



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 novembre 2012  
EMA/725439/2012  
EMA/H/C/codice prodotto

## Domande e risposte

---

# Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Istodax (romidepsina)

## Esito del riesame

Il 19 luglio 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 Istodax, destinato al trattamento del linfoma periferico a cellule T. La ditta che ha presentato la richiesta di autorizzazione è Celgene Europe Ltd.

Il richiedente ha chiesto un riesame del parere. Dopo aver considerato i motivi della richiesta, il CHMP ha riesaminato il parere iniziale e ha confermato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 15 novembre 2012.

## **Che cos'è Istodax?**

Istodax è un medicinale contenente il principio attivo romidepsina. Era disponibile come polvere e solvente per soluzione per infusione (iniezione goccia a goccia in vena).

## **Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Istodax?**

Istodax avrebbe dovuto essere usato nel trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma periferico a cellule T che non risponde più alla terapia o che è ricomparso dopo almeno due precedenti terapie. Il linfoma periferico a cellule T è un tumore che interessa un tipo di globuli bianchi denominati "cellule T", che formano parte del sistema immunitario.

Il 28 ottobre 2005 Istodax è stato qualificato "medicinale orfano" (un medicinale utilizzato nelle malattie rare) per il trattamento del linfoma periferico (nodale, extranodale e leucemico/disseminato) a cellule T.



## **Come avrebbe dovuto agire Istodax?**

Il principio attivo in Istodax, romidepsina, avrebbe dovuto agire bloccando l'attività di proteine denominate istone deacetilasi, che sono implicate nell'"accensione" o nello "spegnimento" dei geni presenti all'interno delle cellule. L'esatto meccanismo d'azione di romidepsina nel linfoma periferico a cellule T non è noto, ma si ritiene che gli effetti prodotti sui geni che regolano la proliferazione cellulare e la morte cellulare determinino una riduzione del tasso di crescita e divisione delle cellule tumorali.

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

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

La ditta ha presentato i risultati tratti da uno studio importante condotto con Istodax su un totale di 131 pazienti con linfoma periferico a cellule T sottoposti in precedenza a trattamento. Nello studio Istodax non è stato confrontato con altre terapie. Il principale indicatore dell'efficacia era la percentuale di pazienti che avevano risposto in maniera piena al trattamento.

## **Quali sono i principali motivi che hanno portato il CHMP a raccomandare il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio?**

Nel luglio 2012 il CHMP ha osservato un'attività antitumorale di Istodax dimostrata nell'ambito dello studio principale in termini di risposta dei pazienti alla terapia. Tuttavia, poiché Istodax non era stato confrontato con altri trattamenti, il comitato non era in grado di trarre conclusioni sul beneficio clinico del medicinale dal punto di vista della sopravvivenza generale dei pazienti o della sopravvivenza libera da progressione (ossia senza che si registrino segni di peggioramento della malattia). Il CHMP ha altresì notato che, a causa di una svista, la ditta non aveva fornito un adeguato certificato di buona prassi di fabbricazione per il sito in cui il medicinale è fabbricato, che è obbligatorio per legge.

Nel novembre 2012, successivamente al riesame, sono venute meno le preoccupazioni del CHMP riguardo al certificato di buona prassi di fabbricazione, ma non sono stati risolti i restanti timori. In particolare, il comitato non ha potuto trarre conclusioni in merito al beneficio clinico del medicinale. Poiché Istodax non era stato confrontato con altre terapie, era impossibile stabilire se gli effetti osservati erano dovuti al medicinale o alle caratteristiche patologiche dei pazienti arruolati nello studio principale. Pertanto, non è stato possibile concludere che i benefici del medicinale sono superiori ai suoi rischi e il CHMP ha confermato il suo parere sfavorevole iniziale.

## **Quali sono le conseguenze del rifiuto per i pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole?**

La ditta ha informato il CHMP che non vi saranno conseguenze per i pazienti attualmente inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con Istodax.

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 consultare il medico che le sta trattando.

Il riassunto del parere del comitato per i medicinali orfani relativo a Istodax è disponibile sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find\\_medicines/Human\\_medicines/Rare\\_disease\\_designation](http://ema.europa.eu/Find_medicines/Human_medicines/Rare_disease_designation).