



**FRÅGOR OCH SVAR OM ÅTERKALLANDE AV ANSÖKAN OM GODKÄNNANDE FÖR  
FÖRSÄLJNING  
för  
VORAXAZE**

Internationellt generiskt namn (INN): *glukarpidas*

Den 21 maj 2007 underrättade Protherics PCL officiellt Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) om att de önskar dra tillbaka sin ansökan om godkännande för försäljning av Voraxaze för adjunktiv behandling av patienter som har drabbats av eller löper risk att drabbas av metotrexattoxicitet.

**Vad är Voraxaze?**

Voraxaze är ett pulver som bereds till en vätska för injektion. Det innehåller det aktiva innehållsämnet glukarpidas.

**Vad skulle Voraxaze användas för?**

Voraxaze skulle användas som tilläggsbehandling för patienter som redan får läkemedlet metotrexat för att förhindra metotrexats toxiska effekter.

Metotrexat används för att behandla ett antal olika sjukdomar, bland annat vissa typer av cancer. Vissa cancerpatienter får höga doser och kan på grund av det uppleva toxiska effekter, t.ex. njurskador, benmärgssuppression (som leder till anemi, ökad infektionsrisk och blödning) och mukositis (inflammation av slemhinnan i organ som munnen med ömhet, rodnad och sårbildning). Dessa toxiska effekter kan vara livshotande. Ett annat läkemedel, folinsyra, ges ofta efter metotrexat för att bidra till att kontrollera de toxiska effekterna ("räddningsbehandling"), men effekterna kan utvecklas trots detta. Voraxaze skulle ha använts antingen för behandling av patienter som hade drabbats av sådana toxiska effekter eller för förebyggande behandling av patienter som löpte risk att drabbas, t.ex. patienter med hög metotrexathalt i blodet eller med nedsatt njurfunktion (vilket kan leda till att metotrexat elimineras långsammare).

Voraxaze skulle ges till vuxna eller barn som en enda injektion om metotrexathalten i blodet låg över ett visst tröskelvärde vid vissa tidpunkter efter administrering av metotrexat.

Eftersom antalet patienter med detta tillstånd är lågt betraktas det som sällsynt, och glukarpidas fick beteckningen "särskilt läkemedel" (läkemedel som används vid sällsynta sjukdomar) den 3 februari 2003.

**Hur är det tänkt att Voraxaze ska verka?**

Det aktiva innehållsämnet i Voraxaze, glukarpidas, är en kopia av det naturligt förekommande enzymet karboxypeptidas G2. Karboxypeptidas G2 hittades ursprungligen i bakterien *Pseudomonas*. Det kan bryta ner metotrexat till ämnen som inte har några toxiska effekter. Detta hjälper kroppen att eliminera överskott av metotrexat och minskar därför potentialen för toxiska effekter.

Glukarpidaset i Voraxaze framställs med rekombinant DNA-teknik: det tillverkas av en cell som har fått en gen (DNA) som gör att den kan bilda glukarpidas. Det rekombinanta enzymet fungerar på samma sätt som naturligt karboxypeptidas G2.

**Vilken dokumentation har företaget lämnat till CHMP som stöd för sin ansökan?**

Effekterna av Voraxaze prövades först i experimentella modeller innan studierna gjordes på människa.

Studierna på människa involverade sammanlagt 222 patienter i två huvudstudier. Voraxaze jämfördes inte med någon annan behandling. Alla patienter fick läkemedlet som en del av ett humanitärt program: läkarna beställde Voraxaze från tillverkaren så snart de träffade på en patient med metotrexatotoxicitet som skulle kunna ha nytta av läkemedlet. Huvudeffektmaßtet var minskningen av metotrexathalten i blodet.

### **Hur långt hade utvärderingen kommit när ansökan drogs tillbaka?**

Ansökan var på dag 180 när företaget drog tillbaka den. När CHMP bedömde svaren från företaget på en lista med frågor återstod det fortfarande vissa obesvarade frågor.

Det tar normalt sett upp till 210 dagar för CHMP att utvärdera en ny ansökan. CHMP går igenom den första dokumentationen och gör en lista med frågor (dag 120) som skickas till företaget. När företaget har svarat på frågorna går CHMP igenom dessa svar och kan ställa fler frågor (dag 180) innan de avger sitt yttrande. Efter CHMP:s yttrande tar det oftast omkring två månader för Europeiska kommissionen att bevilja ett godkännande.

### **Vad rekommenderade CHMP vid den tidpunkten?**

Efter genomgången av inlämnade uppgifter och företagens svar på CHMP:s frågelista hade CHMP vid tidpunkten för tillbakadragandet vissa betänkligheter och hade kommit till den preliminära slutsatsen att Voraxaze inte hade kunnat godkännas för adjunktiv behandling av patienter som drabbas av eller löper risk att drabbas av metotrexatotoxicitet.

### **Vilka var CHMP:s främsta betänkligheter?**

CHMP:s främsta betänkligheter gällde tillverkningen av Voraxaze. Produktionen av läkemedlet hade flyttat från den fabrik som tillverkade det läkemedel som användes i studien till en annan fabrik som skulle framställa den kommersiella produkten. Kommittén hade betänkligheter om att denna flytt ännu inte hade organiserats på ett tillfredsställande sätt, särskilt med avseende på hur produktionen skulle kontrolleras (validering) och om att flyttens konsekvenser för produktens renhet inte var helt klarlagda. Kommittén uttryckte också viss oro när det gällde användningen av Voraxaze tillsammans med folinsyra. Folinsyra kan också brytas ner i kroppen av Voraxaze, och ytterligare studier bör göras av konsekvenserna av detta vid hantering av patienter med metotrexatotoxicitet.

### **Vilka skäl angav företaget till att återkalla sin ansökan?**

Brevet där företaget meddelar EMEA om återkallandet finns tillgängligt [här](#).

### **Vilka följder får återkallandet för patienter som deltar i kliniska prövningar/humanitära program (s.k. compassionate use-program) med Voraxaze?**

Företaget meddelade CHMP att återkallandet inte får några följder för patienter som för närvarande deltar i kliniska prövningar med Voraxaze. Företaget planerar också att fortsätta sitt humanitära program. Om du deltar i en klinisk prövning eller ett humanitärt program och behöver mer information om din behandling ska du kontakta den läkare som ger dig läkemedlet.