

Londona, 2009. gada 22. janvāris
Atsauces dok. EMEA/86060/2009

**Jautājumi un atbildes par reģistrācijas apliecības pieteikuma atsaukšanu
zālēm
*Advexin***

Starptautiskais neaizsargātais nosaukums (SNN): *contusugene ladenovec*

Uzņēmums *Gendux Molecular Limited* 2008. gada 17. decembrī oficiāli informēja Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteju (*CHMP*) par savu lēmumu atsaukt *Advexin* reģistrācijas apliecības pieteikumu. Tajā norādītā indikācija bija Li-Fraumeni vēža ārstēšana. 2006. gada 23. oktobrī *Advexin* apstiprināja kā zāles retu slimību ārstēšanai.

Kas ir *Advexin*?

Advexin ir suspensija injekcijām, kas satur *contusugene ladenovec*, ģenētiski modificētu vīrusu, kas ir p53 gēna nesējs.

Kādam nolūkam bija paredzēts lietot *Advexin*?

Advexin bija paredzēts lietot Li-Fraumeni vēža ārstēšanai pacientiem no 18 gadu vecuma. Li-Fraumeni vēzis ir vēža veids, kas rodas pacientiem ar Li-Fraumeni sindromu, slimību, kuras gadījumā gēns p53 ir bojāts mutācijas dēļ. Cilvēki ar šādu mutāciju ir vairāk pakļauti vēža riskam. Li-Fraumeni vēzis var rasties vairākās organisma daļās, bet parasti tas skar krūtis, smadzenes, kaulos vai mīksto audus (audus, kas savieno, aptver un balsta citas organisma struktūras).

Kāda ir paredzamā *Advexin* iedarbība?

Advexin aktīvā viela *contusugene ladenovec* ir „vīrusa vektors”. Tas ir vīrusa veids, kas ir ģenētiski pārveidots, lai tas varētu pārnest gēnu uz organisma šūnām. *Advexin* sastāvā esošais vīruss ir „adenovīruss”, kas padarīts nespējīgs veidot savas kopijas un tāpēc nevar izraisīt infekciju cilvēkiem. Šajās zālēs iekļautais vīruss ir normāls (nebojāts) p53 gēns.

Advexin bija paredzēts injicēt tieši audzējos, tādējādi ļaujot vēža šūnām atkal ražot normāla p53 proteīnu. Cilvēka organismā esošā nebojātā p53 gēna ražotais p53 proteīns parasti palīdz atjaunot bojāto DNS vai izraisa šūnu bojāeju, ja DNS nevar atjaunot. Tā kā vēža šūnās ir bojāts DNS, p53 proteīns vai nu palīdz atjaunot DNS vai izraisa šo šūnu bojāeju.

Li-Fraumeni vēža gadījumā, kad p53 gēns ir bojāts, p53 proteīna normālā darbība ir traucēta un vēža šūnas turpina vairoties un dalīties. Bija paredzēts, ka lietojot *Advexin*, šī slimība tiktu izārstēta vai tās attīstība tiktu palēnināta, atjaunojot attiecīgo šūnu normālo aizsargājošo funkciju.

Kādus dokumentus uzņēmums iesniedza *CHMP*, lai pamatotu pieteikumu?

Pirms uzsākt pētījumus ar cilvēkiem, *Advexin* iedarbību pārbaudīja eksperimentālos modeļos. Uzņēmums sniedza informāciju par pētījumu, kurā piedalījās viens pacients ar Li-Fraumeni vēzi vēdera apakšējā daļā, kaulos un smadzenēs. Šis pacients piecu mēnešu laikā dažos audzējos saņēma 12 *Advexin* injekcijas. Zāļu efektivitāti novērtēja ar skenējumu palīdzību, lai redzētu, kā audzēji reaģē uz ārstēšanu. Uzņēmums sniedza arī vairāku mazu pētījumu rezultātus. Šajos pētījumos noskaidroja dažādu *Advexin* devu iedarbību uz atšķirīgiem vēža veidiem.

Kurā pieteikuma vērtēšanas posmā pieteikums tika atsaukts?

Uzņēmums pieteikumu atsauca pieteikuma procedūras 179. dienā. Izvērtējusi uzņēmuma sniegtās atbildes uz sarakstā iekļautajiem jautājumiem, *CHMP* konstatēja, ka dažas problēmas vēl nav atrisinātas.

CHMP jaunu pieteikumu parasti izvērtē 210 dienu laikā. Vadoties pēc sākotnējo dokumentu izskatīšanas, *CHMP* sagatavo jautājumu sarakstu (120. dienā), ko nosūta uzņēmumam. Tiklīdz uzņēmums ir iesniedzis atbildes uz šiem jautājumiem, *CHMP* izskata tās un, pirms sniegt atzinumu, var uzdot arī citus jautājumus (180. dienā). Pēc *CHMP* atzinuma saņemšanas Eiropas Komisijai atļaujas izsniegšanai parasti ir nepieciešami divi mēneši.

Kāds bija *CHMP* ieteikums tajā laikā?

Pamatojoties uz izskatītajiem datiem un uzņēmuma atbildēm uz *CHMP* jautājumiem, atsaukšanas brīdī *CHMP* bija izteikusi bažas un bija sagatavojusi iepriekšēju slēdzienu par to, ka *Advexin* nevarētu tikt apstiprinātas Li-Fraumeni vēža ārstēšanai.

Kādas bija visbūtiskākās *CHMP* bažas?

CHMP bija bažas, ka nebija pietiekamu pierādījumu tam, ka *Advexin* injicēšana Li-Fraumeni audzējos sniedz ieguvumu pacientiem. Komitejai bija bažas arī par to, kas ar šīm zālēm notiek organismā, kā tās lieto un cik tās ir drošas. Turklāt uzņēmums nesniedza pietiekamus pierādījumus, lai apliecinātu, ka *Advexin* var ražot uzticamā veidā vai ka tās nekaitē apkārtējai videi vai cilvēkiem, kas ir ciešā saskarē ar pacientiem.

Kā uzņēmums pamatoja pieteikuma atsaukšanu?

Uzņēmuma vēstule, kurā tas informēja *EMA* par pieteikuma atsaukšanu, ir atrodama [šeit](#).

Kādas sekas atsaukums radīs pacientiem, kas piedalās *Advexin* klīniskajos pētījumos vai zāļu eksperimentālās lietošanas programmās?

Uzņēmums neziņoja *CHMP* par atsaukuma iespējamām sekām pacientiem, kas iesaistīti *Advexin* klīniskos pētījumos vai zāļu lietošanā līdzjutības dēļ.