

Londýn 22. ledna 2009
Dok. č. EMEA/86049/2009

**Otázky a odpovědi týkající se stažení žádosti o vydání rozhodnutí o registraci
přípravku
Advexin**

Mezinárodní nechráněný název (INN): *contusugene ladenovec*

Dne 17. prosince 2008 společnost Gendux Molecular Limited oficiálně oznámila Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), že se rozhodla stáhnout svou žádost o vydání rozhodnutí o registraci přípravku Advexin určeného k léčbě Li-Fraumeni nádorů. Přípravek Advexin byl označen jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění dne 23. října 2006.

Co je Advexin?

Advexin je injekční suspenze, která obsahuje contusugene ladenovec, geneticky modifikovaný virus přenášející gen p53.

Na co měl být přípravek Advexin používán?

Přípravek Advexin měl být používán k léčbě Li-Fraumeni nádorů u pacientů ve věku od 18 let. Li-Fraumeni nádor je typ rakoviny, který se vyskytuje u pacientů s Li-Fraumeni syndromem, což je onemocnění, při kterém je gen s označením p53 defektní z důvodu mutace. U osob s touto mutací je vyšší pravděpodobnost výskytu rakoviny. Li-Fraumeni nádor se může objevit v mnoha částech těla, obvykle však postihuje prsa, mozek, kosti nebo měkké tkáně (tkáně, které spojují, obklopují nebo podporují jiné struktury v těle).

Jak by měl přípravek Advexin působit?

Účinná látka přípravku Advexin, contusugene ladenovec, je „virový vektor“. Jedná se o typ viru, který byl geneticky změněn tak, aby byl schopen přenášet gen do buněk v těle. Virus v přípravku Advexin je „adenovirus“, který byl navržen tak, aby se nemohl reprodukovat, díky čemuž v lidském těle nezpůsobuje infekci. Gen přenášený virem v přípravku Advexin je normální (nedefektní) gen p53. Přípravek Advexin měl být podáván injekčně přímo do nádorů, což by nádorovým buňkám umožnilo znovu vytvářet normální protein p53. Protein p53, který se vyvíjí z nedefektního genu p53 přítomného v lidském těle, se za běžných okolností podílí na nápravě poškozené DNA a způsobuje odumírání buněk v případech, kdy náprava DNA není možná. Jelikož nádorové buňky obsahují poškozenou DNA, protein p53 buď přispívá k nápravě DNA, nebo způsobuje odumírání buněk. U Li-Fraumeni nádorů je gen p53 defektní, protein p53 tedy nefunguje, jak by měl, a nádorové buňky mohou dále růst a dělit se. Přípravek Advexin měl léčit nebo zpomalovat rozvoj onemocnění prostřednictvím obnovení normální ochranné funkce buněk.

Jakou dokumentaci předložila společnost výboru CHMP na podporu své žádosti?

Účinky přípravku Advexin byly nejprve testovány na experimentálních modelech a teprve poté na lidech.

Společnost předložila informace ze studie provedené na jednom pacientovi s Li-Fraumeni nádorem v podbřišku, kostech a na mozku. Pacientovi bylo v průběhu pěti měsíců do některých nádorů podáno 12 injekcí přípravku Advexin. Účinnost přípravku byla posuzována na základě snímků, pomocí kterých se zjišťovala reakce nádorů na léčbu. Společnost rovněž předložila výsledky řady menších studií zaměřených na účinnost různých dávek přípravku Advexin u různých typů rakoviny.

V jaké fázi bylo posuzování žádosti v době, kdy byla stažena?

Společnost stáhla svou žádost 179. den od jejího podání. Výbor CHMP vyhodnotil odpovědi společnosti na předložený seznam otázek, nicméně některé otázky zůstaly stále nedořešeny. Výbor CHMP obvykle posoudí novou žádost do 210 dní. Na základě posouzení výchozí dokumentace výbor CHMP vypracuje seznam otázek (120. den), který je zaslán společnosti. Jakmile společnost předloží odpovědi na otázky, výbor CHMP je vyhodnotí a před vydáním stanoviska může společnosti položit další otázky (180. den). Poté, co výbor CHMP vydá své stanovisko, Evropská komise obvykle udělí registraci přibližně do dvou měsíců.

Jaké bylo doporučení výboru CHMP v dané době?

Na základě vyhodnocení dostupných údajů a odpovědí společnosti na seznam otázek v době stažení žádosti měl výbor CHMP určité pochybnosti a jeho prozatímní stanovisko bylo, že přípravek Advexin nemůže být schválen k léčbě Li-Fraumeni nádorů.

Čím byl výbor CHMP nejvíce znepokojen?

Výbor CHMP byl znepokojen tím, že nebyl k dispozici dostatek důkazů, které by prokázaly, že injekční aplikace přípravku Advexin do Li-Fraumeni nádorů je pro pacienty přínosná. Výbor měl rovněž obavy týkající se otázek, co se s přípravkem děje v těle pacienta, jak by měl být podáván a jeho bezpečnosti. Společnost navíc nepředložila dostatek důkazů, které by prokazovaly, že přípravek Advexin by bylo možné vyrábět spolehlivým způsobem a že by nebyl škodlivý pro životní prostředí či osoby v těsném kontaktu s pacientem.

Jaké důvody stažení žádosti uvedla společnost?

Dopis, v němž společnost uvědomuje Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o svém rozhodnutí stáhnout žádost, je k dispozici [zde](#).

Jaké jsou důsledky stažení žádosti pro pacienty zařazené do klinických studií nebo do programů, v nichž je přípravek Advexin podáván v rámci zvláštní léčby z humanitních důvodů (na základě principu tzv. compassionate use)?

Společnost neinformovala výbor CHMP o tom, zda bude stažení žádosti mít nějaké důsledky pro pacienty zařazené do klinických studií nebo do programů v rámci tzv. compassionate use s použitím přípravku Advexin.