



European Medicines Agency

Λονδίνο, 21 Ιουνίου 2007
Αρ. πρωτ. EMEA/381418/2007

**ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ
ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**στο
VORAXAZE**

Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN): **glucarpidase**

Στις 21 Μαΐου 2007 η Protherics PLC γνωστοποίησε επισήμως στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) την απόφασή της να αποσύρει την αίτησή της για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του Voraxaze, για συμπληρωματική θεραπεία ασθενών που έχουν υποστεί ή διατρέχουν κίνδυνο δηλητηρίασης από μεθοτρεξάτη.

Τι είναι το Voraxaze;

Το Voraxaze είναι κόνις που ανασυστάται σε ενέσιμο διάλυμα. Περιέχει τη δραστική ουσία γλουκαρπιδάση.

Σε ποιες περιπτώσεις επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί το Voraxaze;

Το Voraxaze επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματική θεραπεία για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση των τοξικών αποτελεσμάτων της μεθοτρεξάτης σε ασθενείς, στους οποίους ήδη χορηγείτο το φάρμακο αυτό.

Η μεθοτρεξάτη χορηγείται για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών, μεταξύ άλλων και ορισμένων τύπων καρκίνου. Ορισμένοι καρκινοπαθείς πρέπει να λαμβάνουν μεγάλες δόσεις οι οποίες έχουν τοξικά αποτελέσματα, όπως βλάβη στους νεφρούς, καταστολή του μυελού των οστών (που οδηγεί σε αναιμία, αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης και αιμορραγία), καθώς και βλεννογονίτιδα (φλεγμονή των βλεννογόνων του εσωτερικού οργάνων όπως το στόμα που συνοδεύεται από πόνο, ερύθημα και έλκωση). Τα τοξικά αυτά αποτελέσματα μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς. Για τον έλεγχο της τοξικότητας, μετά τη μεθοτρεξάτη χορηγείται συχνά φολινικό οξύ, ένα άλλο φάρμακο (θεραπεία διάσωσης). Τα τοξικά αποτελέσματα ωστόσο ενδέχεται να εκδηλωθούν παρά τη θεραπεία διάσωσης.

Το Voraxaze επρόκειτο να χορηγηθεί είτε ως θεραπεία σε ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει τέτοιου είδους τοξικά αποτελέσματα είτε ως μέσο πρόληψης σε ασθενείς που διέτρεχαν κίνδυνο εκδήλωσής τους, όπως ασθενείς με υψηλά επίπεδα μεθοτρεξάτης στο αίμα ή ασθενείς με υποβαθμισμένη νεφρική λειτουργία (όπου και ενδέχεται να απαιτηθεί περισσότερος χρόνος για την απομάκρυνση της μεθοτρεξάτης).

Το Voraxaze επρόκειτο να χορηγηθεί σε ενήλικες ασθενείς ή παιδιά με άπαξ ένεση σε περίπτωση που τα επίπεδα μεθοτρεξάτης στο αίμα τους ήταν υψηλότερα από ένα συγκεκριμένο «όριο», σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές μετά από τη χορήγηση μεθοτρεξάτης.

Επειδή ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από τη συγκεκριμένη πάθηση είναι μικρός, η ασθένεια θεωρείται «σπάνια» και η γλουκαρπιδάση χαρακτηρίστηκε «ορφανό φάρμακο» (φάρμακο που χρησιμοποιείται σε σπάνιες ασθένειες) στις 3 Φεβρουαρίου 2003.

Ποια είναι η αναμενόμενη δράση του Voraxaze;

Η δραστική ουσία του Voraxaze, η γλουκαρπιδάση, είναι αντίγραφο του φυσικού ενζύμου καρβοξυπεπτιδάση G2. Η καρβοξυπεπτιδάση G2, η οποία εντοπίστηκε αρχικά σε βακτήριο του γένους των *ψευδομονάδων*, μπορεί να διασπάσει τη μεθοτρεξάτη σε ουσίες που δεν έχουν τοξικά αποτελέσματα. Με τον τρόπο αυτό βοηθά τον οργανισμό να απομακρύνει το περίσσειμα μεθοτρεξάτης, περιορίζοντας έτσι την πιθανότητα εμφάνισης τοξικών αποτελεσμάτων.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK

Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 71 29

E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

© European Medicines Agency, 2007. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Η γλουκαρπιδάση που περιέχεται στο Voraxaze παράγεται με την «τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA»: ένα βακτήριο λαμβάνει ένα γονίδιο (DNA), το οποίο το καθιστά ικανό να παράγει γλουκαρπιδάση. Το ανασυνδυασμένο ένζυμο δρα με τον ίδιο τρόπο όπως και η φυσική καρβοξυπεπτιδάση G2.

Τι είδους τεκμηρίωση υποβλήθηκε από την εταιρία προς στήριξη της αίτησής της στην CHMP;
Τα αποτελέσματα του Voraxaze ελέγχθηκαν πρώτα σε πειραματικά μοντέλα προτού μελετηθούν σε ανθρώπους.

