

London, den 21. juni 2007  
Ref.dok. EMEA/381416/2007

**SPØRGSMÅL OG SVAR VEDRØRENDE TILBAGETRÆKNINGEN AF ANSØGNINGEN  
OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE  
for  
VORAXAZE**

Internationalt fællesnavn (INN): *glucarpidase*

Den 21. maj 2007 meddelte Protherics PLC officielt til Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP), at firmaet ønskede at tilbagetrække sin ansøgning om markedsføringstilladelse for Voraxaze til supplerende behandling af patienter, der er udsat for giftvirkning fra methotrexat eller risikerer at blive det.

**Hvad er Voraxaze?**

Voraxaze er et pulver, der anvendes til fremstilling af en injektionsvæske, opløsning. Det indeholder det aktive stof glucarpidase.

**Hvad forventedes Voraxaze anvendt til?**

Voraxaze skulle anvendes til supplerende behandling af patienter, der i forvejen fik lægemidlet methotrexat. Formålet var at forebygge eller behandle methotrexats giftvirkning.

Methotrexat anvendes til behandling af en række sygdomme, herunder visse kræftformer. Nogle kræftpatienter får høje doser og udsættes derved for giftvirkninger som nyreskader, nedsat knoglemarvsfunktion (som medfører blodmangel og øget risiko for infektion og blødning) samt slimhindebetændelse, f.eks. i munden, med ømhed, rødme og sår dannelse. Disse giftvirkninger kan være livstruende. Efter behandling med methotrexat gives ofte et andet lægemiddel, folinsyre, for at begrænse giftvirkningen, men giftvirkning kan alligevel opstå.

Voraxaze skulle have været anvendt hos patienter, der kommer ud for sådanne giftvirkninger eller til at forebygge dem hos patienter, der har risiko for at få dem, f.eks. patienter med høj koncentration af methotrexat i blodet eller med dårlig nyrefunktion (som kan forsinke udskillelsen af methotrexat).

Voraxaze skulle gives som en enkelt indsprøjtning til voksne eller børn, hvis blodets indhold af methotrexat var over en given "tærskel" på bestemte tidspunkter efter at have fået methotrexat.

Da der kun findes få patienter med denne tilstand, blev glucarpidase den 3. februar 2003 udpeget som "lægemiddel til sjældne sygdomme".

**Hvordan forventes Voraxaze at virke?**

Det aktive stof i Voraxaze, glucarpidase, er en kopi af det naturlige enzym carboxypeptidase G2. Carboxypeptidase G2 blev oprindeligt fundet i en bakterie af slægten *Pseudomonas*. Det kan nedbryde methotrexat til ugiftige stoffer. Dette hjælper kroppen til at udskille overskydende methotrexat og mindsker derved muligheden for giftvirkninger.

Glucarpidasen i Voraxaze fremstilles ved "rekombinant DNA-teknologi": Den produceres af en bakterie, der har fået indsat et gen (dna), som gør den i stand til at producere stoffet. Det rekombinante enzym virker på samme måde som det naturlige carboxypeptidase G2.

**Hvilken dokumentation fremlagde firmaet i forbindelse med ansøgningen til CHMP?**

Virkningerne af Voraxaze blev først testet i forsøgsmodeller, inden de blev undersøgt hos mennesker. Undersøgelserne hos mennesker omfattede i alt 222 patienter i to hovedundersøgelser. Voraxaze blev ikke sammenlignet med noget andet lægemiddel. Alle patienter fik lægemidlet som led i et program

for "anvendelse med særlig udleveringstilladelse": Lægerne bestilte Voraxaze fra fremstilleren, når de kom ud for en patient, der var udsat for giftvirkning af methotrexat og muligvis ville få gavn af lægemidlet. Behandlingens virkning blev hovedsagelig bedømt ved reduktionen i blodets indhold af methotrexat.

### **Hvor langt var vurderingen af ansøgningen nået, da den blev trukket tilbage?**

Ansøgningen var på dag 180, da firmaet trak den tilbage. Efter at CHMP havde vurderet firmaets besvarelse af en række spørgsmål, tilbageskød der fortsat nogle uafklarede punkter.

CHMP er normalt indtil 210 dage om at vurdere en ny ansøgning. Efter gennemgang af den indledende dokumentation opstiller CHMP på dag 120 en række spørgsmål, der forelægges firmaet. Når firmaet har besvaret spørgsmålene, gennemgår CHMP besvarelsen og kan, inden det afgiver en udtalelse, stille eventuelle supplerende spørgsmål til firmaet på dag 180. Efter at CHMP har afgivet sin udtalelse, er Europa-Kommissionen sædvanligvis ca. to måneder om at udstede tilladelsen.

### **Hvad anbefalede CHMP på dette tidspunkt?**

Efter gennemgang af de foreliggende oplysninger og firmaets besvarelse af CHMP's spørgsmål var der i CHMP betænkelighed på det tidspunkt, hvor ansøgningen blev trukket tilbage. Udvalgets foreløbige standpunkt var, at Voraxaze ikke kunne godkendes til supplerende behandling af patienter, der var udsat for giftvirkning af methotrexat eller risikerede at blive det.

### **Hvori bestod CHMP's vigtigste betænkeligheder?**

CHMP's vigtigste betænkelighed vedrørte fremstillingen af Voraxaze. Produktionen af lægemidlet var blevet flyttet fra den fabrik, der fremstillede den medicin, der var blevet anvendt i undersøgelserne, til en anden fabrik, hvor præparatet til markedsføring skulle fremstilles. I udvalget var der betænkelighed ved, at flytningen ikke syntes at være var helt på plads, specielt hvad angår metoden til kontrol af produktionen (validering), og at det var ikke helt klart, hvilke konsekvenser flytningen ville få for produktets renhed. I udvalget var der desuden nogen betænkelighed vedrørende brugen af Voraxaze sammen med folinsyre. Også folinsyre kan i kroppen nedbrydes af Voraxaze, og der bør udføres flere undersøgelser af, hvilke følger dette får for behandlingen af patienter med giftvirkninger af methotrexat.

### **Hvilke grunde angav firmaet for tilbagetrækningen af ansøgningen?**

Firmaets brev til EMEA med meddelelsen om tilbagetrækningen kan ses [her](#).

### **Hvilke konsekvenser har tilbagetrækningen for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser eller programmer for anvendelse med særlig udleveringstilladelse med Voraxaze?**

Firmaet har til CHMP oplyst, at beslutningen ikke vil få konsekvenser for patienter, der på nuværende tidspunkt deltager i de kliniske undersøgelser med Voraxaze. Firmaet har desuden til hensigt at forsætte programmet for anvendelse med særlig udleveringstilladelse. Hvis du deltager i en klinisk undersøgelse eller i et program for anvendelse med særlig udleveringstilladelse og har behov for mere information om din behandling, bedes du kontakte den læge, der giver dig behandlingen.