

London, 2007. június 21.
Hiv. szám: EMEA/381423/2007

KÉRDÉSEK ÉS VÁLASZOK A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYKÉRELEM VISSZAVONÁSÁVAL KAPCSOLATBAN

VORAXAZE

Nemzetközi szabadnév (INN): *glucarpidase*

2007. május 21-én a Protherics PLC hivatalosan arról értesítette az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságát (CHMP), hogy vissza kívánja vonni a metotrexát toxicitásban szenvedő vagy a metotrexát toxicitás kockázatának kitett betegek kiegészítő kezelésére szánt Voraxaze forgalomba hozatali engedélykérelemét.

Milyen típusú gyógyszer a Voraxaze?

A Voraxaze egy glukarpidáz hatóanyagot tartalmazó por oldatos injekció készítéséhez.

Mit vártak, milyen betegségek esetén alkalmazható a Voraxaze?

Úgy volt, hogy a Voraxazét kiegészítő kezelésként alkalmazzák metotrexátot szedő betegeknél a metotrexát toxikus hatásainak megelőzésére vagy kezelésére.

A metotrexátot számos betegség kezelésére használják, beleértve a rák néhány típusát is. Néhány rákbetegnél nagy dózisban alkalmazzák és ezért náluk olyan toxikus mellékhatások jelentkezhetnek, mint például a vesekárosodás, csontvelő szuppresszió (ami vérszegénységhez, fertőzések és vérzések megnövekedett kockázatához vezet), mucositis (a bizonyos szerveket, mint például a szájat is bevonó nyálkahártya fájdalommal, vörösséggel és kifelélyesedéssel járó gyulladása). Ezek a toxikus hatások az életet veszélyeztethetők lehetnek. Egy másik gyógyszert, a folinsavat is gyakran adják a metotrexát után ezen toxikus tünetek kezelésének elősegítésére („mentő” kezelés), a tünetek azonban a mentő kezelés ellenére is kialakulhatnak.

A Voraxazét vagy olyan betegek kezelésére használták volna, akiknél már kialakultak ezek a toxikus hatások, vagy megelőzésére olyan betegeknél, akiknél megnövekedett az ilyen tünetek kialakulásának a kockázata, akiknek például magas a plazma metotrexát szintje vagy csökkent a veseműködése (amikor a metotrexát valószínűleg lassabban ürül ki.).

Úgy volt, hogy a Voraxazét egyszeri injekcióban alkalmazzák felnőtteknél vagy gyermekeknél abban az esetben, ha a betegek vérének metotrexát szintje meghalad egy adott „küszöbértéket” bizonyos időpontokban a metotrexát kezelést követően.

Mivel az ebben a betegségben szenvedő betegek száma alacsony, a betegség „ritkának” tekintendő és ezért a glukarpidáz 2003. február 3-án „különleges okból gyártott gyógyszer” (ritka betegségben alkalmazott gyógyszer) megjelölést kapott.

Mit vártak, hogyan fejti ki a hatását a Voraxaze?

A Voraxaze hatóanyaga, a glukarpidáz, egy természetesen előforduló enzim, a karboxipeptidáz G2, másolata. A karboxipeptidáz G2-t eredetileg egy *Pseudomonas* baktériumban fedezték fel. Ez az enzim képes a metotrexátot olyan anyagokra lebontani, melyek már nem rendelkeznek toxikus hatással. Ez elősegíti a felesleges mennyiségű metotrexát kiürülését a szervezetből, és így csökkenti a lehetséges toxikus hatásokat.

A Voraxazében lévő glukarpidázt egy „rekombináns DNS technológia” néven ismert eljárással állítják elő: egy baktériumban termelődik, melybe egy olyan gént (DNS) ültettek be, ami képessé teszi az

előállítására. A rekombináns enzim ugyanúgy fejti ki a hatását, mint a természetes karboxipeptidáz G2.

Milyen dokumentációt nyújtott be a vállalat a CHMP-nek a kérelem alátámasztására?

