

Londres, 21 juin 2007
Réf. Doc. EMEA/381422/2007

**QUESTIONS ET RÉPONSES RELATIVES AU RETRAIT DE LA DEMANDE
D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
pour
VORAXAZE**

Dénomination commune internationale (DCI): *glucarpidase*

Le 21 mai 2007, Protherics PLC a officiellement informé le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de son souhait de retirer sa demande d'autorisation de mise sur le marché pour Voraxaze, dans le traitement complémentaire des patients ayant subi une intoxication au méthotrexate ou présentant un risque d'intoxication au méthotrexate.

Qu'est-ce que Voraxaze?

Voraxaze est une poudre destinée à être reconstituée en solution injectable. Son principe actif est le glucarpidase.

Dans quel cas Voraxaze devait-il être utilisé?

Voraxaze était destiné à être utilisé comme traitement complémentaire chez les patients traités par méthotrexate afin de prévenir ou de traiter les effets toxiques du méthotrexate.

Le méthotrexate est employé pour traiter un certain nombre de maladies, y compris certains types de cancer. Certains patients traités pour un cancer reçoivent de fortes doses de ce médicament, ce qui peut entraîner des effets toxiques, tels que des lésions rénales, une dégradation de la moelle osseuse (entraînant une anémie, un risque accru d'infection et d'hémorragie) et une mucosite (inflammation des muqueuses, à savoir les membranes qui recouvrent l'intérieur de certains organes comme la bouche), accompagnée de douleurs, de rougeurs et d'ulcérations. Ces effets toxiques peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Un autre médicament, l'acide folinique, est souvent administré après le méthotrexate pour contribuer à contrôler ces toxicités (traitement de «secours»), mais celles-ci sont susceptibles de continuer à se développer malgré le recours à un traitement de secours.

Voraxaze devait être utilisé pour le traitement des patients ayant développé ce type de toxicité, ou à titre préventif chez les patients présentant un risque de développer ces effets, notamment les patients dont le taux sanguin de méthotrexate est élevé ou souffrant de troubles rénaux (ce qui peut entraîner une élimination plus lente du méthotrexate).

Voraxaze devait être administré en une injection unique, aux adultes ou aux enfants, lorsque le taux sanguin de méthotrexate des patients dépassait un 'seuil' donné à certains moments après l'administration de méthotrexate.

Le nombre de patients atteints de cette pathologie étant faible, elle est classée comme 'rare', et le glucarpidase a été désigné 'médicament orphelin' (médicament utilisé dans les maladies rares) le 3 février 2003.

Comment Voraxaze devait-il agir?

Le principe actif de Voraxaze, le glucarpidase, est une copie d'une enzyme présente à l'état naturel, la carboxypeptidase G2. La carboxypeptidase G2 a été découverte pour la première fois dans une bactérie de type *Pseudomonas*. Elle a la capacité de dégrader le méthotrexate en différentes substances qui n'ont aucun effet toxique. Cela aide l'organisme à éliminer l'excès de méthotrexate et réduit donc le risque de toxicité.

Le glucarpidase contenu dans Voraxaze est fabriqué selon une méthode connue sous le nom de «technologie de l'ADN recombinant»: il est produit par une bactérie ayant reçu un gène (ADN) lui permettant de la produire. L'enzyme recombinante agit de la même manière que la carboxypeptidase G2 naturelle.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier la demande auprès du CHMP?

Les effets de Voraxaze ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'homme.

Les études menées chez l'homme portaient sur 222 patients, lors de deux grandes études. Voraxaze n'a été comparé à aucun autre traitement. Tous les patients ont reçu le médicament dans le cadre d'un programme d'utilisation empathique. En d'autres termes, les médecins demandaient au fabricant de leur fournir Voraxaze lorsqu'un patient présentait des effets toxiques dus au méthotrexate susceptibles d'être atténués par le médicament. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la diminution du taux sanguin de méthotrexate.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande était au jour 180 lorsque la société l'a retirée. Après l'évaluation par le CHMP des réponses fournies par la société à une liste de questions, certains sujets demeuraient en suspens.

L'évaluation d'une nouvelle demande par le CHMP prend normalement 210 jours maximum. Sur la base de l'examen de la documentation initiale, le CHMP prépare une liste de questions (au jour 120), qu'il envoie à la société. Dès que la société a répondu aux questions, le CHMP examine les réponses et peut, avant d'émettre un avis, poser des questions supplémentaires (au jour 180). Une fois que le CHMP a émis un avis, la Commission européenne délivre une autorisation dans les 2 mois environ.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et des réponses de la société à la liste de questions du CHMP, au moment du retrait, le CHMP avait des inquiétudes et estimait à ce stade que Voraxaze ne pouvait pas être approuvé pour le traitement complémentaire des patients ayant subi une intoxication au méthotrexate ou présentant un risque d'intoxication au méthotrexate.

Quelles étaient les principales inquiétudes du CHMP?

Les principales inquiétudes du CHMP portaient sur la fabrication de Voraxaze. La production avait été déplacée du site qui produisait le médicament pour les études vers un autre site qui était destiné à produire le médicament commercialisé. Le CHMP avait estimé que ce transfert n'avait pas été parfaitement organisé, notamment en ce qui concerne les contrôles de la production (validation), et que les conséquences de ce changement sur la pureté du produit n'avaient pas été suffisamment prises en compte. Le comité a également exprimé des doutes sur l'emploi concomitant de Voraxaze et d'acide folinique. L'acide folinique peut également être dégradé dans l'organisme par Voraxaze et d'autres études devraient être organisées pour étudier les conséquences de ce phénomène dans la prise en charge des patients présentant les signes d'une intoxication au méthotrexate.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

La lettre de la société avertissant l'EMA du retrait de la demande est disponible [ici](#).

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant aux essais cliniques ou à des programmes d'utilisation empathique avec Voraxaze?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients actuellement inclus dans des essais cliniques portant sur Voraxaze. La société envisage par ailleurs de poursuivre son programme d'utilisation empathique. Si vous participez actuellement à un essai clinique ou à un programme d'utilisation empathique et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous a prescrit le traitement.