

Londýn 21. júna 2007
Značka EMEA/381411/2007

**OTÁZKY A ODPOVEDE TÝKAJÚCE SA STIAHNUTIA ŽIADOSTI O POVOLENIE NA
UVEDENIE NA TRH
pre
VORAXAZE**

Medzinárodný generický názov lieku (INN): **glukarpidáza**

Spoločnosť Protherics PLC 21. mája 2007 oficiálne oznámila Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP) rozhodnutie stiahnuť svoju žiadosť o povolenie na uvedenie lieku Voraxaze na trh, určeného na prídavnú liečbu pacientov, v prípade ktorých sa vyskytla metotrexátová toxicita alebo ktorí majú takéto riziko výskytu.

Čo je Voraxaze?

Voraxaze je prášok, z ktorého sa pripravuje injekčný roztok. Obsahuje účinnú látku glukarpidáza.

Aké bolo predpokladané použitie lieku Voraxaze?

Liek Voraxaze sa mal používať ako prídavná liečba v prípade pacientov, ktorí už dostávajú liek metotrexát, na prevenciu alebo na liečbu toxických účinkov metotrexátu.

Metotrexát sa používa na liečbu niekoľkých ochorení vrátane niektorých typov rakoviny. Niektorí pacienti s rakovinou dostávajú vysoké dávky, v dôsledku čoho sa v ich prípade môžu vyskytnúť toxické účinky, ako sú, napríklad, poškodenie obličiek, supresia kostnej drene (vedúca k anémii, k zvýšenému riziku výskytu infekcie a ku krvácaniu) a mukozitída (zápal sliznice, výstelky orgánov, ako sú ústa, s bolesťivosťou, sčervenaním a zvredovatením). Tieto toxické účinky môžu ohroziť život. Po metotrexáte sa často podáva iný liek, kyselina folínová, ktorá má pomôcť pri kontrole toxicít („záchranná liečba“), tie sa však môžu vyvinúť aj napriek záchrannej liečbe.

Liek Voraxaze sa mal používať buď na liečbu pacientov, v prípade ktorých vznikli takéto toxické účinky, alebo na prevenciu v prípade pacientov, ktorí mali riziko vývoja takýchto účinkov, napríklad, pacientov, ktorí majú vysoké hladiny metotrexátu v krvi alebo pacientov, ktorým slabo pracujú obličky (keď metotrexát môže byť eliminovaný oveľa pomalšie).

Liek Voraxaze sa mal podávať dospelým alebo deťom ako jediná injekcia, ak bola hladina metotrexátu v krvi pacienta vyššia ako daný „prah“ v určitých časových bodoch po podaní metotrexátu.

Keďže počet pacientov s týmto stavom je nízky, ochorenie sa považuje za zriedkavé a glukarpidáza bola 3. februára 2003 označená za liek na ojedinelé ochorenia (liek, ktorý sa používa pri zriedkavých ochoreniach).

Akým spôsobom by mal liek Voraxaze účinkovať?

Účinná látka lieku Voraxaze, glukarpidáza, je kópiou prirodzene sa vyskytujúceho enzýmu karboxypeptidázy G2. Karboxypeptidáza G2 sa pôvodne zistila v baktérii *Pseudomonas*. Môže rozkladať metotrexát na látky, ktoré nemajú žiadne toxické účinky, čo telu pomáha eliminovať nadbytočný metotrexát, a tým znižovať možnosť toxických účinkov.

Glukarpidáza v lieku Voraxaze sa vyrába metódou, ktorá je známa ako technológia rekombinantnej DNA: vytvára ju baktéria, ktorá prijala gén (DNA), ktorý jej umožňuje, aby mohla vytvárať glukarpidázu. Rekombinantný enzým účinkuje rovnakým spôsobom ako prirodzená karboxypeptidáza G2.

Akou dokumentáciou podložila spoločnosť svoju žiadosť pred výborom CHMP?

