



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 novembre 2012  
EMA/725439/2012  
EMA/H/C/numéro du produit

## Questions et réponses

---

# Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Istodax (romidepsine)

## Résultat du réexamen

Le 19 juillet 2012, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif recommandant le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament Istodax, destiné au traitement du lymphome périphérique à cellules T. La société qui a demandé l'autorisation de mise sur le marché est Celgene Europe Ltd.

Le demandeur a sollicité un nouvel examen de l'avis. Après avoir passé en revue les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé son avis initial, et a confirmé le refus de l'autorisation de mise sur le marché, le 15 novembre 2012.

## Qu'est-ce qu'Istodax?

Istodax est un médicament qui contient le principe actif romidepsine. Il devait se présenter sous forme de poudre et solvant à reconstituer en solution pour perfusion (goutte-à-goutte dans une veine).

## Dans quel cas Istodax devait-il être utilisé?

Istodax devait être utilisé pour le traitement d'adultes atteints d'un lymphome périphérique à cellules T n'ayant pas répondu à au moins deux traitements antérieurs ou réapparu après au moins deux traitements antérieurs. Le lymphome périphérique à cellules T est un cancer d'un certain type de globules blancs appelés cellules T, qui font partie du système immunitaire.

Istodax a été désigné comme étant un «médicament orphelin» (médicament utilisé pour des maladies rares), le 28 octobre 2005, pour le traitement du lymphome périphérique à cellules T (ganglionnaire, extraganglionnaire et leucémique/disséminé).



## **Comment Istodax doit-il agir?**

Le principe actif d'Istodax, la romidepsine, doit agir en bloquant l'activité de protéines appelées histone-désacétylases, qui interviennent dans l'activation et l'extinction des gènes dans les cellules. Le mécanisme d'action exact de la romidepsine dans le lymphome périphérique à cellules T n'est pas connu, mais ses effets sur les gènes qui régulent la prolifération cellulaire et la mort cellulaire sont censés entraîner une diminution de la vitesse de croissance et de division des cellules cancéreuses.

## **Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?**

Les effets d'Istodax ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme.

La société a présenté les résultats d'une étude principale portant sur Istodax, incluant 131 patients atteints d'un lymphome périphérique à cellules T qui avaient reçu un traitement antérieur. Dans l'étude, Istodax n'a été comparé à aucun autre traitement. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients qui présentaient une réponse complète au traitement.

## **Quelles étaient les principales réserves ayant conduit au refus de l'autorisation de mise sur le marché par le CHMP?**

En juillet 2012, le CHMP a constaté que l'étude principale montrait qu'Istodax avait une activité antitumorale en termes de réponse des patients au traitement. Toutefois, le fait qu'Istodax n'était comparé à aucun autre traitement n'a pas permis au comité de conclure au bénéfice clinique du médicament en termes de survie globale (durée pendant laquelle les patients ont vécu) ou de survie sans progression (durée pendant laquelle les patients ont vécu sans aggravation de leur maladie). Le CHMP a également constaté qu'en raison d'une erreur, la société n'a pas été en mesure de fournir un certificat adéquat de bonnes pratiques de fabrication pour le site où est fabriqué le médicament, alors qu'il est juridiquement obligatoire.

En novembre 2012, après le réexamen, le CHMP a levé sa réserve relative au certificat de bonnes pratiques de fabrication, mais a maintenu ses autres réserves. En particulier, le comité n'a pas pu tirer de conclusion quant au bénéfice clinique du médicament. Dans la mesure où ce dernier n'était comparé à aucun autre traitement, il n'a pas été possible de déterminer si les effets observés étaient dus au médicament ou dus aux caractéristiques de la maladie chez les patients dans l'étude principale. Par conséquent, il n'a pas été possible de conclure que les bénéfices du médicament sont supérieurs à ses risques et le CHMP a donc confirmé son avis négatif initial.

## **Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation compassionnelle?**

La société a informé le CHMP qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients actuellement inclus dans des essais cliniques ou des programmes d'utilisation compassionnelle utilisant Istodax.

Si vous participez à un essai clinique ou à un programme d'utilisation compassionnelle et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous a prescrit le traitement.

Le résumé de l'avis du comité des médicaments orphelins relatif à Istodax est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).