



Londres, le 24 avril 2008
Réf. doc. EMEA/138069/2008

**QUESTIONS ET RÉPONSES SUR LE RETRAIT DE LA DEMANDE DE MODIFICATION
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
concernant
EVOLTRA**

Dénomination commune internationale (DCI): *clofarabine*

Le 18 mars 2008, Bioenvision Ltd, filiale détenue à 100% par Genzyme Corporation, a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) son souhait de retirer sa demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché pour Evoltra. Cette modification portait sur l'extension de l'indication de manière à y inclure le traitement de la leucémie myéloïde aiguë chez les patients âgés. Evoltra a reçu la désignation de médicament orphelin pour cette pathologie en date du 8 mai 2003.

Qu'est-ce que Evoltra?

Evoltra est un concentré destiné à être reconstitué en solution pour perfusion (goutte à goutte dans une veine). Il contient le principe actif clofarabine.

Evoltra est déjà utilisé dans le traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL, cancer des lymphocytes, un type de globules blancs). Il est utilisé chez des patients réfractaires ou en rechute après au moins deux autres lignes de traitement et pour lesquels aucune autre solution thérapeutique ne permet d'envisager un résultat.

Dans quel cas Evoltra devait-il être utilisé?

Dans la nouvelle indication, Evoltra devait également être utilisé dans le traitement de patients âgés de plus de 65 ans atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA, un cancer des cellules myéloïdes, un type de globules blancs immatures). Il devait être utilisé chez les patients auxquels une chimiothérapie intensive ne convient pas du fait de la présence de certaines anomalies génétiques dans leurs cellules myéloïdes, d'une LAM «secondaire» (LAM survenant à la suite d'un trouble sanguin antérieur) ou d'une autre maladie en plus de la LAM, ou encore du fait que le patient est âgé de 70 ans ou plus.

Comment Evoltra doit-il agir?

Le principe actif d'Evoltra, la clofarabine, est un agent cytotoxique (un médicament qui tue les cellules qui se divisent, et notamment les cellules cancéreuses). Ce médicament appartient au groupe des médicaments anticancéreux appelés «antimétabolites». La clofarabine est un analogue de l'adénine, qui fait partie de l'ADN, le matériau génétique fondamental des cellules. Dans le corps, la clofarabine prend la place de l'adénine et agit sur les enzymes impliquées dans la fabrication du matériau génétique, ce qui empêche les cellules de fabriquer du nouvel ADN et ralentit la croissance des cellules tumorales.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier la demande auprès du CHMP?

La société a présenté les résultats d'une étude principale réalisée auprès de 66 patients âgés de 65 ans ou plus atteints de LAM, n'ayant jamais été traités auparavant et considérés comme non éligibles pour une chimiothérapie intensive. Dans le cadre de cette étude, Evoltra n'a été comparé à aucun autre traitement. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le nombre de patients ayant obtenu une

«rémission» (élimination de la leucémie de la moelle osseuse et retour total ou partiel à des taux normaux de cellules sanguines).

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande en était au jour 90 quand la société l'a retirée. Après l'évaluation par le CHMP des réponses fournies par la société à une liste de questions, certains sujets demeuraient en suspens.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et des réponses de la société à la liste de questions du CHMP, au moment du retrait, le CHMP avait des réserves et estimait à ce stade qu'Evolutra n'aurait pas pu être approuvé pour le traitement de la LAM chez des patients âgés.

Quelles étaient les principales réserves du CHMP?

Le CHMP s'inquiétait de ce que l'étude principale n'avait pas suffi à établir le bénéfice d'Evolutra dans le traitement de la LAM chez les patients âgés non éligibles pour une chimiothérapie intensive, et du fait que les résultats d'une étude comparant Evolutra à un traitement standard eussent été nécessaires pour déterminer l'efficacité du médicament. Le comité s'inquiétait du fait que parmi les patients enrôlés dans l'étude principale, un certain nombre d'entre eux auraient pu être traités par chimiothérapie intensive; de ce fait, il est possible qu'Evolutra soit apparu plus prometteur sur le plan de l'efficacité. Des inquiétudes ont également été soulevées quant aux effets indésirables du médicament sur les reins.

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, l'avis du CHMP était que les effets bénéfiques d'Evolutra n'avaient pas été suffisamment démontrés et ne l'emportaient pas sur les risques identifiés.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

La lettre de retrait envoyée par la société à l'EMA est disponible [ici](#).

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

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 d'Evolutra. Si vous participez actuellement 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.

Qu'en est-il de l'utilisation d'Evolutra dans le traitement de la LAL chez l'enfant?

L'indication autorisée n'induit aucune conséquence quant à l'utilisation d'Evolutra, dont le rapport bénéfices/risques n'a pas changé.