



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 november 2012
EMA/725439/2012
EMA/H/C/productnummer

Vragen en antwoorden

Weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van Istodax (romidepsin)

Uitkomst van de heroverweging

Op 19 juli 2012 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 geneesmiddel Istodax, bedoeld voor de behandeling van perifere T-cellymfoom. De firma die de aanvraag indiende is Celgene Europe Ltd.

De aanvrager vroeg om een heroverweging van het advies. Na de redenen voor dit verzoek te hebben overwogen, bekeek het CHMP het oorspronkelijke advies opnieuw en bevestigde het op 15 november 2012 de weigering van de handelsvergunning.

Wat is Istodax?

Istodax is een geneesmiddel dat de werkzame stof romidepsin bevat. Het zou verkrijgbaar zijn in de vorm van een poeder en een oplosmiddel waarmee een oplossing voor infusie (indruppeling in een ader) wordt gemaakt.

Voor welke behandeling was Istodax bedoeld?

Istodax zou worden gebruikt voor de behandeling van volwassenen met perifere T-cellymfoom dat niet meer reageert op of is teruggekomen na ten minste twee eerdere behandelingen. Perifere T-cellymfoom is een kanker van een bepaald soort witte bloedcellen, die deel uitmaken van het immuunsysteem.

Istodax werd op 28 oktober 2005 voor de behandeling van perifere T-cellymfoom (nodaal, extranodaal en leukemisch/gedissemineerd) aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame ziekten).



Hoe wordt verwacht dat Istodax werkt?

Verwacht wordt dat de werkzame stof in Istodax, romidepsin, de werking van eiwitten genaamd histondeacetylases, die een rol spelen bij het 'in- en uitschakelen' van genen in de cellen, afremt. De precieze werking van romidepsin bij perifere T-celmyeloom is niet bekend, maar verwacht wordt dat het effect ervan op genen die de celproliferatie en celdood regelen, leidt tot een daling van de snelheid waarmee de kankercellen groeien en delen.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

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

De firma overlegde de resultaten van één hoofdonderzoek met Istodax bij 131 patiënten met perifere T-celmyeloom die eerder waren behandeld. In het onderzoek werd Istodax niet vergeleken met andere behandelingen. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was gebaseerd op het percentage patiënten bij wie een complete respons op de behandeling optrad.

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

In juli 2012 merkte het CHMP op dat uit het hoofdonderzoek was gebleken dat Istodax een antitumoractiviteit vertoonde in termen van de respons van de patiënt op de behandeling. Omdat Istodax niet werd vergeleken met andere behandelingen kon het CHMP het klinische voordeel van het geneesmiddel in termen van de totale overleving (hoe lang de patiënten leefden) of progressievrije overleving (hoe lang de patiënten leefden zonder verergering van de ziekte) echter niet vaststellen. Het CHMP merkte ook op dat de firma per vergissing had nagelaten een toereikend certificaat van goede fabricagepraktijk voor de productieplaats te overleggen, wat wettelijk verplicht is.

Na het heronderzoek schrapte het CHMP in november 2012 het punt van zorg met betrekking tot het certificaat van goede fabricagepraktijk, maar handhaafde het de andere. Het CHMP kon met name het klinische voordeel van het geneesmiddel niet vaststellen. Aangezien het geneesmiddel niet werd vergeleken met andere behandelingen, kon niet worden vastgesteld of het waargenomen effect het gevolg was van het geneesmiddel of van de ziektekenmerken van de patiënten in het hoofdonderzoek. Het CHMP kon derhalve niet vaststellen dat de voordelen van het geneesmiddel groter zijn dan de risico's ervan en bevestigde zijn oorspronkelijke negatieve advies.

Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven of het 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 Istodax of 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.

De samenvatting van het advies van het Comité voor weesgeneesmiddelen over Istodax is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).