



**DOMANDE E RISPOSTE SUL RITIRO DELLA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
per
VORAXAZE**

Denominazione internazionale non proprietaria (INN): *glucarpidase*

Il 21 maggio 2007, la Protherics PLC ha ufficialmente informato il Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) della sua decisione di ritirare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di Voraxaze, per il trattamento aggiuntivo dei pazienti con tossicità da methotrexate o a rischio di sviluppo di tossicità da methotrexate.

Che cos'è Voraxaze?

Voraxaze è una polvere da ricostituire in una soluzione iniettabile contenente il principio attivo glucarpidase.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Voraxaze?

Voraxaze avrebbe dovuto essere usato come trattamento aggiuntivo dei pazienti che ricevono già un medicinale, methotrexate, al fine di prevenire o trattare gli effetti tossici di methotrexate stesso. Methotrexate viene impiegato per trattare una serie di malattie, ivi compresi alcuni tipi di cancro. Alcuni pazienti oncologici ne ricevono elevate dosi e, pertanto, possono sviluppare effetti tossici fra cui danno renale, soppressione del midollo osseo (che può causare l'anemia, uno dei maggiori pericoli di infezione e di emorragia) e mucosite (un'infiammazione della mucosa che riveste organi come la bocca, con conseguente dolorabilità, arrossamento e ulcerazione). Tali effetti tossici possono risultare pericolosi per la vita. Un altro medicinale, l'acido folinico, viene spesso somministrato dopo methotrexate al fine di aiutare a controllare le tossicità (trattamento di 'salvataggio'), anche se queste ultime possono comunque svilupparsi nonostante il trattamento di salvataggio.

Voraxaze avrebbe dovuto essere usato per trattare i pazienti che hanno sviluppato tali effetti tossici o per prevenire l'eventuale comparsa di tossicità nei pazienti a rischio, ivi compresi quelli con alti livelli di methotrexate nel sangue o ridotta funzionalità renale (che può comportare un ritardo nell'eliminazione di methotrexate).

Voraxaze avrebbe dovuto essere somministrato come iniezione singola ad adulti o bambini nei quali il livello di methotrexate nel sangue era al di sopra di un dato 'valore-soglia' in determinati momenti successivi alla somministrazione del farmaco medesimo.

Dal momento che il numero di pazienti con questa condizione è basso, essa è considerata 'rara' e il 3 febbraio 2003 il glucarpidase è stato designato 'medicinale orfano' (ossia un medicinale usato nelle malattie rare).

Come avrebbe agito Voraxaze?

Il principio attivo contenuto in Voraxaze, il glucarpidase, è una copia della carbossipeptidasi G2, un enzima esistente in natura. La carbossipeptidasi G2, originariamente identificata in un batterio *Pseudomonas*, è in grado di scindere il methotrexate in sostanze che non hanno alcun effetto tossico. Ciò aiuta il corpo ad eliminare il methotrexate in eccesso e, pertanto, riduce il rischio di sviluppare effetti tossici.

Il glucarpidase contenuto in Voraxaze viene prodotto mediante un metodo noto come 'tecnologia del DNA ricombinante', a partire da un batterio a cui è stato trasferito un gene (DNA) che lo rende in

grado di produrre l'enzima medesimo. L'enzima ricombinante agisce nello stesso modo della carbossipeptidasi G2 che si trova in natura.

Qual è la documentazione presentata dalla ditta al CHMP a sostegno della domanda?

Gli effetti di Voraxaze sono stati analizzati in modelli sperimentali prima di essere studiati sugli esseri umani.

I due studi clinici più importanti hanno coinvolto un totale di 222 pazienti. Voraxaze non è stato confrontato con un altro trattamento. Tutti i pazienti hanno ricevuto il farmaco all'interno di un programma di uso compassionevole, nell'ambito del quale il medico responsabile richiedeva Voraxaze al produttore non appena veniva identificato un paziente con tossicità da methotrexate che poteva trarre un potenziale beneficio dal farmaco. La principale misura di efficacia era la riduzione dei livelli di methotrexate nel sangue.

A che punto della valutazione si trovava la domanda quando è stata ritirata?

La ditta ha ritirato la domanda, quando questa si trovava al giorno 180. Dopo che il CHMP aveva valutato le risposte della ditta a un elenco di domande, vi erano ancora importanti questioni non risolte.

Il CHMP normalmente impiega sino a 210 giorni per valutare una nuova domanda. Sulla base dell'esame della documentazione iniziale, il CHMP prepara un elenco di domande (il giorno 120) da inviare alla ditta. Una volta che quest'ultima ha fornito le risposte alle domande poste, il CHMP le analizza e, prima di esprimere un parere, può sottoporre nuove domande alla ditta (il giorno 180). Dopo il parere del CHMP, occorrono generalmente circa 2 mesi prima che la Commissione europea rilasci l'autorizzazione.

Qual era la raccomandazione del CHMP a quel punto?

In base all'esame dei dati presentati e delle risposte della ditta all'elenco di domande del CHMP al momento del ritiro della domanda, il CHMP aveva delle perplessità ed era provvisoriamente del parere che Voraxaze non poteva essere approvato per il trattamento aggiuntivo dei pazienti con tossicità da methotrexate o a rischio di svilupparle.

Quali erano le principali perplessità del CHMP?

Le principali perplessità del CHMP erano correlate alla produzione di Voraxaze. La produzione del medicinale era stata trasferita da uno stabilimento che produceva il farmaco per l'utilizzo nell'ambito degli studi clinici, a un altro stabilimento destinato alla produzione del prodotto commerciale. Il comitato temeva che tale spostamento non fosse stato ancora completamente organizzato, specialmente per quanto riguarda il modo in cui la produzione sarebbe stata controllata (validazione), e che le sue conseguenze sulla purezza del prodotto non fossero state del tutto comprese. Il Comitato ha altresì espresso alcune perplessità sull'uso di Voraxaze con l'acido folinico. L'acido folinico può anch'esso essere scisso da Voraxaze all'interno del corpo, e ulteriori studi dovrebbero essere condotti per valutare le conseguenze di un simile effetto nell'ambito del trattamento dei pazienti con tossicità da methotrexate.

Quali sono stati i motivi esposti dalla ditta per il ritiro della domanda?

La lettera con cui la ditta comunica all'EMA il ritiro della domanda è disponibile [qui](#):

Quali sono le conseguenze del ritiro per i pazienti inclusi in studi clinici/programmi di uso compassionevole con Voraxaze?

La ditta ha informato il CHMP che non ci sono conseguenze per i pazienti attualmente inclusi negli studi clinici con Voraxaze. La ditta è altresì intenzionata a continuare il programma di uso compassionevole intrapreso. Se Lei è inserito/a in uno studio clinico o in un programma di uso compassionevole e ha bisogno di maggiori informazioni sul suo trattamento, si rivolga al medico che la sta trattando.