



**Perguntas e respostas relativas à retirada do pedido de autorização de introdução no mercado para Advexin**

Denominação Comum Internacional (DCI): *contusugene ladenovec*

Em 17 de Dezembro de 2008, a Gendux Molecular Limited notificou oficialmente o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da sua decisão de retirar o pedido de autorização de introdução no mercado para o medicamento Advexin para o tratamento do cancro de Li-Fraumeni. O Advexin foi designado medicamento órfão em 23 de Outubro de 2006.

**O que é o Advexin?**

O Advexin é uma suspensão injectável que contém contusugene ladenovec, um vírus geneticamente modificado transportador do gene p53.

**Qual a utilização prevista para o Advexin?**

A utilização prevista para o Advexin era o tratamento do cancro de Li-Fraumeni em doentes a partir dos 18 anos. O cancro de Li-Fraumeni é um tipo de cancro que ocorre em doentes com síndrome de Li-Fraumeni, uma doença que é caracterizada por um defeito no gene p53 devido a uma mutação. As pessoas portadoras desta mutação têm uma predisposição aumentada para o aparecimento de cancro. O cancro de Li-Fraumeni pode aparecer em diversas partes do corpo, mas normalmente afecta a mama, o cérebro, os ossos e os tecidos moles (tecidos que ligam, envolvem e suportam outras estruturas do corpo).

**Como deveria funcionar o Advexin?**

A substância activa do Advexin, o contusugene ladenovec, é um “vector viral”. Trata-se de um tipo de vírus que foi geneticamente modificado para poder transportar um gene para as células no interior do corpo. O vírus no Advexin é um ‘adenovírus’ que foi concebido de modo a não conseguir fazer cópias de si mesmo e, logo, não causar infecções nos seres humanos. O gene transportado pelo vírus no Advexin é o gene p53 normal (não defeituoso).

O Advexin estava previsto para ser injectado directamente nos tumores, para permitir que as células cancerígenas tornassem a produzir proteínas p53 normais. A proteína p53, produzida pelo gene p53 não defeituoso presente no corpo humano, tem como função reparar DNA danificado induzindo a morte das células danificadas quando o DNA não pode ser reparado. Como as células cancerígenas contêm DNA danificado, a proteína p53 contribui para reparar o DNA ou mata as células.

No cancro de Li-Fraumeni, em que o gene p53 é defeituoso, a proteína p53 não funciona adequadamente, permitindo que as células cancerígenas continuem a crescer e a dividir-se. O Advexin deveria curar a doença ou diminuir a sua progressão restaurando a normal função protectora das células.

**Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido ao CHMP?**

Os efeitos do Advexin foram testados em modelos experimentais antes de serem estudados em seres humanos.

A empresa apresentou informações de um estudo num paciente com cancro de Li-Fraumeni no baixo ventre, nos ossos e no cérebro. O paciente recebeu 12 injeções de Advexin em alguns dos tumores durante um período de cinco meses. A eficácia do medicamento foi avaliada por exames ecográficos através dos quais se observou a resposta dos tumores ao tratamento. A empresa apresentou também os

resultados de diversos estudos de pequenas dimensões que avaliaram os efeitos de uma gama de doses de Advexin em diferentes tipos de cancro.

**Qual o estado de adiantamento do processo de avaliação do pedido quando este foi retirado?**

O processo de avaliação do pedido encontrava-se no dia 179 quando a empresa o retirou. Após a avaliação, pelo CHMP, das respostas apresentadas pela empresa a uma lista de perguntas, subsistiam algumas questões. A avaliação de um novo pedido pelo CHMP não excede normalmente 210 dias. Com base na análise da documentação inicial, o CHMP elabora, no dia 120, uma lista de perguntas que é enviada à empresa. Após recepção das respostas da empresa, o CHMP analisa-as, podendo, antes de emitir um parecer, formular perguntas suplementares (no dia 180). Após a emissão do parecer do CHMP decorrem geralmente cerca de dois meses até à concessão da autorização de introdução no mercado pela Comissão Europeia.

**Qual era a recomendação do CHMP no momento da retirada?**

Com base na análise dos dados apresentados e da resposta da empresa à lista de perguntas formuladas pelo CHMP, no momento da retirada, o CHMP tinha algumas preocupações, sendo de parecer que o Advexin para o tratamento do cancro de Li-Fraumeni não podia ser aprovado.

**Quais eram as questões consideradas principais pelo CHMP?**

O CHMP receava que não houvessem provas suficientes para demonstrar que a injeção do Advexin trazia benefícios para os pacientes. Tinha ainda preocupações relativamente à acção do medicamento no organismo, ao seu modo de administração e à sua segurança. Para além disso, a empresa não fornecera provas suficientes para demonstrar que o Advexin podia ser produzido de forma fiável e que não era perigoso para o ambiente ou para as pessoas em contacto com o paciente.

**Quais as razões invocadas pela empresa para retirar o pedido?**

A carta da empresa a notificar a EMEA da retirada do pedido de autorização encontra-se disponível [aqui](#).

**Quais as consequências da retirada do pedido para os doentes incluídos em ensaios clínicos/programas de uso compassivo em curso com o Advexin?**

A empresa não informou o CHMP se a retirada do pedido tem ou não consequências para os doentes incluídos em ensaios clínicos ou programas de uso compassivo com o Advexin.