



## **ÎNTREBĂRI ȘI RĂSPUNSURI PRIVIND RETRAGEREA CERERII DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ pentru VORAXAZE**

Denumire comună internațională (DCI): *glucarpidază*

Pe data de 21 mai 2007, societatea Protherics PLC a notificat oficial Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman (CHMP) că dorește să-și retragă cererea de obținere a unei autorizații de introducere pe piață pentru Voraxaze, utilizat în tratamentul adjuvant al pacienților care prezintă manifestări de toxicitate datorate metotrexatului sau care prezintă risc pentru acest gen de toxicitate.

### **Ce este Voraxaze?**

Voraxaze este o pulbere pentru soluție injectabilă. Aceasta conține substanța activă numită glucarpidază.

### **Pentru ce urma să se utilizeze Voraxaze?**

Voraxaze urma să se utilizeze ca tratament adjuvant în cazul pacienților cărora li se administra deja un medicament, metotrexat, pentru prevenirea sau tratarea efectelor toxice ale acestuia din urmă. Metotrexatul se administrează pentru tratarea unui număr de afecțiuni, incluzând anumite tipuri de cancer. Unii pacienți cu cancer primesc o doză mare de metotrexat și, din acest motiv, aceștia pot prezenta efecte toxice, cum ar fi insuficiența renală, supresia medulară (care conduce la apariția anemiei, risc crescut de infecție și hemoragie) și mucozita (inflamarea mucoaselor, membrane care căptușesc organe precum cavitatea bucală, însoțită de sensibilitate, înroșiri și ulcerații). Aceste efecte toxice pot fi letale. În mod frecvent, ulterior metotrexatului se administrează un alt medicament, acidul folinic, pentru controlul efectelor toxice (tratament de „salvare”), dar aceste efecte pot totuși apărea, în ciuda aplicării tratamentului de salvare.

Voraxaze urma să se utilizeze fie ca tratament pentru pacienții care ar fi prezentat deja astfel de efecte toxice, fie ca tratament preventiv pentru pacienții care ar fi prezentat un risc de apariție a acestor efecte, cum ar fi pacienții cu valori ridicate de metotrexat în sânge sau cu funcții renale slabe (caz în care metotrexatul se elimină mai greu).

Voraxaze urma să fie administrat adulților sau copiilor sub forma unei injecții unice dacă valoarea de metotrexat din sângele pacientului ar fi depășit un „prag” stabilit, într-un anumit interval de timp ulterior administrării metotrexatului.

Deoarece numărul pacienților cu această afecțiune este redus, această maladie este considerată „rară”, iar glucarpidaza a fost desemnat „medicament orfan” (un medicament ce se administrează în tratamentul bolilor rare) pe data de 3 februarie 2003.

### **Cum ar trebui să acționeze Voraxaze?**

Substanța activă din Voraxaze, glucarpidaza, este o copie a enzimei care apare pe cale naturală, carboxipeptidaza G2. Carboxipeptidaza G2 a fost descoperită inițial într-o bacterie *Pseudomonas*. Ea poate descompune metotrexatul în substanțe care nu produc niciun fel de efecte toxice. Astfel, organismul este ajutat să elimine metotrexatul excedentar, reducând astfel posibilitatea apariției efectelor toxice.

Glucarpidaza din Voraxaze este obținută prin metoda cunoscută sub denumirea de „tehnologia ADN-ului recombinant”: este obținută dintr-o bacterie care a primit o genă (ADN), care o face capabilă să

producă această substanță. Enzima recombinantă acționează în același mod cu carboxipeptidaza G2 naturală.

### **Ce documentații a prezentat societatea în sprijinul cererii sale adresate CHMP?**

Înainte de a fi studiate la om, efectele tratamentului cu Voraxaze au fost testate pe modele experimentale.

Studiile la om au implicat un total de 222 de pacienți, în cadrul a două studii principale. Voraxaze nu a fost comparat cu un alt tratament. Toți pacienții au primit medicamentul ca parte a unui program de uz compasional: medicul solicita Voraxaze de la producător de îndată ce descoperea efectele toxicității cu metotrexat la un pacient care ar fi putut obține beneficii în urma administrării acestui medicament.

Principala măsură a eficacității a fost reducerea valorilor de metotrexat din sânge.

### **În ce stadiu se afla evaluarea cererii în momentul când aceasta a fost retrasă?**

Cererea se afla în ziua 180 în momentul în care societatea s-a retras. După evaluarea de către CHMP a răspunsurilor societății la o listă de întrebări, mai rămăseseră câteva aspecte nerezolvate.

În mod normal, pentru evaluarea unei cereri noi, CHMP are nevoie de 210 zile. Pe baza revizuirii documentației inițiale, CHMP pregătește o listă cu întrebări în ziua 120, care este transmisă societății. Imediat după ce societatea a răspuns la aceste întrebări, CHMP le revizuieste și poate, înainte de a-și da avizul, să mai adreseze orice alte întrebări în ziua 180. După avizul CHMP, Comisia Europeană are nevoie, de regulă, de aproximativ două luni pentru acordarea licenței.

### **Care a fost recomandarea CHMP la momentul respectiv?**

După revizuirea datelor și a răspunsului societății la lista de întrebări adresate de CHMP în momentul retragerii, CHMP avea câteva motive de îngrijorare și a formulat un aviz provizoriu conform căruia Voraxaze nu ar fi putut fi aprobat pentru tratamentul adjuvant al pacienților care prezintă manifestări de toxicitate datorate metotrexatului sau care prezintă risc pentru acest gen de toxicitate.

### **Care erau principalele motive de îngrijorare ale CHMP?**

Principalele motive de îngrijorare ale CHMP erau legate de fabricarea Voraxaze. Producția medicamentului se mutase de la fabrica ce producea medicamentul utilizat în cadrul studiilor la o altă fabrică ce urma să fabrice produsul comercial. Comitetul era preocupat de faptul că această mutare nu era încă organizată complet, în special în ceea ce privește modalitatea de control (validare) a producției și de faptul că efectele acestei mutări asupra purității produsului nu erau înțelese în totalitate. Comitetul avea, de asemenea, motive de îngrijorare cu privire la administrarea Voraxaze în asociere cu acidul folinic. Acidul folinic poate, de asemenea, fi descompus de Voraxaze în organism, din această cauză fiind nevoie de efectuarea unor studii suplimentare pentru observarea consecințelor acestui fapt în momentul abordării terapeutice a pacienților care prezintă manifestări de toxicitate la metotrexat.

### **Care au fost motivele invocate de societate pentru retragerea cererii?**

Scrisoarea societății prin care EMEA este notificată asupra retragerii cererii este disponibilă [aici](#).

### **Care sunt consecințele retragerii cererii pentru pacienții incluși în studiile clinice/programele de uz compasional cu Voraxaze?**

Societatea a informat CHMP că nu există niciun fel de consecințe pentru pacienții incluși în prezent în studiile clinice cu Voraxaze. De asemenea, societatea planifică să-și continue programul de uz compasional. Dacă sunteți inclus într-un experiment clinic sau într-un program de uz compasional și aveți nevoie de mai multe informații referitoare la tratamentul pe care îl urmați, luați legătura cu medicul dvs. curant.