



**Fragen und Antworten zur Rücknahme des Antrags auf Genehmigung für das  
Inverkehrbringen  
von  
Advexin**

Internationaler Freiname (INN): *Contusugene Ladenovec*

Am 17. Dezember 2008 teilte Gendux Molecular Limited dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Advexin zur Behandlung von Li-Fraumeni-Krebs zurücknimmt. Advexin wurde am 23. Oktober 2006 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen.

**Was ist Advexin?**

Advexin ist eine Injektionssuspension, die Contusugene Ladenovec, ein genetisch verändertes Virus enthält, welches das p53-Gen trägt.

**Wofür sollte Advexin angewendet werden?**

Advexin hätte zur Behandlung von Li-Fraumeni-Krebs bei Patienten ab einem Alter von 18 Jahren angewendet werden sollen. Li-Fraumeni-Krebs ist eine Art von Krebs, der bei Patienten mit Li-Fraumeni-Syndrom auftritt, bei dem das so genannte p53-Gen aufgrund einer Mutation defekt ist. Bei Menschen, die diese Mutation aufweisen, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken. Li-Fraumeni-Krebs kann in vielen Teilen des Körpers auftreten. Normalerweise sind jedoch die Brust, das Gehirn, die Knochen oder die Weichteile (Gewebe, das andere Strukturen im Körper verbindet, umgibt und stützt) davon betroffen.

**Wie soll Advexin wirken?**

Der Wirkstoff in Advexin, Contusugene Ladenovec, ist ein „viraler Vektor“. Dabei handelt es sich um eine Art von Virus, das genetisch so verändert wurde, dass es ein Gen in die Zellen des Körpers tragen kann. Bei dem Virus in Advexin handelt es sich um ein „Adenovirus“, das so verändert wurde, dass es keine Kopien von sich selbst herstellen und somit keine Infektionen beim Menschen auslösen kann. Das Gen, welches das Virus in Advexin trägt, ist das normale (nicht defekte) p53-Gen.

Advexin hätte direkt in die Tumore gespritzt werden und so den Krebszellen ermöglichen sollen, das normale p53-Protein erneut zu bilden. Das p53-Protein, das aus dem nicht defekten im menschlichen Körper vorhandenen p53-Gen gebildet wird, trägt normalerweise zur Wiederherstellung beschädigter DNA und zum Abtöten der Zellen bei, wenn die DNA nicht wiederhergestellt werden kann. Da Krebszellen beschädigte DNA enthalten, hilft das p53-Protein, die DNA wiederherzustellen oder verursacht, dass die Zellen absterben.

Bei Li-Fraumeni-Krebs, bei dem das p53-Gen defekt ist, arbeitet das p53-Protein nicht richtig, und die Krebszellen können weiter wachsen und sich teilen. Advexin hätte die Krankheit heilen oder deren Fortschreiten verlangsamen sollen, indem die normale Schutzfunktion der Zellen wiederhergestellt wird.

**Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung seines Antrags vorgelegt?**

Die Wirkungen von Advexin wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

Das Unternehmen legte Daten aus einer Studie mit einem Patienten vor, bei dem Li-Fraumeni-Krebs im Bereich des Unterbauchs, in den Knochen und im Gehirn auftrat. Der Patient erhielt über einen Zeitraum von fünf Monaten 12 Advexin-Injektionen, die in einige der Tumore gespritzt wurden. Die

Wirksamkeit des Arzneimittels wurde mithilfe von Scans bewertet, wobei untersucht wurde, wie die Tumore auf die Behandlung ansprachen. Das Unternehmen legte ferner Ergebnisse mehrerer kleiner Studien vor, in denen die Wirkungen eines Dosisbereichs von Advexin bei verschiedenen Krebsarten untersucht wurden.

### **In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?**

Als das Unternehmen seinen Antrag zurücknahm, war in dem Antragsverfahren Tag 179 erreicht. Nachdem der CHMP die Antworten des Unternehmens auf die ihm gestellten Fragen geprüft hatte, waren immer noch einige Fragen ungeklärt.

Zur Beurteilung eines neuen Antrags benötigt der CHMP in der Regel bis zu 210 Tage. Basierend auf der Prüfung der anfänglich eingereichten Unterlagen erstellt der CHMP an Tag 120 eine Liste von Fragen, die dem Unternehmen zugesandt wird. Sobald das Unternehmen Antworten auf diese Fragen übermittelt hat, werden diese vom CHMP geprüft. Bevor der CHMP ein Gutachten abgibt, kann er dem Unternehmen an Tag 180 etwaig verbleibende Fragen stellen. Im Anschluss an das Gutachten des CHMP dauert es in der Regel etwa zwei Monate, bis die Europäische Kommission eine Zulassung erteilt.

### **Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?**

Aufgrund der geprüften Daten und Antworten des Unternehmens auf die Liste von Fragen des CHMP bestanden seitens des CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme gewisse Bedenken. Der Ausschuss war der vorläufigen Ansicht, dass Advexin zur Behandlung von Li-Fraumeni-Krebs nicht hätte zugelassen werden können.

### **Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?**

Nach Ansicht des CHMP wurde nicht ausreichend nachgewiesen, dass die Injektion von Advexin in Li-Fraumeni-Tumore Vorteile für die Patienten bringt. Der Ausschuss hatte ferner Bedenken bezüglich der Verarbeitung des Arzneimittels im Körper, der Art der Verabreichung sowie der Sicherheit des Arzneimittels. Darüber hinaus hatte das Unternehmen nicht ausreichend nachgewiesen, dass Advexin auf zuverlässige Weise hergestellt werden kann und dass es weder für die Umwelt noch für Menschen, die in engem Kontakt mit dem Patienten kommen, schädlich ist.

### **Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?**

Das Schreiben, in dem das Unternehmen die EMEA über die Rücknahme des Antrags informiert, kann [hier](#) aufgerufen werden.

### **Welche Konsequenzen hat die Rücknahme für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Advexin teilnehmen?**

Das Unternehmen setzte den CHMP nicht davon in Kenntnis, ob die Rücknahme Konsequenzen für Patienten hat, die derzeit an klinischen Studien oder „Compassionate-Use“-Programmen mit Advexin teilnehmen.