

Londonas, 2007 m. birželio 21 d.

Dok. Nr. EMEA/381425/2007

**KLAUSIMAI IR ATSAKYMAI DĖL PARAIŠKOS SUTEIKTI PREPARATO
VORAXAZE
RINKODAROS TEISĘ ATSIĖMIMO**

Tarptautinis nepatentinis pavadinimas (INN): *glukarpidazė*

2007 m. gegužės 21 d. bendrovė „Protherics PLC“ oficialiai pranešė Žmonėms skirtų vaistų komitetui (CHMP), kad pageidauja atsiimti savo paraišką suteikti preparato Voraxaze, numatyto skirti metotreksato toksiskumą arba jo riziką patiriantiems pacientams kaip pildomą gydymą, rinkodaros teisę.

Kas yra Voraxaze?

Voraxaze yra milteliai injekciniam tirpalui ruošti. Preparato sudėtyje yra veikliosios medžiagos glukarpidazės.

Kokiais atvejais buvo numatyta vartoti Voraxaze?

Voraxaze turėjo būti skiriamas kaip papildomas gydymas metotreksatą vartojantiems pacientams siekiant išvengti metotreksato toksinio poveikio arba jį sumažinti.

Metotreksatu gydomos įvairios ligos, taip pat tam tikrų rūšių vėžys. Kai kurie vėžiu sergantys pacientai metotreksatą vartoja didelėmis dozėmis, todėl jiems gali pasireikšti toksinis preparato poveikis, pavyzdžiui, pažeidžiami inkstai, sutrinkdama kaulų čiulpų veikla (tai gali sukelti anemiją – padidėjusį infekcijos ir kraujavimo pavojų) ir pasireiškia mukozitas (gleivinės uždegimas, pažeidžiantis organų gleivinę, pavyzdžiui burnos ertmę, sukeliantis skausmingus pojūčius, paraudimą ir išopėjimą). Šis toksinis poveikis gali būti pavojingas gyvybei. Po metotreksato vartojimo dažnai skiriamas kitas vaistas, folinė rūgštis, padedanti sumažinti toksiskumą (pagalbinis gydymas), tačiau neigiamas poveikis gali toliau stiprėti ir skiriant pagalbinį gydymą.

Preparatas Voraxaze turėjo būti skiriamas nuodingą metotreksato poveikį patyrusiems pacientams gydyti arba kaip prevencinė priemonė pacientams, kuriems kyla tokio apsinuodijimo pavojus, pavyzdžiui, pacientams, kurių kraujyje yra aukšta metotreksato koncentracija, arba pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kai metotreksatas lėčiau pašalinamas iš organizmo).

Tais atvejais, kai metotreksato koncentracija suaugusiojo arba vaiko kraujyje viršija nustatytą ribą, turėjo būti skiriama viena Voraxaze injekcija, praėjus tam tikram laiko tarpui po metotreksato vartojimo.

Kadangi metotreksato toksiskumą arba jo riziką patiriančių pacientų nėra daug, 2003 m. vasario 3 d. glukarpidazė priskirta retųjų (retoms ligoms gydyti vartojamų) vaistų kategorijai.

Kokio tikimasi Voraxaze veikimo?

Veiklioji preparato Voraxaze medžiaga, glukarpidazė, yra natūraliai susidarancio enzimo karboksipeptidazės G2 kopija. Karboksipeptidazė G2 iš pradžių buvo rasta *pseudomonas* bakterijose. Ji gali suskaidyti metotreksatą į medžiagas, neturinčias toksinio poveikio. Tokiu būdu ji padeda pašalinti iš organizmo metotreksato perteklių ir sumažina galimą toksinį poveikį.

Voraxaze sudėtyje esanti glukarpidazė gaunama rekombinantinės DNR technologijos būdu: ją pagamina bakterija, prisijungusi geną (DNR), kuris leidžia jai gaminti šią medžiagą. Rekombinantinis enzimas veikia taip pat, kaip ir natūrali karboksipeptidazė G2.