Για τη μελέτη του σε ανθρώπους εκπονήθηκαν δύο κύριες μελέτες στις οποίες μετείχαν συνολικά 222 ασθενείς. Το Voraxaze δεν συγκρίθηκε με άλλη θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο στα πλαίσια προγράμματος παρηγορικής χρήσης: κάθε φορά που ο ιατρός εντόπιζε ασθενή με δηλητηρίαση από μεθοτρεξάτη που θα μπορούσε πιθανώς να ωφεληθεί από το Voraxaze, το ζητούσε από την παρασκευάστρια εταιρία. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν η μείωση των επιπέδων μεθοτρεξάτης στο αίμα.

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

Τη στιγμή της απόσυρσης από την εταιρία η αίτηση βρισκόταν στην ημέρα 180 της διαδικασίας αξιολόγησης. Μετά από την αξιολόγηση των απαντήσεων της εταιρίας σε κατάλογο ερωτημάτων της CHMP εκκρεμούσαν ακόμη ορισμένα ζητήματα που έπρεπε να διασαφηνισθούν.

Η αξιολόγηση μιας νέας αίτησης από την CHMP διαρκεί κατά κανόνα έως και 210 ημέρες. Βάσει της εξέτασης της αρχικής τεκμηρίωσης η CHMP καταρτίζει έναν κατάλογο ερωτήσεων (την ημέρα 120), τον οποίο αποστέλλει στην παρασκευάστρια εταιρία. Από τη στιγμή που η παρασκευάστρια εταιρία υποβάλει τις απαντήσεις της στις ερωτήσεις, η CHMP τις εξετάζει και ενδεχομένως θέτει τυχόν συμπληρωματικές ερωτήσεις (ημέρα 180), πριν από την έκδοση γνώμης. Μετά την έκδοση γνώμης από την CHMP η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χορηγεί άδεια κυκλοφορίας μετά από χρονικό διάστημα 2 περίπου μηνών.

Ποια ήταν η σύσταση της CHMP τη στιγμή της απόσυρσης;

Βάσει της εξέτασης των στοιχείων και των απαντήσεων της εταιρίας στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP, κατά τη στιγμή της απόσυρσης η CHMP εξέφρασε ορισμένες επιφυλάξεις και διατύπωσε την προσωρινή γνώμη ότι δεν θα μπορούσε να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας στο Voraxaze για τη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών που έχουν υποστεί ή διατρέχουν κίνδυνο δηλητηρίασης από μεθοτρεξάτη.

Ποιες ήταν οι κύριες επιφυλάξεις της CHMP;

Οι κύριες επιφυλάξεις της CHMP σχετίζονταν με την παρασκευή του Voraxaze. Η παραγωγή του φαρμάκου είχε μεταφερθεί από το εργοστάσιο που χρησιμοποιήθηκε για τις μελέτες σε άλλο εργοστάσιο που επρόκειτο να παρασκευάσει το προϊόν του εμπορίου. Η επιτροπή διατύπωσε την επιφύλαξη ότι η συγκεκριμένη μεταφορά δεν είχε ακόμη οργανωθεί πλήρως, ιδιαίτερα όσον αφορά τον τρόπο ελέγχου (επικύρωσης) της παραγωγής, και ότι οι επιπτώσεις της στην καθαρότητα του προϊόντος δεν είχαν γίνει πλήρως κατανοητές. Η επιτροπή είχε επίσης ορισμένες επιφυλάξεις σε σχέση με τη χρήση του Voraxaze με φολινικό οξύ το οποίο επίσης μπορεί διασπασθεί από το Voraxaze εντός του οργανισμού και, συνεπώς, έπρεπε να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες για την εξέταση των συνεπειών της διαδικασίας αυτής κατά τη διαχείριση ασθενών με δηλητηρίαση από μεθοτρεξάτη.

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

Η επιστολή της εταιρίας με την οποία γνωστοποιείται στον EMEA η απόσυρση της αίτησης διατίθεται [εδώ](#).

Ποιες είναι οι επιπτώσεις από την απόσυρση της αίτησης για τους ασθενείς που μετέχουν σε κλινικές δοκιμές ή προγράμματα παρηγορικής χρήσης με το Voraxaze;

Η εταιρία πληροφόρησε την CHMP ότι δεν υπάρχουν επιπτώσεις για τους ασθενείς που μετέχουν σήμερα σε κλινικές δοκιμές με το Voraxaze. Επιπλέον η εταιρία προτίθεται να συνεχίσει τα προγράμματα παρηγορικής χρήσης. Εάν μετέχετε σε κλινική δοκιμή ή πρόγραμμα παρηγορικής

χρήσης και θέλετε περισσότερες πληροφορίες για τη θεραπεία σας, συμβουλευτείτε τον γιατρό ο οποίος σας το χορηγεί.