



London, 24. April 2008
Dok. Ref: EMEA/138069/2008

**FRAGEN UND ANTWORTEN ZUR RÜCKNAHME EINER ÄNDERUNG DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
von
EVOLTRA**

Internationaler Freiname (INN): *Clofarabin*

Am 18. März 2008 teilte Bioenvision Ltd, ein 100%iges Tochterunternehmen der Genzyme Corporation, dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Änderung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Evoltra zurücknimmt. Die Änderung betraf eine Erweiterung des Anwendungsgebiets um die Behandlung akuter myeloischer Leukämie bei älteren Patienten. Evoltra wurde am 8. Mai 2003 als Arzneimittel für seltene Leiden für diese Erkrankung ausgewiesen.

Was ist Evoltra?

Evoltra ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Tropfinfusion in eine Vene). Es enthält den Wirkstoff Clofarabin.

Evoltra wird bereits zur Behandlung von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL, einem Krebs der Lymphozyten, einer Art von weißen Blutkörperchen) angewendet. Es wird angewendet, wenn die Krankheit auf mindestens zwei andere vorangegangene Behandlungen nicht angesprochen hat bzw. erneut aufgetreten ist (Rückfall) und keine andere Behandlung Aussicht auf Erfolg verspricht.

Wofür sollte Evoltra angewendet werden?

Im neuen Anwendungsgebiet sollte Evoltra auch zur Behandlung von Patienten über 65 Jahre mit akuter myeloischer Leukämie (AML, Krebs der myeloischen Zellen, einer Art unreifer weißer Blutkörperchen) angewendet werden. Es sollte bei Patienten angewendet werden, für die intensive Chemotherapie nicht geeignet ist, da ihre myeloischen Zellen bestimmte genetische Anomalien aufweisen, da sie eine sogenannte „sekundäre“ AML (AML nach vorangegangener hämatologischer Erkrankung) oder zusätzlich zu AML eine andere Krankheit haben oder weil sie mindestens 70 Jahre alt sind.

Wie soll Evoltra wirken?

Der Wirkstoff in Evoltra, Clofarabin, ist ein Zytostatikum (ein Arzneimittel, das Zellen abtötet, die sich teilen, wie z. B. Krebszellen). Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln gegen Krebs, die als „Antimetaboliten“ bezeichnet werden. Clofarabin ist ein Adenin-Analogon; Adenin gehört zum genetischen Basismaterial von Zellen (DNA). Im Körper tritt Clofarabin an die Stelle von Adenin und hemmt die an der Bildung von genetischem Material beteiligten Enzyme. Dies führt dazu, dass die Zellen keine neue DNA mehr herstellen und das Wachstum der Tumorzellen verlangsamt wird.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Das Unternehmen legte Ergebnisse einer Hauptstudie mit 66 Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber mit AML vor, die zuvor keine Behandlung erhalten hatten und als für intensive Chemotherapie ungeeignet galten. In der Studie wurde Evoltra nicht mit anderen Behandlungen verglichen. Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Anzahl von Patienten, bei denen eine

„Remission“ eintrat (Verschwinden der Leukämie aus dem Knochenmark und vollständige oder teilweise Erholung der Zahl der Blutzellen auf normalem Niveau).

In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?

Als das Unternehmen seinen Antrag zurücknahm, war in dem Antragsverfahren Tag 90 erreicht. Nachdem der CHMP die Antworten des Unternehmens auf die ihm gestellten Fragen geprüft hatte, waren immer noch einige Fragen ungeklärt.

Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund der geprüften Daten und der Antworten des Unternehmens auf die Liste mit Fragen des CHMP bestanden seitens des Ausschusses zum Zeitpunkt der Rücknahme gewisse Bedenken. Der Ausschuss war der vorläufigen Ansicht, dass Evoltra für die Behandlung von AML bei älteren Patienten nicht hätte zugelassen werden können.

Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?

Der CHMP hatte Bedenken dahin gehend, dass die Hauptstudie nicht ausreichte, um den Nutzen von Evoltra zur Behandlung von AML bei älteren Patienten, für die intensive Chemotherapie nicht geeignet war, nachzuweisen, und dass zur Stützung der Wirksamkeit des Arzneimittels die Ergebnisse einer Studie, in der Evoltra mit der Standardbehandlung verglichen wird, erforderlich wären. Der Ausschuss äußerte Bedenken, dass an der Hauptstudie eine Reihe von Patienten teilgenommen hatte, für die intensive Chemotherapie hätte geeignet gewesen sein können, und dass dies die Wirksamkeit von Evoltra Erfolg versprechender hätte erscheinen lassen können. Außerdem bestanden gewisse Bedenken hinsichtlich der Nebenwirkungen des Arzneimittels auf die Nieren.

Aus diesem Grund vertrat der CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme die Ansicht, dass der Nutzen von Evoltra nicht hinreichend nachgewiesen worden war und ein etwaiger Nutzen die festgestellten Risiken nicht überwog.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?

Das Schreiben, in dem das Unternehmen die EMEA über die Rücknahme des Antrags informiert, kann [hier](#) aufgerufen werden.

Welche Konsequenzen hat die Rücknahme für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Evoltra teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass die Entscheidung keine Konsequenzen für Patienten hat, die an klinischen Studien oder „Compassionate-Use“-Programmen mit Evoltra teilnehmen. Sollten Sie an einer klinischen Studie oder einem „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.

Was geschieht mit Evoltra für die Behandlung von ALL bei Kindern?

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Anwendung von Evoltra bei der bereits genehmigten Indikation, deren Nutzen-Risiko-Verhältnis unverändert bleibt.