



London, den 22. januar 2009

Dok. ref. EMEA/86050/2009

Spørgsmål og svar vedrørende tilbagetrækningen af ansøgningen om markedsføringstilladelse for Advexin

Internationalt fællesnavn (INN): *contusugene ladenovec*

Den 17. december 2008 meddelte Gendux Molecular Limited officielt Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP), at virksomheden ønskede at trække sin ansøgning om markedsføringstilladelse for Advexin til behandling af Li-Fraumeni kræft tilbage. Advexin blev udpeget som lægemiddel til sjældne sygdomme den 23. oktober 2006.

Hvad er Advexin?

Advexin er en suspension til injektion, som indeholder contusugene ladenovec, et genetisk modificeret virus, der er bærer af p53-genet.

Hvad forventedes Advexin anvendt til?

Advexin forventedes anvendt til behandling af Li-Fraumeni kræft hos patienter over 18 år. Li-Fraumeni er en kræfttype, der forekommer hos patienter med Li-Fraumeni syndrom, en tilstand, hvor et gen kaldet p53 er defekt som følge af mutation. Mennesker med denne mutation har større sandsynlighed for at udvikle kræft. Li-Fraumeni kræft kan forekomme mange steder i kroppen, men rammer oftest brystet, hjernen, knoglerne eller bløddele (det væv, der forbinder, omgiver og støtter andre strukturer i kroppen).

Hvordan forventes Advexin at virke?

Det aktive stof i Advexin, contusugene ladenovec, er en "viral vektor". Det er en virustype, som er blevet genetisk ændret, så det kan bære et gen ind i kroppens celler. Viruset i Advexin er et "adenovirus", der er manipuleret, så det ikke kan lave kopier af sig selv og derfor ikke kan give infektion hos mennesker. Genet, som bæres af viruset i Advexin, er det normale (ikke-defekte) p53-gen.

Advexin skulle injiceres direkte i tumorerne, således at kræftcellerne igen kunne producere normalt p53-protein. Det p53-protein, som produceres af det ikke-defekte p53-gen, som optræder i den menneskelige organisme, medvirker normalt til at reparere beskadiget dna og forårsager celledød, når dna'et ikke kan repareres. Da kræftceller indeholder beskadiget dna, hjælper p53-proteinet enten med at reparere dna'et eller medfører, at cellerne dør.

Ved Li-Fraumeni kræft, hvor p53-genet er defekt, fungerer p53-proteinet ikke korrekt, og kræftcellerne kan fortsætte med at vokse og dele sig. Advexin forventedes at helbrede eller forsinke sygdommen ved at genoprette cellernes normale beskyttende funktion.

Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden i forbindelse med ansøgningen til CHMP?

Virkningerne af Advexin blev først afprøvet i forsøgsmodeller, inden de blev undersøgt hos mennesker.

Virksomheden fremlagde oplysninger fra en undersøgelse af en patient med Li-Fraumeni kræft i nederste del af abdomen, knoglerne og hjernen. Patienten fik 12 Advexin-injektioner i nogle af tumorerne i løbet af en periode på fem måneder. Lægemidlets virkning blev vurderet ved brug af scanninger for at se, hvordan tumorerne reagerede på behandlingen. Virksomheden fremlagde også resultaterne fra et antal mindre undersøgelser af virkningerne af en række doser af Advexin på forskellige kræfttyper.

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

Ansøgningsproceduren var ved dag 179, da virksomheden trak sin ansøgning tilbage. Efter at CHMP havde vurderet virksomhedens besvarelse af spørgsmålene på listen, var der fortsat visse uafklarede spørgsmål.

CHMP er normalt op til 210 dage om at vurdere en ny ansøgning. Efter gennemgang af den oprindelige dokumentation udarbejder CHMP på dag 120 en liste over spørgsmål, som sendes til virksomheden. Når virksomheden har besvaret spørgsmålene, gennemgår CHMP besvarelsen og kan, inden udvalget afgiver en udtalelse, stille eventuelle supplerende spørgsmål til virksomheden 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 daværende tidspunkt?

På baggrund af gennemgangen af dataene og virksomhedens besvarelse af CHMP's liste med spørgsmål på tidspunktet for tilbagetrækningen af ansøgningen havde CHMP visse betænkeligheder og var af den foreløbige opfattelse, at Advexin ikke kunne have været godkendt til behandling af Li-Fraumeni kræft.

Hvori bestod CHMP's vigtigste betænkeligheder?

CHMP fandt grund til betænkelighed ved, at der ikke var tilstrækkelig dokumentation for, at injektion af Advexin i Li-Fraumeni-tumorer var til gavn for patienterne. Udvalget havde også betænkeligheder med hensyn til, hvad der sker med lægemidlet i kroppen, hvordan det skal gives, og hvor sikkert det er. Derudover havde virksomheden ikke fremlagt tilstrækkelig dokumentation til at påvise, at Advexin kunne fremstilles på pålidelig vis, eller at det ikke var skadeligt for miljøet eller for personer i tæt kontakt med patienten.

Hvilke begrundelser gav virksomheden for tilbagetrækningen af ansøgningen?

Brevet fra virksomheden, hvori EMEA underrettes om tilbagetrækning af ansøgningen, kan ses [her](#).

Hvilke konsekvenser har tilbagetrækningen for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser med Advexin eller i programmer for anvendelse af Advexin med særlig udleveringstilladelse?

Virksomheden har ikke meddelt CHMP, hvorvidt tilbagetrækningen vil få konsekvenser for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser med Advexin eller i programmer for anvendelse af Advexin med særlig udleveringstilladelse.