

**JAUTĀJUMI UN ATBILDES PAR ATSAUKTO REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS  
PIETEIKUMU  
zālēm  
VORAXAZE**

Starptautiskais neaizsargātais nosaukums (SNN): *glukarpidāze*

*Protherics PLC* 2007. gada 21. maijā oficiāli informēja Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (CHMP) par savu lēmumu atsaukt pieteikumu zāļu Voraxaze reģistrācijas apliecības saņemšanai attiecībā uz papildterapiju pacientiem, kam ir metotreksāta toksicitāte, vai kuri ir pakļauti šādas toksicitātes riskam.

**Kas ir Voraxaze?**

Voraxaze ir pulveris, no kura pagatavo šķīdumu injekcijai. Tas satur aktīvo vielu glukarpidāzi.

**Kāpēc bija paredzēts lietot Voraxaze?**

Voraxaze bija paredzēts lietot kā papildterapijas līdzekli pacientiem, kas jau saņem zāles, metotreksātu, lai novērstu vai ārstētu metotreksāta toksiskos efektus.

Metotreksātu lieto vairāku slimību, tostarp dažu vēža veidu ārstēšanai. Daži vēža pacienti saņem lielas devas un, sakarā ar to, cieš no toksiskiem efektiem, piemēram, nieru bojājumiem, kaulu smadzeņu funkciju nomākšanas (kas noved pie anēmijas, paaugstināta infekcijas riska un asiņošanas) un mukozīta (tādu orgānu, kā mutes, gļotādu sāpīgums ar jēlumiem, sasārtumu un čūlošanu). Šie toksiskie efekti var būt bīstami dzīvībai. Pēc metotreksāta lietošanas bieži ievada otras zāles – folijskābi – lai palīdzētu kontrolēt toksicitāti („glābjoša” ārstēšana), bet, neskatoties uz glābjošo ārstēšanu, toksicitāte tomēr var izpausties.

Voraxaze bija paredzēts lietot kā zāles pacientu ārstēšanai, kam jau parādījušies toksiskie efekti, vai kā profilakses līdzekli pacientiem, kam ir toksicitātes izpaušanās risks, piemēram, pacientiem, kam asinīs ir augsts metotreksāta līmenis, vai tiem, kam ir slikta nieru darbība (kad metotreksāts var izdalīties lēnāk).

Voraxaze bija paredzēts ievadīt pieaugušajiem vai bērniem kā vienu injekciju, ja metotreksāta līmenis pacienta asinīs zināmā laikā pēc metotreksāta ievadīšanas pārsniedz noteiktu „sliekšni”.

Sakarā ar to, ka šīs slimības pacientu skaits ir mazs, slimība ir reta, un 2003. gada 3. februārī Voraxaze tika atļautas kā zāles retu slimību ārstēšanai.

**Kā Voraxaze vajadzētu darboties?**

Voraxaze aktīvā viela glukarpidāze ir dabīgā fermenta karboksipeptidāzes G2 kopija.

Karboksipeptidāzi G2 sākotnēji atrada *Pseudomonas* baktērijās. Tā spēj noārdīt metotreksātu vielās, kam nav toksisku efektu. Tas palīdz ķermenim likvidēt lieko metotreksātu un tāpēc samazina toksisko efektu iespēju.

Glukarpidāze, kas ir Voraxaze sastāvā, tiek iegūta ar paņēmienu, ko sauc par „rekombinanto DNS tehnoloģiju”: to ražo baktērija, kas ir saņēmusi gēnu (DNS), kurš padara to spējīgu ražot šo vielu. Rekombinantais ferments darbojas tāpat, kā dabīgā karboksipeptidāze G2.

**Kādus dokumentus uzņēmums iesniedza, lai pamatotu pieteikumu CHMP?**

Pirms uzsākt pētījumus ar cilvēkiem, Voraxaze iedarbība vispirms tika pārbaudīta eksperimentālos modeļos.

Divos galvenajos pētījumos ar cilvēkiem bija kopumā iesaistīti 222 pacienti. Voraxaze netika salīdzināta ar citām zālēm. Visi pacienti saņēma šīs zāles kā daļu no eksperimentālas lietošanas programmas — ārsti pieprasīja Voraxaze no ražotāja, līdz ko viņiem bija pacients ar metotreksāta toksicitāti, kuram, iespējams, būtu ieguvums no šīm zālēm. Galvenais iedarbīguma kritērijs bija metotreksāta līmeņa pazemināšanās asinīs.

### **Kurā pieteikuma vērtēšanas posmā pieteikums tika atsaukts?**

Pieteikums bija izvērtējuma 180. dienā, to atsaucot. CHMP izvērtēja uzņēmuma sniegtās atbildes uz noteiktajiem jautājumiem, tomēr dažas atbildes netika saņemtas.

CHMP jaunu pieteikumu parasti izvērtē 210 dienu laikā. Izskatījusi pirmos iesniegtos dokumentus, CHMP sagatavo jautājumu sarakstu (120. dienā), ko nosūta uzņēmumam. Tiklīdz uzņēmums ir iesniedzis atbildes uz šiem jautājumiem, CHMP izskata tās un, pirms izsniegt atzinumu, var uzdot arī citus jautājumus (180. dienā). Saskaņā ar CHMP viedokli Eiropas Komisijai licences izsniegšanai parasti ir nepieciešami divi mēneši.

### **Kāds bija CHMP ieteikums tajā laikā?**

Izskatījusi saņemto informāciju un uzņēmuma atbildes uz CHMP jautājumiem, atsaukšanas brīdī komiteja bija neapmierināta un izteica pagaidu viedokli, ka Voraxaze nevar apstiprināt kā papildterapiju pacientiem, kam ir metotreksāta toksicitāte vai ir pakļauti šādas toksicitātes riskam.

### **Kādas bija visbūtiskākās CHMP bažas?**

Galvenās CHMP bažas bija saistītas ar Voraxaze ražošanu. Zāļu ražošana tika pārcelta no rūpnīcas, kas ražoja pētījumos lietotās zāles, uz citu rūpnīcu, kurai bija jāražo zāles tirgum. Komitejai bija bažas, ka šī pārceļšana vēl nav pilnībā nokārtota, it īpaši attiecībā uz produkcijas kontroli (validāciju), un ka vēl nav pilnībā izprasts, kādas ir pārceļšanas sekas attiecībā uz zāļu kvalitāti. Komitejai bija arī zināmas bažas par Voraxaze lietošanu kopā ar folijskābi. Voraxaze ķermenī var noārdīt arī folijskābi, un ir jāveic papildu pētījumi, lai noskaidrotu šī procesa sekas, ārstējot pacientus, kam ir metotreksāta toksicitāte.

### **Kā uzņēmums pamatoja pieteikuma atsaukšanu?**

Uzņēmuma atsaukuma vēstule ir publicēta EMEA tīmekļa vietnē un atrodama [šeit](#).

### **Kā atsaukums ietekmēs pacientus, kas ir iesaistīti klīniskajos Voraxaze pētījumos/eksperimentālas lietošanas programmās?**

Uzņēmums informēja CHMP, ka atsaukums pacientiem, kas pašlaik piedalās Voraxaze klīniskajā izpētē, neradīs nekādas sekas. Uzņēmums plāno arī turpināt zāļu eksperimentālas lietošanas programmu. Ja Jūs piedalāties pašreiz klīniskajā pētījumā vai eksperimentālas lietošanas programmā un vēlaties saņemt plašāku informāciju par terapiju, jautājiet ārstam, kas Jums to nodrošina.