Kokius dokumentus bendrovė pateikė CHMP kartu su paraiška?

Voraxaze poveikis pirmą kartą buvo išbandytas su eksperimentiniais modeliais, ir tik paskui buvo tiriamas jo poveikis žmonėms.

Tiriant poveikį žmonėms, dviejuose pagrindiniuose tyrimuose dalyvavo iš viso 222 pacientai.

Voraxaze poveikis nebuvo lyginamas su kito gydymo poveikiu. Visiems pacientams vaistai buvo skiriami labdaros tikslu: gydytojas užsakydavo Voraxaze iš gamintojo, kai tik atsirasdavo pacientas, kuriam pasireiškė toksinis metotreksato poveikis ir kuriam šis vaistas galėjo būti naudingas.

Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo metotreksato koncentracijos kraujyje sumažėjimas.

Koks paraiškos nagrinėjimo etapas buvo pasiektas, kai ji buvo atsiimta?

Bendrovei atsiimant paraišką, nuo jos pateikimo buvo praėję 180 dienų. CHMP įvertinus bendrovės atsakymus į sąrašą pateiktus klausimus, buvo likę keletas neišspręstų klausimų.

CHMP paprastai naują paraišką išnagrinėja per neilgesnį kaip 210 dienų laikotarpį. Remdamasis pradiniuose dokumentuose pateiktais duomenimis, CHMP parengia klausimų sąrašą (120-ąją dieną), kuris nusiunčiamas bendrovei. CHMP išnagrinėja bendrovės pateiktus atsakymus ir gali, prieš pateikdamas savo nuomonę, užduoti jai bet kokius klausimus, kylančius dėl neaiškumų (180-ąją dieną). Paskelbus CHMP nuomonę Europos Komisijos licencija paprastai suteikiama maždaug per du mėnesius.

Kokia tuo metu buvo CHMP rekomendacija?

Tuo metu, kai paraiška buvo atsiimama, sprendamas pagal pateiktus duomenis ir bendrovės atsakymus į CHMP pateiktus klausimus, CHMP dar turėjo abejonų ir laikėsi nuomonės, kad preparato Voraxaze rinkodaros teisė metotreksato toksiškumą arba jo riziką patiriantiems pacientams gydyti neturėtų būti suteikta.

Kas tuo metu CHMP kėlė didžiausią susirūpinimą?

Daugiausia abejonų CHMP kėlė preparato Voraxaze gamyba. Šio vaistinio preparato gamyba buvo perkelta iš gamyklos, kuri gamino tyrimo metu vartotus vaistinius preparatus, į kitą gamyklą, kuri turėjo pradėti komercinę preparato gamybą. Komitetas abejojo tinkamu gamybos perkėlimo organizavimu, ypač produkcijos kontrolės (patvirtinimo) aspektu, ir dėl neaiškių šio perkėlimo pasekmių preparato grynumui. Komiteto susirūpinimą taip pat kėlė Voraxaze vartojimas su foline rūgštimi. Preparatas Voraxaze organizme gali suskaidyti ir folinę rūgštį, todėl reikėtų atlikti papildomus tyrimus, leidžiančius nustatyti šio reiškinių pasekmes, gydant pacientus, patiriančius metotreksato toksinį poveikį.

Kokias paraiškos atsiėmimo priežastis nurodė bendrovė?

Bendrovės laišką, informuojantį EMEA apie paraiškos atsiėmimą, galite rasti [čia](#).

Kokias paraiškos atsiėmimo pasekmes patirs pacientai, dalyvaujantys klinikiniuose preparato Voraxaze tyrimuose?

Bendrovė informavo CHMP, kad pacientai, šiuo metu įtraukti į klinikinius Voraxaze tyrimus, nepatirs jokių pasekmių. Bendrovė planuoja tęsti preparato naudojimą labdaros tikslu. Jei dalyvaujate klinikiniuose tyrimuose arba preparato naudojimo labdaros tikslu programoje ir pageidaujate gauti išsamesnės informacijos apie gydymą, kreipkitės į Jus gydantį gydytoją.