



Londra, 24 gennaio 2008  
Doc. Ref. EMEA/186676/2008

**DOMANDE E RISPOSTE IN MERITO ALLA RACCOMANDAZIONE DI RIFIUTO  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO  
per  
MYLOTARG**

Denominazione comune internazionale (DCI): *gemtuzumab ozogamicin*

Il 20 settembre 2007 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 prodotto medicinale Mylotarg 5 mg polvere per la preparazione di soluzioni per infusione destinato al trattamento della leucemia mieloide acuta. L'autorizzazione è stata richiesta dalla Wyeth Europa Ltd.

Il richiedente ha chiesto un riesame del parere. Dopo aver considerato le motivazioni della richiesta, il CHMP ha riesaminato il parere iniziale, confermando il 24 gennaio 2008 il rifiuto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Che cos'è Mylotarg?**

Mylotarg è una polvere per la preparazione di una soluzione per infusione (iniezione goccia a goccia in vena). Contiene il principio attivo gemtuzumab ozogamicin.

**Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Mylotarg?**

Mylotarg avrebbe dovuto essere usato per il trattamento della leucemia mieloide acuta, un tipo di cancro dei globuli bianchi. Mylotarg avrebbe dovuto essere usato per trattare i pazienti con ricomparsa della malattia dopo l'esecuzione di un ciclo di trattamento e che non erano idonei per altri tipi di chemioterapia intensiva, ad esempio con alte dosi di citarabina (altro farmaco antitumorale). Mylotarg avrebbe dovuto essere usato nei pazienti cosiddetti CD33-positivi, ovvero i cui globuli bianchi malati presentano sulla superficie la proteina CD33.

Mylotarg è stato designato prodotto medicinale orfano per la leucemia mieloide acuta il 18 ottobre 2000.

**Come avrebbe agito Mylotarg?**

Il principio attivo di Mylotarg, il gemtuzumab ozogamicin, è un agente citotossico (cioè che uccide le cellule) collegato ad un anticorpo monoclonale, ovvero un anticorpo (un tipo di proteina) realizzato per riconoscere una struttura specifica (antigene) presente su alcune cellule umane e legarsi ad essa. L'anticorpo monoclonale presente nel principio attivo (gemtuzumab) è stato progettato per legarsi alla CD33, un antigene presente sulla superficie delle cellule della leucemia mieloide acuta nell'80% circa dei pazienti. Quando l'anticorpo si lega alla CD33, le cellule assorbono l'anticorpo nonché la sostanza citotossica ad esso legata. Una volta all'interno delle cellule, l'agente citotossico (caliceamicina) viene rilasciato, rompendo il DNA delle cellule leucemiche e quindi uccidendole.

**Quale documentazione ha presentato la ditta al CHMP a sostegno della domanda?**

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

Gli effetti di Mylotarg sono stati studiati in tre studi principali su un totale di 277 pazienti con leucemia mieloide acuta CD33-positiva ricomparsa dopo un precedente ciclo di trattamento. In tutti e tre gli studi il parametro principale di efficacia era costituito dalla proporzione dei pazienti in cui si era avuta la completa remissione della malattia dopo un ciclo di trattamento di sette mesi. Per remissione completa si intende la condizione in cui le cellule della leucemia non risultano più presenti nel sangue

mentre nel midollo osseo sono presenti a livelli molto bassi. In nessuno degli studi Mylotarg è stato confrontato con altri trattamenti.

**Quali sono i principali motivi che hanno portato il CHMP a rifiutare l'autorizzazione all'immissione in commercio?**

Il CHMP ha espresso preoccupazione per il fatto che gli studi condotti su Mylotarg non avessero evidenziato un beneficio del medicinale a causa di come erano stati strutturati. In una piccola parte dei pazienti in cui la malattia si era ripresentata dopo un precedente ciclo di trattamento si è avuta la remissione completa della malattia. È tuttavia risultato difficile confrontare l'efficacia di Mylotarg e di altri trattamenti usati per questa malattia in termini di durata della remissione, tempo trascorso fino ad un nuovo peggioramento della malattia o di effetti del medicinale sulla sopravvivenza del paziente.

Il comitato ha osservato che Mylotarg presenta effetti indesiderati tra cui mielosoppressione grave e prolungata che causa un abbassamento del numero di globuli bianchi e di piastrine, problemi al fegato ed effetti collaterali collegati all'infusione come brividi, febbre e bassa pressione del sangue.

A questo punto il CHMP ha espresso il parere che non ci fossero prove sufficienti per determinare l'efficacia di Mylotarg nel trattamento della leucemia mieloide acuta e che pertanto i benefici del medicinale non superassero i rischi, e aveva perciò raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tale rifiuto è stato confermato anche dopo il riesame.

**Quali sono le conseguenze della mancata autorizzazione per i pazienti attualmente sottoposti a sperimentazione clinica o a programmi di uso compassionevole con Mylotarg?**

La ditta ha informato il CHMP che i pazienti attualmente coinvolti in programmi di uso compassionevole continueranno a ricevere Mylotarg fino al termine del rispettivo ciclo di trattamento. La ditta ha inoltre dichiarato che continuerà a fornire Mylotarg per gli studi clinici attualmente in corso.

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 rivolgersi al medico che le sta trattando.