

Londres, le 22 janvier 2009

Réf. doc. EMEA/86056/2009

**Questions et réponses sur le retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché
concernant
Advexin**

Dénomination commune internationale (DCI): *contusugene ladenovec*

Le 17 décembre 2008, Gendux Molecular Limited a officiellement notifié le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de son souhait de retirer sa demande d'autorisation de mise sur le marché pour Advexin, destiné au traitement du cancer de Li-Fraumeni. Advexin a reçu la désignation de médicament orphelin le 23 octobre 2006.

Qu'est-ce qu'Advexin?

Advexin est une suspension injectable contenant le contusugene ladenovec, un virus génétiquement modifié portant le gène p53.

Dans quel cas Advexin devait-il être utilisé?

Advexin devait traiter les patients atteints du cancer de Li-Fraumeni et âgés de plus de 18 ans. Le cancer de Li-Fraumeni est un type de cancer affectant les patients atteints du syndrome de Li-Fraumeni, une maladie caractérisée par le fait que le gène p53 est défectueux en raison d'une mutation. Les personnes atteintes de cette mutation sont davantage susceptibles de développer un cancer. Le cancer de Li-Fraumeni peut se déclarer dans de nombreuses parties du corps tout en affectant habituellement la poitrine, le cerveau, les os ou les tissus mous (les tissus qui connectent, entourent et soutiennent d'autres structures du corps).

Comment Advexin doit-il agir?

Le principe actif d'Advexin, le contusugene ladenovec, est un vecteur «viral». Il s'agit d'un type de virus ayant été modifié génétiquement de sorte à pouvoir porter un gène dans les cellules du corps. Le virus contenu dans Advexin est un «adénovirus» qui a été conçu de façon à ce qu'il ne puisse pas se répliquer et, par conséquent, entraîner des infections chez les humains. Le gène porté par le virus dans Advexin est le gène p53 normal (non défectueux).

Advexin devait être injecté directement dans les tumeurs pour permettre aux cellules cancéreuses de produire à nouveau des protéines p53 normales. La protéine p53, qui est produite à partir du gène p53 non défectueux présent dans le corps humain, contribue normalement à la réparation de l'ADN endommagé et provoque la mort des cellules lorsque l'ADN ne peut être réparé. Étant donné que les cellules cancéreuses contiennent de l'ADN endommagé, la protéine p53 soit contribue à réparer l'ADN, soit provoque la mort des cellules.

Dans le cas du cancer de Li-Fraumeni, dans lequel le gène p53 est défectueux, la protéine p53 ne fonctionne pas correctement et les cellules cancéreuses peuvent continuer à se développer et à se diviser. Advexin devait guérir ou ralentir la maladie en rétablissant la fonction protectrice normale des cellules.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande auprès du CHMP?

Les effets d'Advexin ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés sur l'homme.

La société a soumis des informations provenant d'une étude réalisée sur un patient atteint de Li-Fraumeni dans la partie inférieure de l'abdomen, les os et le cerveau. Le patient a reçu 12 injections d'Advexin dans quelques unes des tumeurs sur une période de cinq mois. L'efficacité du médicament

a été évaluée en recourant à des images scintigraphiques permettant de voir la façon dont les tumeurs répondaient au traitement. La société a également présenté les résultats d'un certain nombre de petites études examinant les effets d'une série de dosages d'Advexin sur différents types de cancers.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande en était au jour 179 quand la société l'a retirée. Après l'évaluation par le CHMP des réponses fournies par la société à une liste de questions, certains sujets demeuraient en suspens. Habituellement, l'évaluation d'une nouvelle demande par le CHMP nécessite 210 jours au plus. Sur la base de l'examen de la documentation initiale, le CHMP prépare une liste de questions (au jour 120), qui est transmise à la société. Dès que la société a fourni les réponses aux questions, le CHMP les examine et peut, avant d'émettre un avis, poser toute autre question au jour 180. Après avis du CHMP, la Commission européenne délivre généralement une licence dans les deux mois environ.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et des réponses du laboratoire à la liste de questions du CHMP, au moment du retrait, le CHMP avait des inquiétudes et pensait à ce stade qu'Advexin ne pouvait pas être approuvé pour le traitement des patients atteints du cancer de Li-Fraumeni.

Quelles étaient les principales réserves du CHMP?

Le CHMP était préoccupé par le fait que l'on ne disposait pas de suffisamment de preuves démontrant que les injections d'Advexin dans les tumeurs de Li-Fraumeni avaient des effets bénéfiques sur les patients. Le comité avait également des réserves par rapport à la façon dont le médicament est absorbé dans le corps, comment il devrait être administré et quel est son degré de sécurité. En outre, la société n'avait pas fourni suffisamment de preuves démontrant qu'Advexin pouvait être fabriqué de façon fiable, ou qu'il ne serait pas nocif pour l'environnement ou pour les personnes en étroit contact avec le patient.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

La lettre de retrait envoyée par la société à l'EMA est disponible [ici](#).

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation empathique avec Advexin?

La société n'a pas informé le CHMP si le retrait entraînerait des conséquences pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programme d'utilisation empathique avec Advexin.