Účinky lieku Voraxaze sa najprv skúmali na pokusných modeloch a potom na ľuďoch. Štúdie, do ktorých boli zapojení ľudia, zahŕňali celkovo 222 pacientov v dvoch hlavných štúdiách. Liek Voraxaze sa neporovnával s inou liečbou. Všetci pacienti dostávali tento liek ako súčasť programu na použitie lieku v naliehavých prípadoch: lekár požiadal výrobcu o liek Voraxaze bezprostredne po tom, ako zaznamenal pacienta, v prípade ktorého sa vyskytli metotrexátové toxicity a pre ktorého by liek mohol byť potenciálnym prínosom. Hlavnou mierou účinnosti bolo zníženie hladín metotrexátu v krvi.

V akej fáze hodnotenia bola žiadosť v čase stiahnutia?

Spoločnosť stiahla svoju žiadosť na 180. deň od jej podania. Po tom, čo výbor CHMP vyhodnotil odpovede spoločnosti na zoznam otázok, niektoré otázky ešte ostali nevyriešené.

Výbor CHMP má za normálnych okolností lehotu 210 dní na posúdenie novej žiadosti. Na základe preskúmania pôvodnej dokumentácie výbor CHMP pripraví zoznam otázok (120. deň), ktorý sa pošle spoločnosti. Keď spoločnosť predloží odpovede na položené otázky, výbor CHMP ich preskúma a pred vydaním stanoviska položí spoločnosti prípadné ďalšie otázky (180. deň). Po vydaní stanoviska výboru CHMP trvá obvykle 2 mesiace, kým Európska komisia udelí licenciu.

Aké bolo v tom čase odporúčanie výboru CHMP?

Na základe preskúmania údajov a odpovedí spoločnosti na zoznam otázok predložený výborom CHMP, mal výbor v čase stiahnutia žiadosti určité obavy a jeho predbežné stanovisko bolo, že liek Voraxaze nemôže byť schválený na prídavnú liečbu pacientov, v prípade ktorých sa vyskytla metotrexátová toxicita alebo ktorí majú takéto riziko výskytu.

Aké boli hlavné obavy výboru CHMP?

Hlavné obavy výboru CHMP sa týkali výroby lieku Voraxaze. Výroba lieku sa presťahovala z továrne vyrábajúcej liek použitý v štúdiách do inej továrne, ktorá mala vyrábať komerčný produkt. Výbor bol znepokojený tým, že toto presťahovanie nebolo dôkladne zorganizované, najmä vzhľadom na spôsob, akým sa mala výroba kontrolovať (validácia), a že dôsledky presťahovania na čistotu produktu neboli úplne pochopené. Výbor mal tiež určité obavy v súvislosti s používaním lieku Voraxaze s kyselinou folínovou. Liek Voraxaze môže v tele rozkladať aj kyselinu folínovú a mali by sa uskutočniť ďalšie štúdie na preskúmanie týchto dôsledkov pri liečbe pacientov s metotrexátovými toxicitami.

Aké dôvody na stiahnutie žiadosti uviedla spoločnosť?

List od spoločnosti oznamujúci agentúre EMEA stiahnutie žiadosti sa nachádza [tu](#).

Aké sú dôsledky stiahnutia žiadosti pre pacientov, ktorí sa zúčastňujú na klinických štúdiách alebo na programoch na použitie lieku Voraxaze v naliehavých prípadoch?

Spoločnosť informovala výbor CHMP, že stiahnutie žiadosti nemá dôsledky pre pacientov, ktorí sa v súčasnosti zúčastňujú na klinických skúškach lieku Voraxaze. Spoločnosť tiež plánuje pokračovať v programe použitia lieku v naliehavých prípadoch. Ak ste však účastníkom klinickej štúdie alebo programu na použitie lieku v naliehavých prípadoch a potrebujete viac informácií o vašej liečbe, obráťte sa na vášho ošetrojúceho lekára.