

Λονδίνο, 22 Ιανουαρίου 2009
Αριθ. πρωτ. EMEA/86052/2009

**Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την απόσυρση της αίτησης για χορήγηση άδειας
κυκλοφορίας
για το
Advexin**

Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN): *contusugene ladenovex*

Στις 17 Δεκεμβρίου 2008, η εταιρία Gendux Molecular Limited κοινοποίησε επίσημα στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) την πρόθεσή της να αποσύρει την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το φάρμακο Advexin, το οποίο προοριζόταν για τη θεραπεία του καρκίνου Li-Fraumeni. Το Advexin χαρακτηρίστηκε ορφανό φάρμακο στις 23 Οκτωβρίου 2006.

Τι είναι το Advexin;

Το Advexin είναι ενέσιμο εναιώρημα που περιέχει contusugene ladenovex, έναν γενετικά τροποποιημένο ιό που φέρει το γονίδιο p53.

Σε ποιες περιπτώσεις επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί το Advexin;

Το Advexin αναμενόταν να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του καρκίνου Li-Fraumeni σε ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών. Ο καρκίνος Li-Fraumeni είναι τύπος καρκίνου που εμφανίζεται σε ασθενείς με σύνδρομο Li-Fraumeni, μια πάθηση στην οποία ένα γονίδιο, καλούμενο p53, είναι ελαττωματικό εξαιτίας μιας μετάλλαξης. Τα άτομα που παρουσιάζουν τη μετάλλαξη αυτή είναι πιθανότερο να αναπτύξουν καρκίνο. Ο καρκίνος μπορεί να εκδηλωθεί σε πολλά μέρη του σώματος, αλλά συνήθως προσβάλλει το στήθος, τον εγκέφαλο, τα οστά ή τους μαλακούς ιστούς (ιστοί που συνδέουν, περιβάλλουν και υποστηρίζουν άλλες δομές του σώματος).

Ποια είναι η αναμενόμενη δράση του Advexin;

Η δραστική ουσία του Advexin contusugene ladenovex είναι «ιογενής φορέας». Αυτός ο τύπος ιού έχει τροποποιηθεί γενετικά, έτσι ώστε να μεταφέρει γονίδια στα κύτταρα του οργανισμού. Ο ιός που περιέχει το Advexin είναι «αδενοϊός», ο οποίος έχει δημιουργηθεί έτσι ώστε να μην μπορεί να παράγει αντίγραφα του εαυτού του και, συνεπώς, να μην προκαλεί λοιμώξεις σε ανθρώπους. Το γονίδιο που φέρει ο ιός του Advexin είναι το φυσιολογικό (μη ελαττωματικό) γονίδιο p53. Το Advexin επρόκειτο να χορηγηθεί με ένεση απευθείας στους όγκους, επιτρέποντας έτσι στα καρκινικά κύτταρα να παράγουν εκ νέου τη φυσιολογική πρωτεΐνη p53. Η πρωτεΐνη p53, η οποία παράγεται από το μη ελαττωματικό γονίδιο p53 του ανθρώπινου σώματος, συμβάλλει φυσιολογικά στην αποκατάσταση του DNA που έχει υποστεί βλάβη και νεκρώνει τα κύτταρα, σε περίπτωση που η βλάβη του DNA δεν μπορεί να αποκατασταθεί. Επειδή τα καρκινικά κύτταρα περιέχουν DNA που έχει υποστεί βλάβη, η πρωτεΐνη p53 επιδιορθώνει το DNA ή νεκρώνει τα κύτταρα. Στον καρκίνο Li-Fraumeni, στον οποίο το γονίδιο p53 είναι ελαττωματικό, η πρωτεΐνη p53 δεν δρα σωστά και τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να εξακολουθήσουν να αναπτύσσονται και να διαιρούνται. Το Advexin αναμενόταν να θεραπεύσει ή να επιβραδύνει την εξέλιξη της ασθένειας αποκαθιστώντας τη φυσιολογική προστατευτική λειτουργία των κυττάρων.

Τι είδους τεκμηρίωση υπέβαλε η παρασκευάστρια εταιρεία προς στήριξη της αίτησης στην CHMP;

Τα αποτελέσματα του Advexin ελέγχθηκαν πρώτα σε πειραματικά μοντέλα, προτού μελετηθούν σε ανθρώπους.

