

London, 2009. január 22.
Dok. hiv.: EMEA/86057/2009

Kérdések és válaszok a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem visszavonásával kapcsolatban

Advexin

Nemzetközi szabadnév (INN): *contusugene ladenovec*

2008. december 17-én a Gendux Molecular Limited hivatalosan értesítette az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságát (CHMP), hogy vissza kívánja vonni a Li-Fraumeni daganatos betegség kezelésére szánt Advexin-re vonatkozó forgalomba hozatali engedély iránti kérelmét. 2006. október 23-án az Advexin-t ritka betegségek gyógyszerévé minősítették.

Milyen típusú gyógyszer az Advexin?

Az Advexin egy szuszpenziós injekció, amely p53-as gént hordozó, genetikailag módosított contusugenum ladenovecum vírust tartalmaz.

Milyen betegségek kezelésére szánták az Advexin-t?

Az Advexin-t 18 év feletti betegek Li-Fraumeni daganatos betegségeinek kezelésére szánták. A Li-Fraumeni a daganatok egy olyan formája, ami Li-Fraumeni szindrómában – egy olyan állapot, amelyben a p53 néven ismert gén, mutáció következtében, hibásan működik – szenvedő betegeknél jelentkezik. Ilyen mutáns génnel rendelkező személyeknél nagyobb valószínűséggel alakul ki daganatos betegség. A Li-Fraumeni daganat számos helyen előfordulhat a szervezetben, de leginkább a mellben, az agyban, a csontokban vagy a lágyyszövetekben (szövetek, amelyek összekötik, körbeveszik és támogatják a szervezetben található egyéb struktúrákat) alakul ki.

Milyen hatásmechanizmust vártak az Advexin-től?

Az Advexin hatóanyaga a contusugenum ladenovecum nevű „virális vektor”. Ez egy genetikailag módosított vírusfajta, ami képes a gént a szervezet sejtjeibe eljuttatni. Az Advexin-ben található vírus egy „adenovírus”, amit úgy alakítottak ki, hogy önmagában ne legyen képes szaporodni, ezért nem okoz fertőzést az emberi szervezetben. Az Advexin-ben található vírus egészséges (nem defektív) p53-as gént hordoz.

Az Advexin-t eredetileg közvetlenül a tumorba injekciózták volna, hogy ezzel segítsék a tumoros sejteket az egészséges p53 fehérjék előállításában. A szervezetben található nem defektív p53-as génből előállított p53-as fehérje, normális körülmények között, hozzájárul a károsodott DNS kijavításához, ugyanakkor előidézi a sejt halálát, ha a DNS nem javítható. Mivel a tumoros sejtek károsodott DNS-t tartalmaznak, a p53-as fehérje segít kijavítani a DNS-t, illetve előidézi a sejt pusztulását. A Li-Fraumeni daganatos megbetegedésben a p53-as gén hibás, tehát a p53-as fehérje nem megfelelően működik, a tumorsejtek pedig növekednek és osztódnak. Az Advexin-t a sejtek védő funkciójának visszaállításával a betegség gyógyítására és lassítására szánták.

Milyen dokumentációt nyújtott be a vállalat a CHMP-nek a kérelem alátámasztására?

Az Advexin hatásait az emberek részvételével végzett vizsgálatok előtt először kísérleti modelleken tesztelték.

A vállalat egy olyan beteg vizsgálatáról szóló adatokat nyújtott be, aki az alhasat, a csontokat és az agyat érintő Li-Fraumeni tumorban szenvedett. A beteg 12, a tumorok némelyikébe adott, Advexin-injekciót kapott öt hónapon keresztül. A készítmény hatásosságát képi megjelenítő eszközök segítségével értékelték, hogy megítélhessék a tumor kezelésre adott válaszreakcióját. A vállalat

számos olyan kisebb vizsgálat eredményeit is benyújtotta, amelyben az Advexin többféle dózisának a daganat különböző típusaira gyakorolt hatását tanulmányozták.

A visszavonás előtt meddig jutott el a kérelem az elbírálási folyamatban?

A vállalat a kérelmet a benyújtást követő 179. napon vonta vissza. Azt követően, hogy a CHMP értékelte a vállalatnak a kérdéssorra adott válaszait, még mindig maradt néhány megoldatlan probléma. Szokásos esetben a CHMP-nek 210 napra van szüksége egy új kérelem kiértékelésére. Az eredetileg benyújtott dokumentáció áttekintése alapján a CHMP a 120. napon listát állít össze a kérdésekről, amelyet elküld a vállalat részére. Miután a vállalat válaszolt a kérdésekre, a CHMP véleményezés előtt áttekinti azokat, és további, nyitva maradt kérdéseket tehet fel a 180. napon. A CHMP állásfoglalását követően rendszerint körülbelül két hónap telik el, amíg az Európai Bizottság kiadja az engedélyt.

Mit tartalmazott a CHMP ajánlása az adott időpontban?

A visszavonás időpontjában, az adatok és a vállalat által a CHMP listáján szereplő kérdésekre adott válaszok áttekintése alapján, a CHMP bizonyos aggályainak adott hangot, és az volt az ideiglenes véleménye, hogy az Advexin alkalmazása nem engedélyezhető a Li-Fraumeni daganatos betegség kezelésére.

Mik voltak a CHMP legfőbb aggályai?

A CHMP-nek az volt az aggálya, hogy nincs elég bizonyíték a Li-Fraumeni tumorokba adott injekciók betegekre gyakorolt kedvező hatásáról. A bizottságnak aggályai voltak azzal kapcsolatban is, hogy mi történik a gyógyszerrel a szervezetben, hogyan kell adagolni, és mennyire biztonságos. A vállalat nem nyújtott be továbbá elég bizonyítékot annak alátámasztására, hogy az Advexin biztonságos módon előállítható, illetve nem káros a környezetre, valamint a beteggel közeli kapcsolatban állókra.

Mivel indokolta a vállalat a kérelem visszavonását?

A vállalatnak az EMEA-t a kérelem visszavonásáról értesítő levele [itt](#) található.

Milyen következményekkel jár a visszavonás azokra a betegekre nézve, akik részt vettek az Advexin-nel folytatott klinikai tesztekben / engedélyezés előtti kezelési programokban?

A vállalat nem tájékoztatta a CHMP-t arról, hogy a visszavonásnak az Advexin-nel végzett klinikai vizsgálatokban vagy engedélyezés előtti kezelési programokban jelenleg résztvevő betegekre nézve voltak-e következményei.