



Λονδίνο, 24 Απριλίου 2008
Αριθ. πρωτ. EMEA/138069/2008

**ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΓΙΑ
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ
για το
EVOLTRA**

Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN): *κλοφαραβίνη*

Στις 18 Μαρτίου 2008, η Bioenvision Ltd, θυγατρική εταιρεία της Genzyme Corporation, κοινοποίησε επίσημα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) την πρόθεσή της να αποσύρει την αίτηση για τροποποίηση της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το φάρμακο Evoltra. Η τροποποίηση αφορούσε την επέκταση της ένδειξης για την προσθήκη της αγωγής για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Το Evoltra χαρακτηρίστηκε ως ορφανό φάρμακο για την εν λόγω νόσο στις 8 Μαΐου 2003.

Τι είναι το Evoltra;

Το Evoltra είναι πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ενστάλαξη σε φλέβα). Το Evoltra περιέχει τη δραστική ουσία κλοφαραβίνη.

Το Evoltra χρησιμοποιείται ήδη ως θεραπευτική αγωγή σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ, καρκίνο των λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων). Χρησιμοποιείται όταν δεν έχει υπάρξει ανταπόκριση σε θεραπεία ή όταν η νόσος επανέρχεται (υποτροπιάζει) μετά τη χορήγηση τουλάχιστον δύο προηγούμενων θεραπευτικών σχημάτων και όπου δεν υπάρχει άλλη επιλογή θεραπείας που να προβλέπεται να δράσει.

Σε ποιες περιπτώσεις επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί το Evoltra;

Στο πλαίσιο της νέας ένδειξης, το Evoltra επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ, μορφή καρκίνου των μυελικών κυττάρων, ενός τύπου άωρων λευκών αιμοσφαιρίων). Το Evoltra επρόκειτο να χορηγηθεί σε περιπτώσεις ασθενών κατά τις οποίες δεν ενδείκνυται εντατική χημειοθεραπεία, λόγω ορισμένων γενετικών ανωμαλιών στα μυελοκύτταρα, «δευτερεύουσας» ΟΜΛ (ΟΜΛ έπειτα από προηγούμενη αιματολογική διαταραχή) ή άλλης νόσου πέραν της ΟΜΛ, ή λόγω του ότι έχουν συμπληρώσει το 70^ο έτος της ηλικίας τους.

Ποια είναι η αναμενόμενη δράση του Evoltra;

Η δραστική ουσία του Evoltra, η κλοφαραβίνη, είναι κυτταροτοξικός παράγοντας (φάρμακο που νεκρώνει τα κύτταρα που διαιρούνται, όπως για παράδειγμα τα καρκινικά κύτταρα). Ανήκει σε μια κατηγορία αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται «αντιμεταβολίτες». Η κλοφαραβίνη είναι ένα ανάλογο της αδενίνης, η οποία αποτελεί μέρος του θεμελιώδους γενετικού υλικού των κυττάρων (DNA). Στον οργανισμό, η κλοφαραβίνη παίρνει της θέση της αδενίνης και παρεμβαίνει στα ένζυμα που συμμετέχουν στη δημιουργία του γενετικού υλικού. Η εν λόγω διαδικασία εμποδίζει τα κύτταρα να παράγουν νέο DNA και μειώνει το ρυθμό ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων.

Τι είδους τεκμηρίωση υπέβαλε η παρασκευάστρια εταιρεία προς στήριξη της αίτησης στην CHMP;

Η εταιρεία υπέβαλε τα αποτελέσματα μίας κύριας μελέτης στην οποία συμμετείχαν 66 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, πάσχοντες από ΟΜΛ, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη αγωγή

και θεωρούνταν ακατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία. Στη μελέτη δεν συγκρίθηκε το Evoltra με καμία άλλη αγωγή. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν ο αριθμός των ασθενών οι οποίοι εισήλθαν σε «ύφεση» (εξάλειψη των λευχαιμικών κυττάρων από τον μυελό των οστών και πλήρη ή μερική επαναφορά του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων σε φυσιολογικά επίπεδα.

Σε ποιο στάδιο της αξιολόγησης βρισκόταν η αίτηση τη στιγμή της απόσυρσης;

Τη στιγμή της απόσυρσης από την εταιρεία, η αίτηση βρισκόταν στην ημέρα 90 της διαδικασίας αξιολόγησης. Μετά το πέρας της αξιολόγησης από την CHMP των απαντήσεων της εταιρείας σε έναν κατάλογο ερωτημάτων, εκκρεμούσαν ακόμη ορισμένα ζητήματα.

Ποια ήταν η σύσταση της CHMP τη στιγμή της απόσυρσης;

Βάσει της εξέτασης των υποβληθέντων στοιχείων και της απάντησης της εταιρείας στον κατάλογο ερωτημάτων της CHMP τη στιγμή της απόσυρσης, η CHMP εξέφρασε ορισμένες ανησυχίες και διατύπωσε την προσωρινή γνώμη ότι το Evoltra δεν θα μπορούσε να έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ΟΜΛ σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Ποιες ήταν οι κύριες επιφυλάξεις της CHMP;

Η CHMP διατύπωσε την ανησυχία ότι η κύρια μελέτη δεν ήταν επαρκής ώστε να τεκμηριώσει το όφελος του Evoltra στη θεραπεία της ΟΜΛ σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι είναι ακατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία, και ότι κρίνονται απαραίτητα τα αποτελέσματα μιας μελέτης, στο πλαίσιο της οποίας θα συγκρίνεται το Evoltra με την καθιερωμένη αγωγή, προκειμένου να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητά του φαρμάκου. Η επιτροπή διατύπωσε την ανησυχία ότι η κύρια μελέτη περιελάμβανε ορισμένους ασθενείς, οι οποίοι θα μπορούσαν να είναι κατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία, γεγονός το οποίο ενδεχομένως να εμφάνιζε το Evoltra ως πιο πολλά υποσχόμενο φάρμακο ως προς την αποτελεσματικότητά του. Επίσης διατυπώθηκαν ορισμένες ανησυχίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε σχέση με τους νεφρούς.

Ως εκ τούτου, τη στιγμή της απόσυρσης, η CHMP έκρινε ότι το όφελος του Evoltra δεν είχε καταδειχθεί επαρκώς και ότι δεν υπερτερούσε των διαπιστωθέντων κινδύνων.

Ποιοι ήταν οι λόγοι απόσυρσης της αίτησης που παρέθεσε η εταιρεία;

Η επιστολή της εταιρείας με την οποία κοινοποιεί στον ΕΜΕΑ την απόσυρση της αίτησης διατίθεται [εδώ](#)

Ποιες είναι οι επιπτώσεις της απόσυρσης της αίτησης στους ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης με το Evoltra;

Η εταιρεία πληροφόρησε την CHMP ότι από την εν λόγω απόσυρση δεν προκύπτουν συνέπειες για τους ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης με το Evoltra. Εάν συμμετέχετε σε κλινική δοκιμή ή πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης και χρειάζεστε περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία σας, συμβουλευτείτε τον γιατρό που σας τη χορηγεί.

Τι ισχύει για το Evoltra για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με ΟΛΛ;

Δεν υπάρχουν επιπτώσεις στη χρήση του Evoltra όσον αφορά την εγκεκριμένη ένδειξη, για την οποία η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει αμετάβλητη.