Η εταιρεία υπέβαλε πληροφορίες από μια μελέτη στην οποία μετείχε ένας μόνο ασθενής με καρκίνο Li-Fraumeni της κάτω κοιλιακής χώρας, των οστών και του εγκεφάλου. Στον ασθενή χορηγήθηκαν 12

ενέσεις Advexin σε ορισμένους από τους όγκους για διάστημα πέντε μηνών. Εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου με την χρήση σαρωτών, για την εξέταση της απόκρισης των όγκων στην αγωγή. Η εταιρεία υπέβαλε επίσης τα αποτελέσματα πολλών μικρών μελετών που εξέτασαν την επίδραση διαφόρων δόσεων Advexin όσον αφορά διαφορετικούς τύπους καρκίνου.

Σε ποιο στάδιο της αξιολόγησης βρισκόταν η αίτηση τη στιγμή της απόσυρσης;

Τη στιγμή της απόσυρσης από την εταιρεία η αίτηση βρισκόταν στην ημέρα 17της διαδικασίας αξιολόγησης⁹. Μετά το πέρας της αξιολόγησης, από την CHMP, των απαντήσεων της εταιρείας στο σχετικό κατάλογο ερωτήσεων, εκκρεμούσαν ακόμη ορισμένα ζητήματα.

Η αξιολόγηση μιας νέας αίτησης από την CHMP διαρκεί κατά κανόνα έως και 210 ημέρες. Βάσει της εξέτασης της αρχικής τεκμηρίωσης, η CHMP καταρτίζει έναν κατάλογο ερωτήσεων την ημέρα 120, τον οποίο αποστέλλει στην παρασκευάστρια εταιρεία. Αφής στιγμής η εταιρεία υποβάλει τις απαντήσεις της στις ερωτήσεις, η CHMP τις εξετάζει και ενδεχομένως θέτει τυχόν συμπληρωματικές ερωτήσεις την ημέρα 180, πριν από την έκδοση γνώμης. Μετά την έκδοση γνώμης από την CHMP, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χορηγεί άδεια κυκλοφορίας ύστερα από χρονικό διάστημα περίπου δύο μηνών.

Ποια ήταν η σύσταση της CHMP τη στιγμή της απόσυρσης;

Μετά από εξέταση των δεδομένων και των απαντήσεων της εταιρείας στον κατάλογο ερωτήσεων της CHMP, η τελευταία είχε, κατά τη στιγμή της απόσυρσης, διατυπώσει ορισμένες επιφυλάξεις, προσωρινή της δε άποψη ήταν ότι το Advexin δεν θα εγκρινόταν για τη θεραπεία του καρκίνου Li-Fraumeni.

Ποιες ήταν οι κύριες ανησυχίες της CHMP;

Η CHMP εξέφρασε ανησυχίες ως προς το ότι δεν υπήρχαν επαρκείς αποδείξεις που να καταδεικνύουν ότι η χορήγηση ένεσης Advexin σε όγκους Li-Fraumeni ωφέλησε τους ασθενείς. Η Επιτροπή εξέφρασε επίσης αμφιβολίες όσον αφορά τη δράση του φαρμάκου στον οργανισμό, τον τρόπο χορήγησης και την ασφάλεια του φαρμάκου. Επιπλέον, η εταιρεία δεν είχε προσκομίσει επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι το Advexin παρασκευάζεται κατά τρόπο αξιόπιστο ή ότι δεν είναι επιβλαβές για το περιβάλλον ή τους ανθρώπους που βρίσκονται σε άμεση επαφή με τον ασθενή.

Ποιοι ήταν οι λόγοι απόσυρσης της αίτησης που παρέθεσε η εταιρεία;

Η επιστολή της εταιρείας με την οποία κοινοποιεί στον EMEA την απόσυρση της αίτησης διατίθεται [εδώ](#).

Ποιες είναι οι επιπτώσεις από την απόσυρση της αίτησης στους ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης με Advexin;

Η εταιρεία δεν ενημέρωσε την CHMP κατά πόσο η απόσυρση θα είχε συνέπειες στους ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης για το Advexin.