

Londýn 21. června 2007
Dok. ref. EMEA/381415/2007

**OTÁZKY A ODPOVĚDI TÝKAJÍCÍ SE STAŽENÍ ŽÁDOSTI O VYDÁNÍ ROZHODNUTÍ O
REGISTRACI
přípravku
VORAXAZE**

Mezinárodní nechráněný název (INN): **Glukarpidáza**

Dne 21. května 2007 společnost Protherics PLC oficiálně oznámila Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), že se rozhodla stáhnout svou žádost o udělení rozhodnutí o registraci přípravku Voraxaze pro podpůrnou léčbu pacientů, u kterých došlo k toxicitě methotrexátu nebo kteří jsou tomuto riziku vystaveni.

Co je Voraxaze?

Přípravek Voraxaze je prášek k přípravě injekčního roztoku. Obsahuje účinnou látku glukarpidázu.

Na co měl být přípravek Voraxaze používán?

Přípravek Voraxaze měl být používán jako doplňková léčba u pacientů, kteří užívají lék methotrexát, a to k prevenci nebo léčbě toxických účinků methotrexátu.

Methotrexát je používán k léčbě řady onemocnění, včetně některých druhů nádorových onemocnění. U některých nádorových onemocnění pacienti dostávají vysoké dávky, a proto u nich může dojít k toxickým účinkům, jako je například poškození ledvin, útlum kostní dřeně (vedoucí k anémii, zvýšenému riziku infekce a krvácení) a mukositida (zánět sliznic, tzn. výstelky orgánů, která se nachází např. v ústech, a to s bolestivostí, zarudnutím a ulceracemi). Tyto toxické účinky mohou ohrožovat život. Po methotrexátu je často podáván jiný lék, kyselina listová, jejímž úkolem je napomáhat při zmírňování toxicity („záchranná léčba“), ale ta se může vyvinout i přes záchrannou léčbu.

Přípravek Voraxaze by byl užíván buď jako léčba u pacientů, u kterých došlo k rozvoji těchto toxických účinků, nebo jako prevence u pacientů, kteří jsou vystaveni riziku jejich rozvoje, jako například pacienti s vysokými hladinami methotrexátu v krvi nebo pacienti se špatnou funkcí ledvin (u kterých může být methotrexát odstraňován pomaleji).

Přípravek Voraxaze měl být podáván dospělým nebo dětem v jedné injekci, když by hladina methotrexátu v krvi pacienta byla vyšší než daná „mezí hodnota“ v určitém čase po podání methotrexátu.

Z důvodu malého počtu pacientů s tímto onemocněním je onemocnění považováno za „vzácné“ a glukarpidáza byla dne 3. února 2003 označena jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění.

Jak měl přípravek Voraxaze působit?

Účinná látka v přípravku Voraxaze, glukarpidáza, je kopií v přírodě se vyskytujícího enzymu karboxypeptidázy G2. Karboxypeptidáza G2 byla původně objevena v bakterii *Pseudomonas*. Rozkládá methotrexát na látky, které nemají žádný toxický účinek. To pomáhá tělu eliminovat nadbytečný methotrexát a snížit tak možnost toxických účinků.

Glukarpidáza v přípravku Voraxaze je vyrobena metodou známou jako „technologie rekombinantní DNA“. Je vyrobena bakterií, která dostala gen (DNA), jenž jí umožní její produkci. Rekombinantní enzym působí stejným způsobem jako přírodní karboxypeptidáza G2.

Jakou dokumentaci předložila společnost výboru CHMP na podporu své žádosti?

Účinky přípravku Voraxaze byly nejdříve zkoumány na experimentálních modelech a teprve poté na lidech.

Do zkoumání na lidech bylo zapojeno celkem 222 pacientů ve dvou hlavních studiích. Přípravek Voraxaze nebyl porovnán s jinou léčbou. Všichni pacienti dostali lék v rámci programu podávání léčiv z humánních důvodů: lékař si vyžádá přípravek Voraxaze od výrobce ihned, jakmile se setká s pacientem s toxicitou způsobenou methotrexátem, který by měl možná z tohoto léku přínos. Hlavním měřítkem účinnosti bylo snížení hladin methotrexátu v krvi.

V jaké fázi bylo posuzování žádosti v době, kdy byla stažena?

V den, kdy společnost svou žádost stáhla, byla žádost posuzována 180. den. Poté, co výbor CHMP posoudil odpovědi společnosti na seznam otázek, zůstaly některé otázky stále nevyřešeny.

Výbor CHMP obvykle posoudí novou žádost do 210 dní. Na základě zhodnocení výchozí dokumentace výbor CHMP vypracuje seznam otázek (ve 120. den), který je zaslán společnosti. Jakmile společnost dodá odpovědi na otázky, výbor CHMP je zhodnotí a před vydáním stanoviska může společnosti předložit další otázky (ve 180. den). Poté, co výbor CHMP vydá své stanovisko, Evropská komise obvykle vydá licenci přibližně do dvou měsíců.

Jaké bylo doporučení výboru CHMP v dané době?

Na základě zhodnocení údajů a odpovědí společnosti na seznam otázek předložený výborem CHMP měl výbor CHMP v čase stažení žádosti pochybnosti a jeho prozatímním stanoviskem bylo, že přípravek Voraxaze nemůže být schválen k podpůrné léčbě u pacientů, u kterých došlo k toxicitě methotrexátu nebo byli tomuto riziku vystaveni.

Čím byl výbor CHMP nejvíce znepokojen?

Výbor CHMP byl znepokojen zejména výrobou přípravku Voraxaze. Ta byla totiž přesunuta z podniku, odkud pocházel přípravek použitý ve studiích, do jiného závodu, kde měla probíhat komerční výroba. Výbor byl znepokojen, že tento přesun nebyl doposud plně zorganizován, zejména s ohledem na způsob kontroly výroby (validaci), a že důsledky přesunu pro čistotu přípravku nejsou zcela známy. Výbor vyjádřil také určité pochyby ohledně použití přípravku Voraxaze společně s kyselinou listovou. Také kyselina listová může být v těle přípravkem Voraxaze rozkládána a měly by být provedeny další studie zabývající se následky, které může tato skutečnost mít při léčbě pacientů s methotrexátovou toxicitou.

Jaké důvody stažení žádosti uvedla společnost?

Dopis, v němž společnost oznamuje agentuře EMEA stažení žádosti, je k dispozici [zde](#).

Jaké důsledky má stažení žádosti pro pacienty zařazené do klinických studií nebo do programů, v nichž je přípravek Voraxaze podáván v rámci zvláštní léčby z humánních důvodů?

Společnost informovala výbor CHMP, že pro pacienty zapojené současně do klinického zkoumání přípravku Voraxaze z toho neplynou žádné důsledky. Společnost také plánuje pokračovat ve svém programu podávání léčiv z humánních důvodů. Pokud se účastníte klinické studie nebo programu podávání léčiv z humánních důvodů a potřebujete více informací o své léčbě, obraťte se prosím na lékaře, který vám přípravek podává.