

London, 21. juuni 2007
Viitedokument: EMEA/381420/2007

TEAVE MÜÜGILOA TAGASIVÕTMISE KOHTA VORAXAZE

Rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus (INN): **glükarpidaas**

21. mail 2007 teatas Protherics PLC ametlikult inimtervishoiu kasutatavate ravimite komiteele oma otsusest võtta tagasi ravimi Voraxaze müügiloa taotlus. Ravim oli näidustatud täiendavaks raviks metotreksaadi toksilisuse nähtude või nende tekke riskiga patsientidele.

Mis on Voraxaze?

Voraxaze on pulber, millest valmistatakse süstelahus. See sisaldab toimeainet glükarpidaasi.

Milleks kavatseti Voraxazet kasutada?

Voraxazet kavatseti kasutada täiendava ravina patsientidel, keda ravitakse metotreksaadiga, et vältida või ravida metotreksaadi toksilisi toimeid.

Metotreksaati kasutatakse mitmete haiguste, sealhulgas ka teatud tüüpi vähkkasvajate raviks. Mõned vähkkasvajaga patsiendid saavad suures annuses metotreksaati ning neil võivad seetõttu tekkida toksilisuse nähud, nagu näiteks neerukahjustus, luuüdi tegevuse pärssimine (põhjustab aneemiat, mis tähendab nakkus- ja veritsusohu suurenemist) ja limaskestapõletikud (limaskesta, näiteks suu sisekesta valulikkus, punetus ja haavandid). Need toksilisuse nähud võivad olla eluohtlikud. Metotreksaadi järel antakse sageli veel teist ravimit, foolhapet, et aidata vähendada toksilisi toimeid (niinimetatud kaitseravim), kuid toksilisuse nähud võivad tekkida sellele vaatamata.

Voraxazet oleks kasutatud kas ravimina patsientidel, kellel sellised toksilisuse nähud on juba tekkinud, või ennetava ravimina patsientidel, kes on nende nähtude tekkest ohustatud, nagu näiteks patsiendid, kelle veres sisaldub palju metotreksaati, või patsiendid, kelle neerud talitlevad puudulikult (sel juhul eritatakse metotreksaati kehast aeglasemalt).

Voraxazet kavatseti täiskasvanutele või lastele manustada ühekordse süstena, kui metotreksaadi tase patsiendi veres ületas teatud ajal pärast metotreksaadi manustamist etteantud läve.

Et selle seisundiga patsientide arv on väike ja seda peetakse harvaesinevaks seisundiks, anti 3. veebruaril 2003 glükarpidaasile harva kasutatava ravimi nimetus (ravim, mida kasutatakse harva esinevate haiguste korral).

Milline on Voraxaze eeldatav toime?

Voraxaze toimeaine glükarpidaas on looduslikult esineva ensüümi karboksüpeptidaas G2 koopia. Karboksüpeptidaas G2 leiti esmalt bakteris nimega *Pseudomonas*. See suudab metotreksaadi lagundada ühenditeks, millel toksilised toimed puuduvad. See aitab eemaldada organismist liigset metotreksaati ning seetõttu vähendada toksilisuse nähtude ilmnemise võimalust.

Voraxazes olev glükarpidaas toodetakse rekombinant-DNA-tehnika tuntud meetodil: ensüümi toodavad bakterid, millesse on lisatud selle teket võimaldav geen (DNA). Rekombinant-ensüüm toimib samal viisil nagu looduslik karboksüpeptidaas G2.

Missugused dokumendid ettevõtte inimtervishoiu kasutatavate ravimite komiteele oma taotluse toetuseks esitas?

Enne inimuuringuid kontrolliti Voraxaze toimet muude katsetega.

Inimestel tehtud uuringutes osales kahes põhiuuringus 222 patsienti. Voraxazet ei võrreldud teiste ravimeetoditega. Kõik patsiendid said ravimit eriloaga kasutamise programmi raames: arst taotles

tootjalt Voraxazet kohe, kui hakkas ravima metotreksaadi toksilisuse nähtudega patsienti, kes võis sellest ravimist kasu saada. Peamine tõhususe näitaja oli metotreksaadi taseme vähenemine veres.

Millises järgus oli müügiloo taotluse hindamine, kui see tagasi võeti?

Taotluse menetlemine oli kestnud 180 päeva, kui ettevõtte taotluse tagasi võttis. Pärast seda, kui inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee oli hinnanud ettevõttele esitatud küsimuste vastuseid, jäid siiski lahendamata mõned olulised probleemid.

Uue taotluse hindamiseks kulub inimtervishoiu kasutatavate ravimite komiteel enamasti 210 päeva. Esmaste dokumentide analüüsi tulemuste põhjal koostab inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee 120. päeval küsimuste loetelu, mis saadetakse ettevõttele. Kui ettevõtte on küsimustele vastanud, vaatab inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee vastused üle ja võib enne otsuse tegemist esitada 180. päeval veel küsimusi. Pärast inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee otsust kulub Euroopa Komisjonil müügiloo andmiseks ligikaudu kaks kuud.

Milline oli sel ajal inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee soovitus?

Tuginedes esitatud andmete analüüsile ja vastustele, mis ettevõtte inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee poolt koostatud küsimustele andis, väljendas inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee taotluse tagasivõtmise ajal murelikkust ja oli esialgu seisukohal, et Voraxaze kasutamist metotreksaadi toksilisuse nähtudega või nende tekke riskiga patsientide täiendavaks raviks ei ole võimalik heaks kiita.

Mis oli inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee ettevaatlikkuse peamiseks põhjuseks?

Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komiteele tekitas peamiselt murelikkust Voraxaze tootmine. Ravimi tootmine oli viidud tehases, mis valmistas uuringutes kasutatud ravimit, teise tehasesse, mis pidi hakkama valmistama turustatavat toodet. Komitee arvas, et selline üleviimine ei olnud veel täielikult organiseeritud, eriti tekitas küsimusi tootmisprotsessi kontrollimine (valideerimine), ning et tootmise üleviimise tagajärjed toote puhtusele ei ole veel täpselt teada. Lisaks valmistas komisjonile muret Voraxaze kasutamine koos foolhappega. Ka foolhape võib kehas laguneda Voraxaze toimel, mistõttu on vaja läbi viia täiendavaid katseid, et uurida selle toime tagajärgi metotreksaadi toksilisuse nähtudega patsientidele.

Mis põhjustel ettevõtte taotluse tagasi võttis?

Ettevõtte kiri, mis teavitas EMEAt taotluse tagasivõtmisest, on kättesaadav [siit](#).

Millised on taotluse tagasivõtmise tagajärjed praegu Voraxaze kliinilistes uuringutes või eriloaga kasutamise programmides osalevatele patsientidele?

Ettevõtte teavitas inimtervishoiu kasutatavate ravimite komiteed, et tagajärjed Voraxaze kliinilistesse uuringutesse hetkel kaasatud patsientidele puuduvad. Ettevõtte plaanib jätkata ka ravimi eriloaga kasutamise programme. Kui osalete kliinilises uuringus või ravimi eriloaga kasutamise programmis ja vajate rohkem teavet oma ravi kohta, võtke ühendust arstiga, kes teile selle määras.