

Londyn, dnia 21 czerwca 2007 r.  
Nr ref. dok. EMEA/381429/2007

**PYTANIA I ODPOWIEDZI DOTYCZĄCE WYCOFANIA WNIOSKU O DOPUSZCZENIE  
DO OBROTU  
dla preparatu  
VORAXAZE**

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN): *glukarpidaza*

Dnia 21 maja 2007 r. firma Protherics PLC oficjalnie poinformowała Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o podjęciu decyzji w sprawie wycofania wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Voraxaze stosowanego w leczeniu uzupełniającym pacjentów narażonych na ryzyko działań toksycznych metotreksatu.

**Co to jest Voraxaze?**

Preparat Voraxaze ma postać proszku, z którego przygotowuje się roztwór do wstrzykiwań. Składnikiem czynnym tego preparatu jest glukarpidaza.

**W jakim celu miał być stosowany preparat Voraxaze?**

Preparat Voraxaze miał być stosowany jako leczenie uzupełniające u pacjentów otrzymujących już inny lek, metotreksat, w celu zapobiegania wystąpieniu działań toksycznych metotreksatu lub leczenia takich działań.

Metotreksat stosuje się w leczeniu wielu chorób, w tym niektórych typów nowotworów. Niektórzy pacjenci z nowotworami otrzymują wysokie dawki tego leku, w związku z czym mogą u nich występować działania toksyczne takie jak, uszkodzenie nerek, zahamowanie funkcjonowania szpiku kostnego (prowadzące do niedokrwistości, podwyższonego ryzyka zakażeń i krwawień) oraz zapalenia błon śluzowych (zapalenie błony śluzowej wyściełającej narządy takie jak jama ustna, z dolegliwościami bólowymi, zaczerwienieniem i owrzodzeniami). Te działania toksyczne mogą zagrażać życiu. Inny lek, kwas folinowy, podaje się często z metotreksatem w celu łagodzenia tych działań toksycznych (leczenie „ratunkowe”), lecz mogą one występować pomimo takiego leczenia ratunkowego.

Preparat Voraxaze miał być stosowany w leczeniu pacjentów, u których wystąpiły takie działania toksyczne, bądź w celu przeciwdziałania im u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia, takich jak pacjenci z podwyższonym poziomem metotreksatu we krwi lub pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (gdy metotreksat może być wolniej eliminowany z organizmu).

Preparat Voraxaze miał być podawany osobom dorosłym lub dzieciom w pojedynczym wstrzyknięciu, jeżeli poziom metotreksatu we krwi pacjenta pozostawał powyżej określonego poziomu „progowego” w określonych punktach czasowych po podaniu metotreksatu.

Ze względu na niską liczbę pacjentów z tą chorobą, gdyż występuje ona rzadko, w dniu 3 lutego 2003 r. glukarpidazę uznano za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach).

**Jak powinien działać preparat Voraxaze?**

Substancja czynna preparatu Voraxaze, glukarpidaza, stanowi kopię występującego naturalnie enzymu karboksypeptydazy G2. Karboksypeptydazę G2 wykryto po raz pierwszy u bakterii *Pseudomonas*. Jest ona w stanie rozkładać metotreksat na substancje, które nie wykazują żadnych działań toksycznych. Pomaga to organizmowi eliminować nadmiar metotreksatu, redukując ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Glukarpidaza zawarta w preparacie Voraxaze jest wytwarzana metodą określaną jako „technologia rekombinacji DNA”: jest ona produkowana przez bakterie, które otrzymały odpowiedni gen (DNA), umożliwiającą im wytwarzanie tej substancji. Rekombinowany enzym działa w taki sam sposób, jak naturalna karboksypeptydaza G2.

### **Jaka dokumentacja została przedstawiona przez firmę na poparcie wniosku złożonego do CHMP?**

Zanim rozpoczęto badania na ludziach, działanie preparatu Voraxaze badano najpierw w modelach eksperymentalnych.

W badaniach prowadzonych z udziałem ludzi uczestniczyło łącznie 222 pacjentów w dwóch głównych badaniach. Preparatu Voraxaze nie porównywano z żadnym innym lekiem. Wszyscy pacjenci otrzymywali lek w ramach tzw. „programu współczucia” (*compassionate use programme*): lekarz zamawiał preparat Voraxaze od producenta, gdy napotkał on pacjenta z działaniami toksycznymi metotreksatu, który mógł potencjalnie odnieść korzyści z zastosowania tego leku. Głównym kryterium oceny skuteczności było ograniczenie poziomu metotreksatu we krwi.

### **Na jakim etapie znajdowała się ocena w momencie wycofania wniosku?**

Firma wycofała wniosek w dniu 180. Po dokonaniu przez CHMP oceny odpowiedzi firmy na listę pytań, wciąż pozostawały pewne nierozwiązane kwestie.

CHMP potrzebuje zwykle do 210 dni na ocenę nowego wniosku. Na podstawie przeglądu wstępnej dokumentacji CHMP przygotowuje listę pytań (w dniu 120.), które są wysyłane do firmy. Po dostarczeniu przez firmę odpowiedzi na te pytania, CHMP dokonuje ich przeglądu i może, przed wydaniem opinii, zadać nowe pytania (w dniu 180.). Po wydaniu opinii przez CHMP Komisja Europejska zazwyczaj potrzebuje około dwóch miesięcy na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

### **Jakie zalecenie wydał wówczas CHMP?**

Na podstawie przeglądu danych i odpowiedzi firmy na pytania CHMP, w momencie wycofania, pojawiły się obawy ze strony CHMP i wstępna opinia wskazywała, że preparat Voraxaze nie zostanie dopuszczony do leczenia uzupełniającego u pacjentów z ryzykiem wystąpienia działań toksycznych metotreksatu.

### **Jakie były główne zastrzeżenia CHMP?**

Główne zastrzeżenia CHMP były związane z wytwarzaniem preparatu Voraxaze. Produkcję leku przeniesiono z zakładu, w którym wytwarzano lek używany w badaniach do innego zakładu, w którym miał być wytwarzany produkt komercyjny. Komitet wyraził obawy, że przeniesienie to nie zostało odpowiednio zorganizowane, szczególnie w odniesieniu do sposobu kontroli produkcji (walidacja), a także że następstwa przeniesienia w odniesieniu do czystości produktu nie zostały do końca wyjaśnione. Komitet wyraził także pewne obawy dotyczące stosowania preparatu Voraxaze z kwasem folinowym. Kwas folinowy może także być rozkładany w organizmie przez preparat Voraxaze i należałoby przeprowadzić dodatkowe badania mające na celu ocenę konsekwencji tego zjawiska w leczeniu pacjentów z działaniami toksycznymi metotreksatu.

### **Jakie przyczyny wycofania wniosku podała firma?**

Pismo od firmy powiadamiające Agencję o wycofaniu wniosku jest dostępne [tutaj](#).

### **Jakie są konsekwencje wycofania wniosku dla pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych / „programach współczucia” (*compassionate use*) z użyciem preparatu Voraxaze?**

Firma poinformowała CHMP, że nie ma żadnych konsekwencji dla pacjentów obecnie biorących udział w badaniach klinicznych z użyciem preparatu Voraxaze. Firma planuje także kontynuować „programy współczucia”. Jeśli biorą Państwo udział w badaniu klinicznym lub „programie współczucia” i chcą Państwo uzyskać więcej informacji na temat leczenia, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.