

**VPRAŠANJA IN ODGOVORI GLEDE UMIKA VLOGE ZA DOVOLJENJE ZA PROMET  
za zdravilo  
VORAXAZE**

Mednarodno nelastniško ime (INN): *glukarpidaza*

Podjetje Protherics PLC je dne 21. maja 2007 obvestilo Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), da želi umakniti svojo vlogo za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom Voraxaze, namenjenim dopolnilnemu zdravljenju bolnikov, pri katerih prihaja do toksičnih učinkov metotreksata oziroma obstaja tveganje zanje.

**Kaj je zdravilo Voraxaze?**

Zdravilo Voraxaze je prašek, namenjen za pripravo raztopine za injiciranje. Vsebuje zdravilno učinkovino glukarpidaza.

**Za kaj naj bi se zdravilo Voraxaze uporabljalo?**

Zdravilo Voraxaze bi se naj uporabljalo kot dopolnilno zdravljenje pri bolnikih, ki že prejemajo zdravilo metotreksat, za preprečevanje ali zdravljenje toksičnih učinkov metotreksata.

Metotreksat se uporablja za zdravljenje številnih bolezni, vključno z nekaterimi vrstami raka. Nekateri rakavi bolniki prejemajo velike odmerke in posledično se utegnejo pri njih pojaviti toksični učinki, kot so poškodbe ledvic, supresija kostnega mozga (ki povzroča slabokrvnost, povečano tveganje za okužbe in krvavenje) in mukozitis (vnetje mukoze, sluznice organov, kot so usta, vključno z občutljivostjo, pordelostjo in ulkusom). Ti toksični učinki so lahko smrtno nevarni. Za nadzor toksičnosti se po aplikaciji metotreksata pogosto daje drugo zdravilo, folna kislina, vendar pa se toksični učinki lahko vseeno razvijejo, kljub uporabi tovrstnega „reševalnega“ zdravljenja.

Zdravilo Voraxaze bi se naj uporabljalo bodisi za zdravljenje bolnikov, pri katerih so se razvili omenjeni toksični učinki, ali pa za preprečevanje teh učinkov pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za njihov nastanek, kot npr. pri bolnikih z velikimi koncentracijami metotreksata v krvi ali pri bolnikih s slabim delovanjem ledvic (zaradi česar se metotreksat utegne počasneje izločati).

Zdravilo Voraxaze bi se naj dajalo odraslim ali otrokom v obliki enkratne injekcije v primerih, ko koncentracija metotreksata v krvi bolnika v določenem času po aplikaciji metotreksata preseže določen prag.

Ker je število bolnikov s tem stanjem majhno, velja ta bolezen za redko, zato je bila glukarpidaza 3. februarja 2003 določena kot „zdravilo sirota“ (zdravilo, ki se uporablja pri redkih boleznih).

**Kako naj bi zdravilo Voraxaze delovalo?**

Zdravilna učinkovina v zdravilu Voraxaze, glukarpidaza, je kopija naravno prisotnega encima karboksipeptidaza G2. Karboksipeptidazo G2 so prvotno našli v bakterijah *Pseudomonas*.

Karboksipeptidazo G2 lahko metotreksat razgradi v spojine, ki nimajo toksičnih učinkov. To telesu pomaga pri izločanju presežnega metotreksata ter posledično zmanjšuje tveganje za pojav toksičnih učinkov.

Glukarpidaza v zdravilu Voraxaze se proizvaja po metodi, imenovani „tehnologija rekombinantne DNA“: tvori jo bakterija, ki je prejela gen (DNA), kar ji omogoča tvorbo tega encima. Rekombinantni encim deluje na enak način kot naravna karboksipeptidaza G2.

### **Katero dokumentacijo je podjetje predložilo CHMP v podporo svoji vlogi ?**

Učinki zdravila Voraxaze so bili najprej preizkušeni na poskusnih modelih, nato pa so jih raziskali pri ljudeh.

Študije na ljudeh so zajele skupno 222 bolnikov, vključene v dve glavni študiji. Zdravila Voraxaze niso primerjali z nobenim drugim zdravljenjem. Vsi bolniki so zdravilo prejeli v okviru programa sočutne uporabe: zdravnik je proizvajalca zaprosil za zdravilo Voraxaze, ko je ugotovil toksičnost metotreksata pri bolniku, ki bi utegnil imeti korist od zdravila. Glavno merilo učinkovitosti je bilo zmanjšanje koncentracije metotreksata v krvi.

### **Kako daleč je bil postopek ocenjevanja vloge ob umiku vloge?**

Podjetje je vlogo umaknilo na 180. dan postopka. Po tem, ko je CHMP ocenil odgovore podjetja na seznam vprašanj, so nekatera tehtna vprašanja še vedno ostala nerešena.

CHMP običajno potrebuje do 210 dni za ocenjevanje nove vloge. Na podlagi pregleda začetne dokumentacije CHMP pripravi seznam vprašanj (120. dan), ki ga pošlje podjetju. Ko podjetje pripravi odgovore na vprašanja, jih CHMP pregleda in pred izdajo mnenja lahko zaprosi podjetje še za odgovore na dodatna vprašanja (180. dan). Ko CHMP izda mnenje, Evropska komisija v približno dveh mesecih izda dovoljenje.

### **Kakšno je bilo takrat mnenje CHMP?**

Na podlagi pregleda podatkov in odgovorov podjetja na seznam vprašanj, ki jih je zastavil CHMP, je imel Odbor v času umika vloge zadržke in bil začasnega mnenja, da za zdravilo Voraxaze ni mogoče odobriti dovoljenja za dopolnilno zdravljenje bolnikov, pri katerih prihaja do toksičnih učinkov metotreksata oziroma obstaja tveganje zanje.

### **Kateri so bili glavni zadržki CHMP?**

Glavni pomisleki CHMP so bili povezani s proizvodnjo zdravila Voraxaze. Proizvodnja zdravila je bila preseljena iz tovarne, ki je izdelala zdravilo, uporabljeno v študijah, v drugo tovarno, ki bi naj proizvajala komercialni izdelek. Odbor je imel pomisleke, da ta selitev še ni bila v celoti urejena, zlasti v zvezi z načinom nadzora proizvodnje (validiranjem), ter da posledice selitve za čistost izdelka niso popolnoma jasne. Odbor je imel tudi določene zadržke v zvezi z uporabo zdravila Voraxaze s folno kislino. Zdravilo Voraxaze lahko v telesu razgradi tudi folno kislino, zato so potrebne nadaljnje študije, ki bi preučile posledice tega učinka pri zdravljenju bolnikov, pri katerih prihaja do toksičnih učinkov metotreksata.

### **Kakšni so bili razlogi podjetja za umik vloge?**

Dopis podjetja, v katerem agencijo EMEA obvešča o umiku vloge, je na voljo [tukaj](#).

### **Kakšne so posledice umika za bolnike, ki sodelujejo v kliničnih preizkušanjih/programih sočutne uporabe zdravila Voraxaze?**

Podjetje je CHMP obvestilo, da ni posledic za bolnike, ki trenutno sodelujejo v kliničnih preizkušanjih zdravila Voraxaze. Podjetje poleg tega namerava nadaljevati s programom sočutne uporabe. Če ste vključeni v klinično preizkušanje ali program sočutne uporabe ter potrebujete več podatkov o zdravljenju, se obrnite na zdravnika, ki vam je predpisal zdravljenje.