



European Medicines Agency

Londra, 22 gennaio 2009
Doc. Rif. EMEA/86058/2009

**Domande e risposte sul ritiro della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio
per
Advexin**

Denominazione comune internazionale (DCI): *contusugene ladenovec*

Il 17 dicembre 2008 la ditta Gendux Molecular Limited ha notificato ufficialmente al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA la sua decisione di ritirare la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Advexin per il trattamento del tumore di Li-Fraumeni. Advexin è stato qualificato medicinale orfano il 23 ottobre 2006.

Che cos'è Advexin?

Advexin è una sospensione iniettabile contenente contusugene ladenovec, un virus geneticamente modificato che veicola il gene p53.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Advexin?

Advexin avrebbe dovuto essere usato per trattare il tumore di Li-Fraumeni in pazienti di età non inferiore a 18 anni. Il tumore di Li-Fraumeni è un tipo di cancro che si manifesta in pazienti affetti da sindrome di Li-Fraumeni, malattia caratterizzata dal fatto che un gene chiamato p53 è difettoso a causa di una mutazione. Le persone che presentano questa alterazione sono più propense a sviluppare un tumore. Il tumore di Li-Fraumeni può manifestarsi in varie parti del corpo, ma generalmente colpisce il seno, il cervello, le ossa o i tessuti molli (tessuti che connettono, circondano e sostengono altre strutture dell'organismo).

Come avrebbe agito Advexin?

Il principio attivo di Advexin, contusugene ladenovec, è un "vettore virale", ossia un tipo di virus che è stato alterato geneticamente in modo che possa veicolare un gene nelle cellule dell'organismo. Il virus utilizzato in Advexin è un "adenovirus" trattato in modo che non possa replicarsi e quindi non possa causare infezioni nell'uomo. Il gene veicolato dal virus contenuto in Advexin è il gene p53 normale (non difettoso).

Advexin avrebbe dovuto essere iniettato direttamente nel tumore, inducendo così le cellule tumorali a produrre nuovamente proteina p53 normale. La proteina p53, prodotta a partire dal gene p53 non difettoso presente nell'organismo umano, normalmente contribuisce a riparare il DNA danneggiato e, nel caso in cui il DNA non possa essere riparato, provoca la morte della cellula. Siccome le cellule tumorali contengono DNA danneggiato, la proteina p53 ripara il DNA o provoca la morte delle cellule. Nel tumore di Li-Fraumeni, in cui il gene p53 è difettoso, la proteina p53 non funziona correttamente e le cellule tumorali possono continuare a crescere e a proliferare. Advexin avrebbe dovuto curare o rallentare la malattia ripristinando la normale funzione protettiva delle cellule.

Qual è la documentazione presentata dalla ditta al CHMP a sostegno della domanda?

Gli effetti di Advexin sono stati analizzati in modelli sperimentali prima di essere studiati sugli esseri umani.

La ditta ha fornito informazioni ricavate da uno studio su un solo paziente affetto da tumore di Li-Fraumeni al basso ventre, alle ossa e al cervello. Al paziente sono state somministrate 12 iniezioni di Advexin in alcuni dei tumori per un periodo di cinque mesi. L'efficacia del medicinale è stata valutata mediante scansioni per seguire il modo in cui i tumori rispondevano al trattamento. La ditta ha anche presentato i risultati di diversi studi minori relativi agli effetti di una serie di dosi di Advexin su diversi tipi di tumore.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 71 29
E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

A che punto della valutazione si trovava la domanda quando è stata ritirata?

La ditta ha ritirato la domanda quando questa si trovava al giorno 179. Dopo che il CHMP aveva valutato le risposte della ditta a un elenco di domande, vi erano ancora alcuni problemi irrisolti. Il CHMP normalmente impiega fino a 210 giorni per valutare una nuova domanda. Sulla base dell'esame della documentazione iniziale, il CHMP prepara un elenco di domande (il giorno 120) da inviare alla ditta. Una volta che questa ha fornito le risposte alle domande poste, il CHMP le esamina e, prima di emettere un parere, può sottoporre nuove domande alla ditta (giorno 180). Dopo che il CHMP ha espresso il proprio parere, occorrono generalmente circa due mesi affinché la Commissione europea rilasci l'autorizzazione.

Qual era la raccomandazione del CHMP a quel punto?

In base all'esame dei dati e delle risposte fornite dalla ditta all'elenco di domande poste dal CHMP, al momento del ritiro della domanda il CHMP aveva delle perplessità ed era provvisoriamente del parere che Advexin non potesse essere autorizzato per il trattamento del tumore di Li-Fraumeni.

Quali erano i principali dubbi del CHMP?

Il CHMP temeva che non vi fosse una prova sufficiente per dimostrare che l'iniezione di Advexin nei tumori di Li-Fraumeni arrechi benefici per i pazienti. Il comitato nutriva anche perplessità circa il destino del medicinale nell'organismo, le sue modalità di assunzione e la sua sicurezza. Inoltre, la ditta non aveva fornito prove sufficienti per dimostrare che Advexin può essere preparato in modo affidabile o che non è dannoso per l'ambiente o per le persone a stretto contatto con il paziente.

Quali sono i motivi esposti dalla ditta per il ritiro della domanda?

La lettera con cui la ditta comunica all'EMA il ritiro della domanda si trova [qui](#).

Quali sono le conseguenze del ritiro per i pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con Advexin?

La ditta non ha comunicato al CHMP se vi erano conseguenze del ritiro per pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con Advexin.