

Londen, 22 januari 2009
Doc. ref. EMEA/86062/2009

**Vragen en antwoorden inzake intrekking van de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen
van
Advexin**

Algemene internationale benaming (INN): *contusugene ladenovec*

Op 17 december 2008 heeft de firma Gendux Molecular Limited het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing om haar aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van Advexin in te trekken. Advexin was bedoeld voor de behandeling van Li-Fraumeni-kanker. Advexin werd op 23 oktober 2006 aangewezen als weesgeneesmiddel.

Wat is Advexin?

Advexin is een suspensie voor injectie die contusugene ladenovec bevat, een genetisch gemodificeerd virus dat het p53-gen draagt.

Voor welke behandeling was Advexin bedoeld?

Advexin zou worden gebruikt voor de behandeling van Li-Fraumeni-kanker bij patiënten van 18 jaar en ouder. Li-Fraumeni-kanker is een soort kanker dat voorkomt bij patiënten met Li-Fraumeni-syndroom, een aandoening waarbij het gen p53 door een mutatie beschadigd is. Mensen met deze mutatie lopen een groter risico kanker te ontwikkelen. Li-Fraumeni-kanker kan op veel plaatsen in het lichaam optreden, maar tast meestal de borsten, hersenen, botten of weke delen aan (weefsel dat andere structuren in het lichaam verbindt, omgeeft en ondersteunt).

Hoe wordt verwacht dat Advexin gaat werken?

De werkzame stof in Advexin, contusugene ladenovec, is een 'virale vector'. Dit is een soort virus dat zodanig is gemodificeerd dat het een gen in de lichaamscellen inbrengt. Het virus in Advexin is een 'adenovirus', dat zodanig is gemanipuleerd dat het geen kopieën van zichzelf kan maken en daarom geen infecties bij mensen veroorzaakt. Het gen dat het virus in Advexin draagt is het normale (niet-defecte) p53-gen.

Advexin zou direct in de tumoren geïnjecteerd worden, waardoor de kankercellen weer normaal p53-eiwit zouden kunnen produceren. Het p53-eiwit, vervaardigd door het niet-defecte p53-gen in het menselijk lichaam, helpt in normale gevallen het beschadigde DNA te repareren en laat de cel afsterven wanneer het DNA niet gerepareerd kan worden. Omdat kankercellen beschadigd DNA bevatten, helpt het p53-eiwit om het DNA te repareren of om de cel te laten afsterven.

Bij Li-Fraumeni-kanker, waar het p53-gen defect is, functioneert het p53-eiwit niet naar behoren en kunnen de kankercellen doorgaan met groeien en zich delen. Advexin zou de ziekte genezen of vertragen door de normale beschermende functie van de cellen te herstellen.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De werking van Advexin werd eerst in proefmodellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht. De firma heeft gegevens ingediend uit een studie verricht bij een patiënt met Li-Fraumeni-kanker in de buik, de botten en de hersenen. De patiënt kreeg in een periode van vijf maanden in enkele van de tumoren 12 injecties met Advexin toegediend. De werkzaamheid van het geneesmiddel werd beoordeeld met behulp van scans om te zien hoe de tumoren op de behandeling reageerden. De firma presenteerde ook de uitkomsten van een aantal kleine studies waarbij de werking van diverse doseringen Advexin op verschillende vormen van kanker werd bestudeerd.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De firma trok de aanvraag in op dag 179. Nadat het CHMP de antwoorden van de firma op zijn vragenlijst had beoordeeld, waren er toch nog onduidelijkheden.

Doorgaans heeft het CHMP maximaal 210 dagen nodig om een nieuwe aanvraag te beoordelen. Na het bestuderen van de oorspronkelijke documentatie stelt het CHMP (op dag 120) een vragenlijst op, die naar de firma gestuurd wordt. Wanneer deze vragen zijn beantwoord, bestudeert het CHMP de antwoorden en stelt, alvorens een advies uit te brengen, op dag 180 eventuele verdere vragen. Nadat het CHMP advies heeft uitgebracht, duurt het gewoonlijk ongeveer twee maanden voordat de Europese Commissie een vergunning afgeeft.

Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?

Op basis van de bestudering van de informatie en het antwoord van de firma op de vragenlijst van het CHMP, had het CHMP op het ogenblik van de intrekking bedenkingen en was het de voorlopige mening toegedaan dat Advexin niet kon worden goedgekeurd voor de behandeling van Li-Fraumeni-kanker.

Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP?

Het CHMP vond het zorgwekkend dat er onvoldoende bewijs was dat het injecteren van Advexin in Li-Fraumeni-tumoren voordeel voor de patiënten opleverde. Het Comité was tevens bezorgd over wat er met het medicijn in het lichaam gebeurt, hoe het moet worden toegediend en hoe veilig het is. Daarnaast heeft het bedrijf onvoldoende bewijsmiddelen verstrekt om aan te tonen dat Advexin op een betrouwbare manier kan worden vervaardigd, of dat het niet schadelijk is voor het milieu of voor mensen die in nauw contact komen met de patiënt.

Welke redenen gaf de firma voor het intrekken van de aanvraag?

De brief waarin de firma het EMEA op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag is [hier](#) te vinden.

Welke gevolgen heeft de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met Advexin of dit geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?

Het bedrijf heeft het CHMP niet geïnformeerd over mogelijke gevolgen van de intrekking voor patiënten die momenteel deelnemen aan klinische proeven met Advexin, noch voor patiënten die het geneesmiddel met speciale toestemming toegediend krijgen.