A Voraxaze hatását először kísérletes modellekben tanulmányozták, mielőtt emberben kezdték el vizsgálni.

A humán vizsgálatokban, két fő vizsgálatban, összesen 222 beteg vett részt. A Voraxazét nem hasonlították össze semmilyen más kezeléssel. A gyógyszert valamennyi beteg egy könyörületességi vizsgálati program részeként kapta: a kezelőorvosok kérték a Voraxazét a gyártótól, amikor olyan metotrexát toxicitásban szenvedő betegekkel találkoztak, akiknek vélhetően előnye származhatott a gyógyszer alkalmazásából. A hatásosság fő mértéke a vér metotrexát szintjének csökkenése volt.

Meddig jutottak el az értékelésében, amikor a kérelem visszavonásra került?

A vállalat a benyújtást követő 180. napon vonta vissza a kérelmet. Még mindig maradt néhány nyitott kérdés azt követően, hogy a CHMP értékelte a gyártó kérdéslistára adott válaszait.

A CHMP-nek normál körülmények között legfeljebb 210 nap áll rendelkezésére egy új kérelem kiértékelésére. Az első benyújtott dokumentáció ellenőrzése alapján a CHMP egy kérdéslistát állít össze a 120. napon, amit megküld a vállalatnak. Mihelyt a vállalat megválaszolta a kérdéseket a CHMP ellenőrzi azokat, és még mielőtt megadná a szakvéleményét, a 180. napon további kérdéseket tehet fel. A CHMP állásfoglalását követően rendszerint körülbelül két hónap telik el, amíg az Európai Bizottság megad egy engedélyt.

Milyen ajánlásai voltak a CHMP-nek abban az időpontban?

A kérelem visszavonásának időpontjában, az adatok áttekintése, valamint a vállalatnak a CHMP kérdéslistájára adott válaszai alapján, aggályok merültek fel a CHMP részéről és az volt az ideiglenes állásfoglalása, hogy a Voraxaze nem engedélyezhető a metotrexát toxicitásban szenvedő vagy a metotrexát toxicitás kockázatának kitett betegek kiegészítő kezelésére.

Mik voltak a CHMP fő aggályai?

A CHMP fő aggályai a Voraxaze gyártásával voltak kapcsolatosak. A gyógyszer gyártását áthelyezték abból az üzemből, ahol a vizsgálatban használt gyógyszert állították elő egy olyan másik üzembe, ahol a kereskedelmi forgalomba kerülő terméket kívánták gyártani. A Bizottság részéről olyan aggály merült fel, hogy a gyártás áthelyezése, különös tekintettel a gyártás ellenőrzésére (validáció), nem volt minden tekintetben megfelelően megszervezve, és a gyártás áthelyezésének hatásai a termék tisztaságára nem lettek teljes mértékben tisztázva. A Bizottságnak voltak némi aggályai a Voraxaze folinsavval együtt történő alkalmazásával kapcsolatban is. A Voraxaze a folinsavat is le tudja bonthatja a szervezetben, és további vizsgálatokat kell végezni azzal kapcsolatban, hogy ennek milyen következményei lehetnek a metotrexát toxicitásban szenvedő betegek kezelése során.

Mivel indokolta a vállalat az engedélykérelem visszavonását?

A vállalatnak az EMEA-t a forgalomba hozatali engedélykérelem visszavonásáról értesítő levele [itt](#) olvasható.

Milyen következményei vannak az elutasításnak a Voraxazével végzett klinikai vizsgálatokban/könyörületességi alkalmazási programokban résztvevő betegek számára?

A vállalat arról tájékoztatta a CHMP-t, hogy az engedélykérelem visszavonásának nincsenek következményei a Voraxaze klinikai vizsgálataiban jelenleg résztvevő betegek számára. A vállalat a méltányossági alkalmazási programjának folytatását is tervezi. Ha ön részt vesz egy ilyen klinikai vizsgálatban vagy méltányossági alkalmazási programban, és további információra van szüksége a kezelést illetően, akkor vegye fel a kapcsolatot a kezelőorvosával.