



**FRAGEN UND ANTWORTEN ZUR RÜCKNAHME DES ANTRAGS AUF GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN
von
VORAXAZE**

Internationaler Freiname (INN): *Glucarpidase*

Am 21. Mai 2007 teilte Protherics PLC dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Voraxaze zur Zusatzbehandlung von Patienten, die von einer Methotrexat-Toxizität betroffen bzw. dadurch gefährdet sind, zurückzieht.

Was ist Voraxaze?

Voraxaze ist ein Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Es enthält den Wirkstoff Glucarpidase.

Wofür sollte Voraxaze angewendet werden?

Voraxaze sollte als Zusatzbehandlung bei Patienten angewendet werden, die bereits das Medikament Methotrexat erhielten, um die toxischen Wirkungen von Methotrexat zu verhindern bzw. zu behandeln.

Methotrexat wird zur Behandlung verschiedener Erkrankungen eingesetzt, darunter auch einige Krebsarten. Einige Krebspatienten erhalten Methotrexat in hohen Dosen, und bei ihnen können daher toxische Wirkungen auftreten, beispielsweise Nierenschäden, eine Unterdrückung der Knochenmarksfunktion (was zu Anämie sowie einem erhöhten Infektions- und Blutungsrisiko führt) und Mukositis (eine Entzündung der Schleimhaut, beispielsweise im Mund, mit Schmerzen, Rötungen und Geschwürbildungen). Diese toxischen Wirkungen können lebensbedrohlich sein. Häufig wird nach Methotrexat auch Folsäure zur Abschwächung der Methotrexat-Toxizität („Rescue“-Behandlung) gegeben, die sich allerdings trotz der Rescue-Behandlung entwickeln kann.

Voraxaze hätte zur Behandlung von Patienten, bei denen die beschriebenen toxischen Wirkungen aufgetreten sind, eingesetzt werden sollen, oder zur Vorbeugung bei Patienten, bei denen die Gefahr dazu besteht. Dies wären beispielsweise Patienten mit einem hohen Methotrexat-Spiegel im Blut oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (durch die Methotrexat langsamer ausgeschieden wird). Voraxaze hätte Erwachsenen oder Kindern in Form einer einmaligen Injektion verabreicht werden sollen, wenn der Methotrexat-Spiegel im Blut zu bestimmten Zeitpunkten nach der Verabreichung von Methotrexat oberhalb eines bestimmten Wertes liegt.

Da es nur wenige Patienten gibt, bei denen Methotrexat eine toxische Wirkung entfaltet, und die Krankheit selten auftritt, wurde Glucarpidase am 3. Februar 2003 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen.

Wie soll Voraxaze wirken?

Glucarpidase, der Wirkstoff in Voraxaze, ist eine Kopie des in der Natur vorkommenden Enzyms Carboxypeptidase G2. Carboxypeptidase G2 wurde ursprünglich in einem *Pseudomonas*-Bakterium entdeckt. Dieses Enzym kann Methotrexat in Stoffe aufspalten, die keine toxischen Wirkungen haben. Auf diese Weise kann der Körper überschüssiges Methotrexat ausscheiden und so die Gefahr möglicher toxischer Effekte verringern.

Der in Voraxaze enthaltene Wirkstoff Glucarpidase wird durch ein als „rekombinante DNA-Technologie“ bezeichnetes Verfahren hergestellt: hierzu wird ein Gen (DNS) in ein Bakterium

eingbracht und dieses somit zur Bildung des Wirkstoffs angeregt. Das rekombinant hergestellte Enzym wirkt genauso wie natürliches Carboxypeptidase G2.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung des Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von Voraxaze wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie auch an Menschen untersucht wurden.

An den Humanstudien nahmen auf zwei Hauptstudien verteilt insgesamt 222 Patienten teil. Voraxaze wurde nicht mit einer anderen Therapie verglichen. Alle Patienten erhielten dieses Medikament als Teil eines Programms zur Anwendung in Härtefällen („Compassionate-Use“-Programme): Der Arzt forderte Voraxaze beim Hersteller an, sobald ein Patient mit Methotrexat-Toxizität bekannt war, der möglicherweise von diesem Medikament profitieren konnte. Hauptindikator der Wirksamkeit war die Verringerung des Methotrexat-Spiegels im Blut.

In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?

Als der Antrag vom Unternehmen zurückgezogen wurde, war im Antragsverfahren Tag 180 erreicht. Nachdem der CHMP die Antworten des Herstellers auf seine Fragenliste beurteilt hatte, blieben noch einige ungelöste Fragen offen.

Zur Beurteilung eines neuen Antrags benötigt der CHMP in der Regel bis zu 210 Tage. Basierend auf der Prüfung der anfänglich eingereichten Unterlagen erstellt der CHMP an Tag 120 eine Liste von Fragen, die dem Unternehmen zugesandt wird. Sobald das Unternehmen Antworten auf diese Fragen übermittelt hat, werden diese vom CHMP geprüft. Bevor der CHMP ein Gutachten abgibt, kann er dem Unternehmen an Tag 180 etwaig verbleibende Fragen stellen. Im Anschluss an das Gutachten des CHMP dauert es in der Regel etwa zwei Monate, bis die Europäische Kommission eine Zulassung erteilt.

Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?

Auf Grundlage der geprüften Daten und der Antwort des Herstellers auf die Fragenliste des CHMP bestanden zum Zeitpunkt der Rücknahme seitens des CHMP einige Bedenken und der CHMP war der vorläufigen Ansicht, dass Voraxaze nicht zur Zusatzbehandlung von Patienten mit Methotrexat-Toxizität bzw. einem Risiko dazu zugelassen werden könnte.

Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?

Die wesentlichen Bedenken des CHMP ergaben sich aus der Herstellung von Voraxaze. Die Herstellung des Medikaments war von dem Werk, in dem das in den Studien verwendete Medikament hergestellt wurde, zur Produktion des vermarkteten Produkts in ein anderes Werk verlegt worden. Der Ausschuss hatte Bedenken wegen der nicht abgeschlossenen Organisation dieser Verlegung, insbesondere hinsichtlich der vorgesehenen Produktionskontrolle (Validierung), und befürchtete dass die Auswirkungen dieser Verlegung auf die Reinheit des Produkts noch nicht vollständig abzusehen seien. Außerdem hatte der Ausschuss Bedenken hinsichtlich des Einsatzes von Voraxaze mit Folsäure. Folsäure kann auch von Voraxaze im Körper aufgespalten werden, und es sollten weitere Studien durchgeführt werden, um die Konsequenzen dieser Tatsache für die Versorgung von Patienten mit Methotrexat-Toxizität zu erfassen.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgezogen?

Das Schreiben, in dem das Unternehmen die EMEA über die Rücknahme des Antrags informiert, finden Sie [hier](#).

Welche Konsequenzen hat die Rücknahme für Patienten in laufenden klinischen Versuchen bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Voraxaze?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass es für Patienten, die derzeit an klinischen Versuchen mit Voraxaze teilnehmen, keine Konsequenzen gibt. Außerdem plant der Hersteller eine Fortsetzung der „Compassionate-Use“-Programme. Sollten Sie an einem klinischen Versuch oder an einem derartigen „Compassionate-Use“-Programm teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.