

Londres, 21 de junio de 2007

Doc. Ref. EMEA/381419/2007

**PREGUNTAS Y RESPUESTAS SOBRE LA RETIRADA DE LA SOLICITUD DE
COMERCIALIZACIÓN
para
VORAXAZE**

Denominación común internacional (DCI): *glucarpidasa*

El 21 de mayo de 2007, Protherics PLC notificó oficialmente al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) su deseo de retirar su solicitud de comercialización para Voraxaze como terapia adyuvante para pacientes que sufren o tienen riesgo de sufrir toxicidad por metotrexato.

¿Qué es Voraxaze?

Voraxaze es un polvo destinado a la preparación de una solución para inyección. Contiene el principio activo glucarpidasa.

¿Para qué estaba previsto utilizar Voraxaze?

Voraxaze debía ser utilizado como terapia adyuvante en pacientes que ya están recibiendo el medicamento metotrexato para evitar o tratar los efectos tóxicos del mismo.

El metotrexato se utiliza para tratar una serie de enfermedades, incluidos algunos tipos de cáncer. Algunos pacientes con cáncer reciben dosis elevadas del mismo, por lo que pueden padecer efectos tóxicos tales como daños renales, supresión de la médula ósea (lo que puede causar anemia, mayor riesgo de infección y hemorragia) y mucositis (una inflamación de la mucosa, el recubrimiento de órganos tales como la boca, con dolor, enrojecimiento y úlceras). Estos efectos tóxicos pueden poner en peligro la vida del paciente. A menudo otro medicamento, el ácido fólico, es administrado después del metotrexato para ayudar a controlar su toxicidad (tratamiento de 'rescate') aunque esta puede desarrollarse incluso tras administrar el tratamiento de rescate.

El Voraxaze se debe utilizar para el tratamiento de pacientes que hubieran desarrollado estos efectos tóxicos o como prevención en pacientes que tuvieran riesgo de desarrollarlos, tales como los pacientes con elevados niveles de metotrexato en sangre o aquellos con una deficiente función renal (que eliminan el metotrexato más lentamente).

Voraxaze debe administrarse a adultos o niños en una única inyección si el nivel de metotrexato en la sangre del paciente se encontraba por encima de un 'umbral' dado en ciertos momentos tras la administración del metotrexato.

Dado que el número de pacientes con esta enfermedad es bajo, esta se considera 'rara', por lo que la glucarpidasa obtuvo la designación de 'medicamento huérfano' (medicamento utilizado en enfermedades raras) el 3 de febrero de 2003.

¿Cómo se espera que actúe Voraxaze?

El principio activo de Voraxaze, la glucarpidasa, es una copia de la enzima natural carboxipeptidasa G2. La carboxipeptidasa G2 se encontró originalmente en una bacteria *Pseudomonas*. Esta puede degradar el metotrexato a sustancias sin efectos tóxicos. Esto ayuda al organismo a eliminar el exceso de metotrexato y, por tanto, reduce el potencial de efectos tóxicos.

La glucarpidasa de Voraxaze se prepara mediante el método conocido como 'tecnología de ADN recombinante' realizado por una bacteria que ha recibido un gen (ADN) que permite producirlo. La enzima recombinante actúa de la misma forma que la carboxipeptidasa G2 natural.

¿Qué documentación ha presentado la empresa para apoyar la solicitud remitida al CHMP?

Los efectos de Voraxaze se evaluaron primero en modelos experimentales antes de ser estudiados en humanos.

En los estudios en humanos participaron un total de 222 pacientes en el marco de dos estudios principales. Voraxaze no fue comparado con otro tratamiento. Todos los pacientes recibieron el medicamento como parte de un programa de uso compasivo: el médico solicitaba Voraxaze al fabricante en cuanto encontraba a un paciente con toxicidad por metotrexato que pudiera beneficiarse del medicamento. El criterio principal de eficacia fue la reducción de los niveles de metotrexato en sangre.

¿Hasta dónde había avanzado la evaluación cuando se retiró la solicitud?

La solicitud se encontraba en el día 180 cuando la empresa decidió la retirada. Después de que el CHMP evaluase las respuestas de la empresa a una lista de preguntas, todavía quedaban algunas cuestiones sin resolver.

El CHMP tarda normalmente hasta 210 días en evaluar una nueva solicitud. A la vista de la revisión de la documentación inicial, el CHMP prepara una lista de preguntas en el día 120, que es enviada a la empresa. Una vez que la empresa ha enviado las respuestas a las preguntas, el CHMP las revisa y puede, antes de dar un dictamen, plantear cualquier pregunta pendiente el día 180. Después del dictamen del CHMP, habitualmente la Comisión Europea tarda aproximadamente dos meses en conceder la licencia.

¿Cuál era la recomendación del CHMP en ese momento?

A la vista de la revisión de los datos y de la respuesta de la empresa a la lista de preguntas del CHMP en el momento de la retirada, el CHMP todavía tenía algunas dudas y su dictamen provisional fue que Voraxaze no podía ser aprobado para la terapia adyuvante de pacientes que sufrieran o tuvieran riesgo de sufrir toxicidad por metotrexato.

¿Cuáles fueron los principales problemas encontrados por el CHMP?

Los principales problemas encontrados por el CHMP estaban relacionados con la fabricación de Voraxaze. La producción del medicamento se había trasladado de la fábrica que fabricó el medicamento utilizado en los estudios a otra fábrica que debía fabricar el producto comercial. El Comité consideraba que este traslado todavía no estaba totalmente organizado, especialmente en lo que se refería a la forma en que la producción debía ser controlada (validación) y que las consecuencias de este traslado sobre la pureza del producto no estaban totalmente claras. El Comité también tenía dudas sobre el uso de Voraxaze con el ácido folínico. El ácido folínico también puede ser degradado en el organismo por Voraxaze y deberán realizarse estudios adicionales para estudiar las consecuencias de este efecto cuando se tratan pacientes con toxicidad por metotrexato.

¿Qué razones ha dado la empresa para retirar la solicitud?

La carta de la empresa notificando a la EMEA la retirada de la solicitud se encuentra [aquí](#).

¿Qué consecuencias tiene la retirada de la solicitud para los pacientes que estén participando en estudios clínicos y programas de uso compasivo con Voraxaze?

La empresa informó al CHMP que no existen consecuencias para los pacientes actualmente incluidos en los ensayos clínicos con Voraxaze. La empresa también tiene previsto continuar su programa de uso compasivo. Si se encuentra participando en un ensayo clínico o un programa de uso compasivo y necesita más información sobre su tratamiento, póngase en contacto con el médico que se lo esté administrando.