich sein.

## Wofür sollte Istodax angewendet werden?

Istodax sollte zur Behandlung erwachsener Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom angewendet werden, das nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien nicht mehr auf die Behandlung anspricht oder wiedergekehrt ist. Das periphere T-Zell-Lymphom ist eine Krebserkrankung, die eine bestimmte Art weißer Blutkörperchen betrifft, die als T-Zellen bezeichnet werden und die Teil des Immunsystems sind.

Istodax wurde am 28. Oktober 2005 als „Orphan-Arzneimittel“ (Arzneimittel für seltene Leiden) zur Behandlung des peripheren T-Zell-Lymphoms (nodales, sonstiges extranodales und leukämisches/disseminiertes) ausgewiesen.



## **Wie soll Istodax wirken?**

Es wird angenommen, dass der Wirkstoff in Istodax, Romidepsin, die Aktivität von Proteinen blockiert, die als Histon-Deacetylasen bezeichnet werden und die beim „Ein- und Ausschalten“ von Genen in Zellen eine Rolle spielen. Wie Romidepsin beim peripheren T-Zell-Lymphom genau wirkt, ist nicht bekannt. Es ist jedoch zu erwarten, dass die Effekte des Wirkstoffs auf Gene, die die Vermehrung und den Tod von Zellen regulieren, die Wachstums- und Teilungsgeschwindigkeit der Krebszellen verringert.

## **Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?**

Die Wirkungen von Istodax wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

Das Unternehmen legte die Ergebnisse einer Hauptstudie zu Istodax an 131 Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom vor, die zuvor bereits behandelt worden waren. In der Studie wurde Istodax mit keiner anderen Behandlung verglichen. Das wichtigste Maß für die Wirksamkeit war der Anteil der Patienten, der ein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung zeigte.

## **Was waren die Hauptbedenken, die den CHMP dazu veranlassten, die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu empfehlen?**

Im Juli 2012 stellte der CHMP fest, dass Istodax in der Hauptstudie, was das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung betraf, Antitumoraktivität zeigte. Da Istodax jedoch nicht mit einer anderen Behandlung verglichen worden war, war es dem Ausschuss nicht möglich, Rückschlüsse auf den klinischen Nutzen des Arzneimittels im Hinblick auf das Gesamtüberleben (wie lange die Patienten am Leben blieben) oder das progressionsfreie Überleben (wie lange es dauerte, bis sich die Krankheit bei den Patienten verschlimmerte) zu ziehen. Der CHMP stellte außerdem fest, dass das Unternehmen für die Produktionsstätte, an der das Arzneimittel hergestellt wird, aufgrund eines Versehens kein Zertifikat über Gute Herstellungspraxis vorgelegt hatte, wie es gesetzlich vorgeschrieben ist.

Im November 2012 zog der CHMP nach der Überprüfung seine Bedenken hinsichtlich des Zertifikats über Gute Herstellungspraxis zurück, erhielt die übrigen Bedenken jedoch aufrecht. Insbesondere konnte der Ausschuss keinerlei Rückschlüsse auf den klinischen Nutzen des Arzneimittels ziehen. Da das Arzneimittel nicht mit einer anderen Behandlung verglichen worden war, war es nicht möglich festzustellen, ob die beobachteten Effekte auf das Arzneimittel oder auf die Krankheitsmerkmale der Patienten in der Hauptstudie zurückzuführen waren. Daher konnte nicht gefolgert werden, dass der Nutzen des Arzneimittels gegenüber den Risiken überwiegt, und der CHMP bestätigte sein ursprüngliches negatives Gutachten.

## **Welche Konsequenzen hat die Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Prüfungen bzw. „Compassionate-Use“-Programmen teilnehmen?**

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass sich für Patienten, die derzeit an klinischen Prüfungen bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Istodax teilnehmen, keine Konsequenzen ergeben.

Wenn Sie an einer klinischen Prüfung bzw. einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen über Ihre Behandlung benötigen, wenden Sie sich an den Arzt, der Ihnen das Arzneimittel verschrieben hat.

Die Zusammenfassung des Gutachtens des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden zu Istodax finden Sie auf der Website der Agentur unter [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/Rare\\_disease\\_designation](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation).