

Londyn, dnia 22 stycznia 2009 r.
Nr ref. dokumentu: EMEA/86063/2009

**Pytania i odpowiedzi dotyczące wycofania wniosku o dopuszczenie do obrotu
dotyczące preparatu
Advexin**

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa: *contusugene ladenovec*

W dniu 17 grudnia 2008 r. firma Gendux Molecular Limited oficjalnie poinformowała Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o zamiarze wycofania wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Advexin, przeznaczonego do leczenia zespołu Li-Fraumeni. Preparat Advexin został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy dnia 23 października 2006 r.

Co to jest Advexin?

Advexin jest zawiesiną do szczepień zawierającą *contusugene ladenovec* – genetycznie zmodyfikowany wirus z genem p53.

W jakim celu miał być stosowany preparat Advexin?

Preparat Advexin miał być stosowany w celu leczenia zespołu Li-Fraumeni u pacjentów w wieku powyżej 18 lat. Zespół Li-Fraumeni jest rodzajem nowotworu występującego u pacjentów z syndromem Li-Fraumeni, chorobą objawiającą się uszkodzeniem genu zwanego p53, z powodu jego mutacji. Osoby, u których występuje ta mutacja, są o wiele bardziej narażone na ryzyko nowotworu. Zespół Li-Fraumeni może wystąpić w wielu miejscach w organizmie, ale nowotwór przeważnie atakuje klatkę piersiową, mózg, kości lub tkankę miękką (tkanka łącząca, otaczająca i wspierająca inne struktury w organizmie).

Jak powinien działać preparat Advexin?

Substancja czynna preparatu Advexin, *contusugene ladenovec*, jest “wektorem wirusowym”. Jest to typ wirusa zmodyfikowanego genetycznie tak, aby możliwe było przeniesienie genu do komórek organizmu. W przypadku preparatu Advexin tym wirusem jest adenowirus, który został opracowany w sposób uniemożliwiający mu namnażanie się oraz wywoływanie infekcji u ludzi. Gen transportowany przez wirus w preparacie Advexin jest zwykłym (nieuszkodzonym) genem p53.

Preparat Advexin miał być bezpośrednio wszczepiony do nowotworu, co umożliwia komórkom nowotworowym ponowne wytworzenie zwyczajnego białka p53. Białko p53, wytwarzane z nieuszkodzonego genu p53 występującego w organizmie ludzkim, przeważnie pomaga w odbudowie uszkodzonego DNA i przyczynia się do śmierci komórki w przypadku, gdy nie da się naprawić DNA. Ze względu na to, że komórki nowotworowe zawierają uszkodzone DNA, białko p53 pomaga w naprawie DNA albo powoduje śmierć komórek.

W zespole Li-Fraumeni, gdzie gen p53 jest wadliwy, białko p53 nie działa właściwie, a komórki nowotworowe nadal namnażają się i dzielą. Preparat Advexin miał leczyć lub spowalniać chorobę poprzez przywrócenie normalnej funkcji ochronnej komórek.

Jaka dokumentacja została przedstawiona przez firmę na poparcie wniosku złożonego do CHMP?

Zanim przeprowadzono badania na ludziach, działanie preparatu Advexin zbadano w modelach eksperymentalnych.

Firma przedstawiła dane z badania z udziałem jednego pacjenta z zespołem Li-Fraumeni w podbrzuszu, kościach i w mózgu. W ciągu 5 miesięcy pacjent otrzymał 12 szczepionek Advexin, które

wszczepiono w niektóre nowotwory. Skuteczność leku oceniano za pomocą skanów pokazujących reakcję nowotworów na leczenie. Firma przedstawiła również wyniki niewielkiej liczby badań skupiających się oddziaływaniu szeregu dawek preparatu Advexin na różne rodzaje nowotworu.

Na jakim etapie znajdowała się ocena w momencie wycofania wniosku?

Wniosek został wycofany przez firmę w 179. dniu procedury. Po dokonaniu przez CHMP oceny odpowiedzi firmy na listę pytań, pewne kwestie wciąż pozostawały nierozwiązane. CHMP potrzebuje zwykle do 210 dni na ocenę nowego wniosku. Na podstawie przeglądu wstępnej dokumentacji w 120. dniu CHMP przygotowuje listę pytań, które są wysyłane do firmy. Po dostarczeniu przez firmę odpowiedzi na te pytania CHMP dokonuje ich oceny i przed wydaniem opinii może zażądać w 180. dniu odpowiedzi na pozostałe pytania. Po wydaniu opinii przez CHMP Komisja Europejska potrzebuje około dwóch miesięcy na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Jakie zalecenie wydał wówczas CHMP?

Na podstawie przeglądu danych i odpowiedzi firmy na pytania CHMP, w momencie wycofania pojawiły się zastrzeżenia ze strony CHMP, który w swojej wstępnej opinii wskazał, że preparat Advexin nie zostanie dopuszczony do leczenia zespołu Li-Fraumeni.

Jakie były główne zastrzeżenia CHMP?

CHMP wyraził zastrzeżenia w stosunku do niewystarczającej liczby dowodów wykazujących korzyści ze stosowania szczepionki Advexin w leczeniu nowotworów Li-Fraumeni. Komitet wyraził również obawy co do skutków działania leku w organizmie, sposobów jego podawania oraz bezpieczeństwa. Ponadto firma nie dostarczyła wystarczających dowodów wykazujących, że produkcja preparatu Advexin odbywać się będzie w wiarygodnych warunkach ani że nie będzie zagrażać środowisku i osobom pozostającym w bliskim kontakcie z pacjentem.

Jakie przyczyny wycofania wniosku podała firma?

Pismo od firmy powiadamiające EMEA o wycofaniu wniosku jest dostępne [tutaj](#).

Jakie są konsekwencje wycofania wniosku dla pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych lub „programach współczucia” z użyciem preparatu Advexin?

Firma nie poinformowała CHMP o jakichkolwiek skutkach wycofania dla pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych lub „programach współczucia” z zastosowaniem preparatu Advexin.