



Londen, 24 april 2008
Doc. ref. EMEA/138069/2008

**VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE DE AANVRAAG TOT WIJZIGING VAN EEN
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
van
EVOLTRA**

Algemene internationale benaming (INN): *clofarabine*

Op 18 maart 2008 heeft de firma Bioenvision Ltd, een volledige dochteronderneming van Genzyme Corporation, het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing haar aanvraag tot wijziging van een vergunning voor het in de handel brengen van Evoltra in te trekken. De wijziging betrof een uitbreiding van de indicatie met de behandeling van acute myeloïde leukemie bij oudere patiënten. Evoltra werd op 8 mei 2003 aangewezen als weesgeneesmiddel.

Wat is Evoltra?

Evoltra is een concentraat ter bereiding van een oplossing voor infusie (indruppeling in een ader). Het bevat de werkzame stof clofarabine.

Evoltra wordt al gebruikt voor de behandeling van kinderen met acute lymfoblastische leukemie (ALL, kanker van de lymfocyten, een type witte bloedcel). Het wordt voorgeschreven wanneer de ziekte niet heeft gereageerd op dan wel teruggekomen is (recidief) na ten minste twee andere behandelingen en wanneer de artsen denken dat geen andere behandeling meer zal werken.

Voor welke behandeling was Evoltra bedoeld?

Verwacht werd dat Evoltra in de nieuwe indicatie gebruikt kon worden ter behandeling van patiënten met acute myeloïde leukemie (AML, kanker van de myeloïde cellen, een type onrijpe witte bloedcel) van boven de 65 jaar. Het was de bedoeling dit geneesmiddel te gebruiken bij patiënten die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie, omdat ze een aantal genetische afwijkingen in hun myeloïde cellen hebben, 'secundaire' AML (AML na een eerdere bloedaandoening), dan wel een andere ziekte behalve AML of omdat ze 70 jaar of ouder zijn.

Hoe wordt verwacht dat Evoltra gaat werken?

De werkzame stof van Evoltra, clofarabine, is een cytotoxicum (een geneesmiddel dat delende cellen, zoals kankercellen, doodt). Het behoort tot de groep van kankerbestrijdende middelen, 'antimetabolieten' genaamd. Clofarabine is een analogon van adenine, een onderdeel van het DNA, het genetisch basismateriaal van cellen. Het neemt in het lichaam de plaats in van adenine, en beïnvloedt de enzymen die betrokken zijn bij de aanmaak van genetisch materiaal. Dit weerhoudt de cellen ervan nieuw DNA aan te maken en remt de groei van tumorcellen.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De firma overlegde de resultaten uit een hoofdstudie waaraan 66 patiënten met AML van 65 jaar en ouder deelnamen. Deze patiënten waren nog niet eerder behandeld en werden ongeschikt geacht voor intensieve chemotherapie. In deze studie werd Evoltra niet met een andere behandeling vergeleken. De belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid was het aantal patiënten dat 'remitteerde' (verdwijnen van de leukemie uit het beenmerg en volledig of gedeeltelijk herstel van het aantal bloedcellen tot een normaal niveau).

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De firma trok de aanvraag op dag 90 in. Nadat het CHMP de antwoorden van de firma op zijn vragenlijst had bestudeerd, waren er toch nog enkele onduidelijkheden.

Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?

Op basis van de bestudering van de informatie en het antwoord van de firma op de vragenlijst van het CHMP, had het Comité op het ogenblik van de intrekking enkele bedenkingen en was het de voorlopige mening toegedaan dat Evoltra niet kon worden goedgekeurd voor de behandeling van AML bij oudere patiënten.

Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP?

Het CHMP vond dat de hoofdstudie het voordeel van Evoltra voor de behandeling van AML bij oudere patiënten die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie, onvoldoende aantoonde en dat het, om de werkzaamheid van het geneesmiddel te kunnen bepalen, nodig was eerst de resultaten te krijgen van een studie waarin Evoltra wordt vergeleken met de standaardbehandeling. Het Comité vond het zorgwekkend dat een aantal patiënten in de studie was opgenomen die in aanmerking hadden kunnen komen voor intensieve chemotherapie, met als gevolg dat de werkzaamheid van Evoltra er veelbelovender uitzag. Er waren ook enkele bedenkingen ten aanzien van de bijwerkingen van het geneesmiddel op de nieren.

Daarom was het CHMP op het ogenblik van de intrekking van mening dat een voordeel van Evoltra onvoldoende was aangetoond en dat de eventuele voordelen niet opwogen tegen de vastgestelde risico's.

Welke redenen gaf de firma voor het intrekken van de aanvraag?

De brief waarin de firma het EMEA op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag is [hier](#) te vinden.

Wat zijn de gevolgen van de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met Evoltra of dit geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische proeven met Evoltra, noch voor patiënten die het geneesmiddel met speciale toestemming toegediend krijgen. Indien u deelneemt aan een klinische proef of het geneesmiddel met speciale toestemming krijgt en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met uw behandelend arts.

Wat gebeurt met Evoltra voor de behandeling van ALL bij kinderen?

Er zijn geen gevolgen voor het gebruik van Evoltra in de goedgekeurde indicatie, aangezien de baten-risicoverhouding hiervoor ongewijzigd blijft.