



**PERGUNTAS E RESPOSTAS SOBRE A RETIRADA DO PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO
para
VORAXAZE**

Denominação Comum Internacional (DCI): *glucarpidase*

Em 21 de Maio de 2007, a Protherics PLC notificou oficialmente o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da sua decisão de retirar o pedido de autorização de introdução no mercado para o medicamento Voraxaze, destinado ao tratamento adjuvante de doentes com ou em risco de toxicidade do metotrexato.

O que é o Voraxaze?

O Voraxaze é um pó a ser reconstituído numa solução injectável. Contém a substância activa glucarpidase.

Qual a utilização prevista para o Voraxaze?

O Voraxaze destinava-se a ser utilizado como tratamento adjuvante em doentes já a receberem um medicamento, o metotrexato, para impedir ou tratar os efeitos tóxicos do metotrexato. O metotrexato é utilizado para o tratamento de uma série de doenças, incluindo certos tipos de cancro. Alguns doentes oncológicos recebem doses altas e, por este motivo, podem sofrer efeitos tóxicos, como lesões renais, supressão da medula óssea (o que causa anemia, um risco acrescido de infecção e hemorragias) e mucosite (uma inflamação da mucosa, o revestimento de órgãos como a boca, com sensibilização, vermelhidão e ulceração). Estes efeitos tóxicos podem ser potencialmente fatais. Um outro medicamento, o ácido folínico, é muitas vezes administrado após a administração do metotrexato para ajudar a controlar a toxicidade (tratamento de 'resgate') mas esta pode continuar a desenvolver-se apesar do tratamento de resgate. Pretendia-se que o Voraxaze fosse utilizado como tratamento em doentes que tinham desenvolvido tais efeitos tóxicos ou como meio de prevenção nos doentes em risco de desenvolvimento de toxicidade, como os doentes com níveis elevados de metotrexato no sangue ou os doentes cujos rins funcionassem de forma inadequada (caso em que o metotrexato pode ser eliminado de forma mais lenta). O Voraxaze destinava-se a ser administrado a adultos ou crianças sob a forma de uma única injeção se o nível de metotrexato no sangue do doente fosse superior a um determinado 'limiar' em determinadas alturas após a administração do metotrexato.

Dado que o número de doentes com esta patologia é baixo, esta é uma doença considerada 'rara' e, em 3 de Fevereiro de 2003, a glucarpidase recebeu a designação de 'medicamento órfão' (um medicamento usado em doenças raras).

Como deveria funcionar o Voraxaze?

A substância activa no Voraxaze, a glucarpidase, é uma cópia da enzima de ocorrência natural, a carboxipeptidase G2. A carboxipeptidase G2 foi originalmente encontrada numa bactéria *Pseudomonas* e consegue decompor o metotrexato em substâncias que não têm quaisquer efeitos tóxicos. Isto ajuda o organismo a eliminar o metotrexato em excesso e, consequentemente, reduz o potencial para efeitos tóxicos.

A glucarpidase no Voraxaze é criada por um método conhecido como ‘tecnologia de ADN recombinante’: é fabricada por uma bactéria que recebeu um gene (ADN) que torna possível a sua produção. A enzima recombinante funciona da mesma maneira que a carboxipeptidase G2 natural.

Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido ao CHMP?

Os efeitos do Voraxaze começaram por ser testados em modelos experimentais antes de serem estudados em seres humanos.

Os estudos no homem envolveram um total de 222 doentes em dois estudos principais. O Voraxaze não foi comparado com qualquer tratamento. Todos os doentes receberam o medicamento enquanto parte de um programa de uso compassivo: o médico solicitava o Voraxaze ao seu fabricante quando se deparasse com um doente com toxicidade do metotrexato que pudesse beneficiar do uso deste medicamento. O parâmetro principal de eficácia foi a redução dos níveis de metotrexato no sangue.

Qual o estado de adiantamento do processo de avaliação do pedido quando este foi retirado?

O pedido estava no dia 180 quando a empresa o retirou. Depois de o CHMP ter avaliado as respostas apresentadas pela empresa a uma lista de perguntas, havia ainda algumas questões por resolver.

Habitualmente, o CHMP demora 210 dias a avaliar um novo pedido. Com base na revisão da documentação inicial, o CHMP prepara uma lista de perguntas (no dia 120), que é enviada à empresa. Depois de esta fornecer as respostas, o CHMP procede à sua revisão e pode, antes de emitir um parecer, colocar qualquer outra questão (no dia 180). Após a emissão do parecer do CHMP, decorrem geralmente cerca de dois meses até à concessão da autorização de comercialização pela Comissão Europeia.

Qual era a recomendação do CHMP no momento da retirada?

Com base nos dados apresentados e na resposta da empresa à lista de perguntas do CHMP no momento da retirada, o CHMP tinha algumas reservas e o seu parecer provisório era no sentido de que o Voraxaze não podia ser aprovado para o tratamento adjuvante de doentes com ou em risco de toxicidade do metotrexato.

Quais eram as questões consideradas principais pelo CHMP?

As questões principais do CHMP estavam relacionadas com o fabrico do Voraxaze. A produção do medicamento tinha sido transferida da fábrica que fizera o medicamento utilizado nos estudos para uma outra fábrica destinada ao fabrico do medicamento a ser comercializado. O Comité mostrou reservas quanto à possibilidade de esta mudança ainda não estar totalmente organizada, sobretudo relativamente ao modo como a produção seria controlada (validação), e de as consequências da mudança na pureza do medicamento não estarem totalmente esclarecidas. O Comité mostrou também uma certa preocupação relativamente ao uso do Voraxaze com o ácido folínico. O ácido folínico pode igualmente ser decomposto no organismo pelo Voraxaze, sendo necessário realizar estudos adicionais para analisar as consequências deste processo no decurso do tratamento de doentes com toxicidade do metotrexato.

Quais as razões invocadas pela empresa para retirar o pedido?

A carta da empresa a notificar a EMEA da retirada do pedido de autorização encontra-se disponível [aqui](#).

Quais as consequências da retirada do pedido para os doentes incluídos em ensaios clínicos/programas de uso compassivo em curso com o Voraxaze?

A empresa informou o CHMP de que não existem consequências para os doentes actualmente incluídos nos ensaios clínicos do Voraxaze. A empresa planeia também continuar o seu programa de uso compassivo. Se estiver incluído num ensaio clínico ou num programa de uso compassivo e necessitar de informações suplementares acerca do tratamento, contacte o médico que lho está a administrar.