



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 aprile 2012
EMA/CHMP/255106/2012
EMA/H/C/002096

Domande e risposte

Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Folutyn (pralatrexato)

Risultato del riesame

Il 19 gennaio 2012 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 Folutyn destinato al trattamento di pazienti adulti con linfoma periferico a cellule T. L'azienda che ha presentato richiesta di autorizzazione è Allos Therapeutics Limited.

Il richiedente ha chiesto un riesame del parere. Dopo aver considerato i motivi di tale richiesta, il CHMP ha riesaminato il parere iniziale e il 19 aprile 2012 ha confermato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Che cos'è Folutyn?

Folutyn è un medicinale che contiene il principio attivo pralatrexato. Doveva essere disponibile come soluzione per infusione (iniezione goccia a goccia in vena).

Per che cosa ci si aspettava che fosse usato Folutyn ?

Ci si aspettava che Folutyn fosse usato per trattare adulti con linfoma periferico a cellule T, che è un tumore di un tipo di globuli bianchi detti cellule T.

Il 13 aprile 2007, Folutyn era stato designato come 'medicinale orfano' (un medicinale da usare in malattie rare) per il trattamento del linfoma periferico a cellule T.

Come ci si aspettava che avrebbe agito Folutyn?

Pralatrexato è un medicinale 'antimetabolita'. Ci si aspettava che, nell'organismo, sostituisse l'acido folico e attaccasse un enzima detto diidrofolato reduttasi (dihydrofolate reductase, DHFR). DHFR è necessario per la produzione di nuovo DNA che, a sua volta, è necessario perché le cellule si dividano e



si moltiplichino. Ci si aspettava che, attaccando DHFR, pralatrexato bloccasse l'attività di questo enzima inibendo la divisione delle cellule tumorali e alla fine uccidendole.

Qual è la documentazione presentata dall'azienda a sostegno della richiesta?

Gli effetti di Folutyn furono analizzati in modelli sperimentali prima di essere studiati sugli esseri umani.

L'azienda ha presentato i risultati di uno studio principale che aveva coinvolto un totale di 115 adulti con linfoma periferico a cellule T che si ripresentava o non rispondeva a precedenti trattamenti. Ai pazienti fu somministrato Folutyn assieme a integratori a base di vitamina B12 e acido folico (per compensare la mancanza di queste vitamine che può presentarsi durante il trattamento con Folutyn). La misura principale dell'efficacia si basava sulla percentuale di pazienti che rispondeva al trattamento. La risposta al trattamento andava dall'aver miglioramenti nella malattia fino a non avere alcun segno di tumore. In questo studio Folutyn non fu confrontato con alcun altro trattamento.

Quali sono stati i principali timori che hanno portato il CHMP al rifiuto?

A gennaio 2012 il CHMP espresse timori che lo studio principale fosse concepito in un modo che non consentiva al Comitato stesso di valutare i benefici del medicinale, particolarmente perché Folutyn non era stato confrontato con alcun altro trattamento né con placebo (un trattamento fittizio) in un altro gruppo di pazienti. Inoltre non c'era alcun chiaro miglioramento riscontrato nelle condizioni dei pazienti dato che lo studio osservava la risposta dei pazienti al trattamento ma non consentiva al Comitato di valutare ulteriormente gli effetti sulla sopravvivenza globale (per quanto tempo vivevano i pazienti) o la sopravvivenza senza progressione (il tempo durante il quale i pazienti vivevano senza che la malattia peggiorasse). Il CHMP fu dell'opinione che ci fossero evidenze insufficienti a definire i benefici di Folutyn nel trattamento del linfoma periferico a cellule T. All'epoca, quindi, il CHMP era dell'opinione che i benefici di Folutyn non fossero superiori ai rischi e raccomandò che fosse rifiutata l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Durante il riesame di aprile 2012, i principali timori del CHMP non erano stati risolti. In particolare, il comitato ha ritenuto che i dati presentati dal richiedente fossero insufficienti a definire i benefici di Folutyn nel trattamento del linfoma periferico a cellule T. Il CHMP ha quindi confermato il proprio parere negativo iniziale.

Quali conseguenze ha questo rifiuto per pazienti inseriti in sperimentazioni cliniche o in programmi di uso compassionevole?

L'azienda ha informato il CHMP che non c'è alcuna conseguenza su pazienti attualmente inclusi in sperimentazioni cliniche o programmi di uso compassionevole con Folutyn. Chi facesse parte di una sperimentazione clinica o di un programma di uso compassionevole e avesse bisogno di ulteriori informazioni sul trattamento, contatti il medico che lo sta somministrando.

Per il riassunto dell'opinione del Comitato per medicinali orfani per Folutyn consultare il sito web dell'Agenzia website: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.