

**VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE INTREKKING VAN DE AANVRAAG VAN EEN  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN  
van  
VORAXAZE**

Algemene Internationale Benaming (INN): *glucarpidase*

Op 21 mei 2007 bracht de firma Protherics PLC het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte van haar beslissing om haar aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Voraxaze in te trekken, voor de adjuvante behandeling van patiënten met methotrexatotoxiciteit of het risico hierop.

**Wat is Voraxaze?**

Voraxaze is een poeder waarvan een oplossing voor injectie wordt gemaakt. Het bevat de werkzame stof glucarpidase.

**Voor welke behandeling was Voraxaze bedoeld?**

Voraxaze zou gebruikt worden als aanvullende behandeling bij patiënten die al een geneesmiddel, methotrexaat, kregen, om de toxische effecten van methotrexaat te voorkomen of te behandelen. Methotrexaat wordt gebruikt om een aantal aandoeningen te behandelen, waaronder enkele soorten kanker. Sommige kankerpatiënten krijgen hoge doses en kunnen hierdoor toxische effecten ervaren zoals schade aan de nieren, beenmergdepressie (wat leidt tot anemie en een verhoogd risico op infectie en bloedingen) en mucositis (een ontsteking van de slijmvliezen van organen zoals de mond, wat gepaard gaat met pijn, roodheid en zweren). Deze toxische effecten kunnen levensbedreigend zijn. Een ander geneesmiddel, foliumzuur, wordt dikwijls na methotrexaat gegeven om de toxische gevolgen te helpen beheersen ('rescue-therapie'), maar desondanks kan deze toxiciteit zich toch ontwikkelen. Voraxaze zou ofwel gebruikt worden als behandeling van patiënten die dergelijke toxische effecten hadden ontwikkeld ofwel preventief bij patiënten die het risico liepen deze effecten te ontwikkelen, zoals patiënten met hoge methotrexaatpiegels in hun bloed of patiënten met een slechte nierfunctie (bij wie methotrexaat wellicht langzamer uitgescheiden wordt). Voraxaze zou als enkele injectie gegeven zijn aan volwassenen of kinderen als de methotrexaatpiegel in het bloed van de patiënt op bepaalde tijdstippen na de toediening van methotrexaat een bepaalde 'drempel' zou overschrijden.

Omdat het aantal patiënten met deze aandoening gering is, wordt deze beschouwd als 'zeldzaam'. Daarom is glucarpidase op 3 februari 2003 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (geneesmiddel voor zeldzame aandoeningen).

**Hoe werd verwacht dat Voraxaze zou werken?**

De werkzame stof in Voraxaze, glucarpidase, is een kopie van het natuurlijk voorkomende enzym carboxypeptidase G2. Carboxypeptidase G2 werd oorspronkelijk aangetroffen in een *Pseudomonas*-bacterie. Het kan methotrexaat afbreken in stoffen die geen toxische effecten hebben. Dit helpt het lichaam het overvloedige methotrexaat te elimineren en vermindert zo het potentieel voor toxische effecten.

De glucarpidase in Voraxaze wordt gemaakt via de zogenaamde 'recombinant DNA-technologie': de stof wordt gemaakt door een bacterie waarin een gen is opgenomen dat zorgt dat de bacterie de stof kan produceren. Het recombinant enzym werkt op dezelfde wijze als natuurlijk carboxypeptidase G2.

### **Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?**

De werking van Voraxaze werd eerst in experimentele modellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht.

Aan de onderzoeken bij de mens hebben in totaal 222 patiënten deelgenomen in twee hoofdonderzoeken. Voraxaze is niet vergeleken met een andere behandeling. Alle patiënten kregen het geneesmiddel als onderdeel van een 'compassionate use'-programma: zodra een arts een patiënt zag met methotrexaatotoxiciteit die wellicht baat kon hebben bij het geneesmiddel, vroeg hij/zij de fabrikant om Voraxaze. De belangrijkste meting van de werkzaamheid was de daling van de methotrexaatspiegels in het bloed.

### **In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?**

De firma trok de aanvraag in op dag 180. Nadat het CHMP de antwoorden van de firma op een lijst met vragen had bestudeerd, bleven er nog enkele onopgeloste kwesties over.

Doorgaans heeft het CHMP 210 dagen nodig om een nieuwe aanvraag te beoordelen. Na het bestuderen van de oorspronkelijke documentatie stelt het CHMP een vragenlijst op (op dag 120), die naar de firma gestuurd wordt. Het CHMP bestudeert vervolgens de antwoorden van de firma en stelt haar eventuele aanvullende vragen (op dag 180) alvorens een advies uit te brengen. Nadat het CHMP zijn advies heeft uitgebracht, duurt het gewoonlijk twee maanden voordat de Europese Commissie een vergunning geeft.

### **Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?**

Op basis van de informatie en het antwoord van de firma op de vragenlijst van het CHMP, had het CHMP op het ogenblik van de intrekking twijfels en was het de voorlopige mening toegedaan dat Voraxaze niet kon worden goedgekeurd voor de adjuvante behandeling van patiënten met methotrexaatotoxiciteit of het risico hierop.

### **Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP?**

De belangrijkste bedenkingen van het CHMP hadden te maken met de vervaardiging van Voraxaze. De productie van het geneesmiddel was verplaatst van de fabriek die het geneesmiddel vervaardigde dat in de onderzoeken was gebruikt naar een andere fabriek die het commerciële product zou gaan vervaardigen. Het CHMP betwijfelde of deze verhuizing volledig was georganiseerd, met name met betrekking tot de wijze waarop de productie gecontroleerd zou worden (validering), en dat de gevolgen van de verhuizing voor de zuiverheid van het geneesmiddel niet geheel werden overzien. Ook had het CHMP bedenkingen over het gebruik van Voraxaze in combinatie met foliumzuur. Foliumzuur kan door Voraxaze ook in het lichaam worden afgebroken en er zouden verdere onderzoeken gedaan moeten worden naar de gevolgen hiervan in de behandeling van patiënten met methotrexaatotoxiciteit.

### **Welke redenen gaf de firma op voor het intrekken van de aanvraag?**

De brief waarin de firma het EMEA in kennis stelde van de intrekking van de aanvraag is [hier](#) beschikbaar.

### **Welke gevolgen heeft de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven en voor patiënten die Voraxaze met speciale toestemming krijgen toegediend?**

De firma liet het CHMP weten dat er geen gevolgen zijn voor patiënten die op dit moment betrokken zijn bij de klinische proeven met Voraxaze. De firma is ook van plan het 'compassionate use'-programma voort te zetten. Indien u deelneemt aan een klinische proef of het speciale programma en meer informatie wenst over uw behandeling, neemt u dan contact op met de arts bij wie u in behandeling bent.