



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 октомври 2015 г.
EMA/684158/2015
EMA/H/C/003750

Въпроси и отговори

Отказ за издаване на разрешение за употреба на Нерагес (човешки хетероложни чернодробни клетки) Резултат от преразглеждането

На 25 юни 2015 г. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) прие отрицателно становище, препоръчващо отказ за издаване на разрешение за употреба на лекарствения продукт Нерагес, предназначен за лечение на нарушения на цикъла на уреята. Фирмата, която е подала заявление за разрешаване, е Cytonet GmbH & Co KG.

Заявителят е поискал преразглеждане на становището. След разглеждане на основанията за искането, CHMP преразглежда първоначалното си становище и потвърди отказа на разрешение за употреба на 22 октомври 2015 г.

Какво представлява Нерагес?

Нерагес е лекарство, което съдържа живи чернодробни клетки от здрав донор, които са обработени и след това замразени за дългосрочно съхранение. Лекарството е трябвало да се прилага чрез бавно инжектиране през тръба, поставена хирургически в порталната вена (вена, водеща директно към черния дроб на пациента).

Нерагес е разработен като лекарствен продукт за модерна терапия, наречен „продукт за терапия със соматични клетки“. Този вид лекарство съдържа клетки или тъкани, които са обработени, така че да се използват за лечение, диагностика или профилактика на заболяване.

За какво се очаква да се използва Нерагес?

Нерагес е трябвало да се използва за лечение на деца от раждането до 3-годишна възраст със специфични нарушения на цикъла на уреята. Това са редки вродени състояния, при които черният дроб не произвежда определени ензими, участващи в изхвърлянето на азот от организма чрез вещество, наречено урея. В резултат на това в кръвта се натрупват токсични отпадни продукти под формата на амоняк, което може да доведе до мозъчни увреждания, гърчове (припадъци), кома и смърт.



Специфичните нарушения на цикъла на уреята, за които е бил предназначен Нерагес, се наричат дефицит на карбамоилфосфат синтетаза 1, дефицит на орнитин транскарбамилаза, дефицит на аргининсукцинат синтетаза (цитрулинемия тип 1), дефицит на аргининосукцинат лиаза (аргининсукцининова ацидурия) и дефицит на аргиназа (хипераргининемия). Нерагес е бил предназначен за временно лечение на тези болести при деца, докато пораснат достатъчно, за да им бъде направена чернодробна трансплантация, която да ги излекува.

Нерагес е определен като „лекарство сирак“ (лекарство, използвано при редки болести) на 14 септември 2007 г. за дефицит на орнитин транскарбамилаза и на 17 декември 2010 г. за другите гореизброени болести. Резюме на становището на Комитета по лекарствата сираци за Нерагес може да се намери на уебсайта на Агенцията: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Как се очаква да действа Нерагес?

Нерагес съдържа чернодробни клетки от донор, които могат да произвеждат ензима, липсващ при пациентите с нарушения на цикъла на уреята. Предполага се, че когато лекарството се инжектира в порталната вена, водеща към черния дроб, някои от съставлящите го чернодробни клетки ще се установят в черния дроб на реципиента и ще започнат да произвеждат липсващия чернодробен ензим, като по този начин ще помогнат за подобряване на симптомите на заболяването.

Какво е представила фирмата в подкрепа на своето заявление?

Преди провеждане на проучвания при хора ефектите на Нерагес са изследвани върху експериментални модели.

Фирмата е представила резултатите от две основни проучвания при общо 20 деца с нарушения на цикъла на уреята, при които ефектите на Нерагес са сравнени с ретроспективни резултати при деца, които не са лекувани с Нерагес. Основните мерки за ефективност са промяната в нивата на произведената урея, маркирана с ^{13}C (тест, предназначен да покаже способността за производство на урея), след лечението в сравнение с нивата преди лечението, както и броят, продължителността и тежестта на епизодите на хиперамонемия по време на проучванията.

Какви са основните опасения на CHMP, довели до отказа?

Тъй като Нерагес е лекарствен продукт за модерна терапия, той е оценен от Комитета за модерни терапии (CAT). Като взе предвид оценките, направени от CAT, CHMP заключи, че Нерагес не може да бъде одобрен за лечение на деца със нарушения на цикъла на уреята.

CHMP изказа опасения относно дизайна и провеждането на проучванията, които поставят под съмнение получените резултати и възможността те да са настъпили случайно. В допълнение, CHMP изказа опасения относно клиничната значимост на резултатите от изследванията, които измерват възможността за производство на урея.

По тези причини Комитетът смята, че ползите от лечението не са достатъчно добре демонстрирани. Поради това към момента на първоначалната оценка становището на CHMP е, че ползите от Нерагес не надвишават рисковете, и препоръчва да бъде отказано издаване на разрешение за употреба.

По време на преразглеждането CAT и CHMP прегледаха отново данните от фирмата и се консултираха с експерти в лечението на нарушения на цикъла на уреята. И двата комитета

потвърдиха становището, че ефективността на Нерагесс за лечение на тези нарушения не е достатъчно добре демонстрирана. Въпреки отбелязването на трудностите при разработването на лекарството, включително трудностите за набиране на пациенти поради редкостта на заболяването, СНМР заключава, че ползите от Нерагесс не превишават рисковете, и поддържа предходната си препоръка за отказ от издаване на разрешение за употреба на това лекарство.

Какви са последствията от отказа за пациентите, участващи в клинични изпитвания или програми за милосърдна употреба?

Фирмата уведомява СНМР, че отказът няма да има последствия за пациентите, включени в клинични изпитвания или в програми за милосърдна употреба.