

23. října 2015
EMA/684158/2015
EMA/H/C/003750

Otázky a odpovědi

Zamítnutí registrace přípravku Heparesc (lidské heterologní jaterní buňky)

Výsledek přezkumu

Dne 25. června 2015 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) přijal záporné stanovisko ve věci registrace léčivého přípravku Heparesc určeného k léčbě poruch metabolismu močoviny a doporučil registraci tohoto přípravku zamítnout. Žádost podala společnost Cytonet GmbH & Co KG.

Žadatel požádal o přezkoumání stanoviska. Výbor CHMP poté, co posoudil důvody tohoto požadavku, opětovně přezkoumal své původní stanovisko a dne 22. října 2015 potvrdil zamítnutí registrace.

Co je Heparesc?

Heparesc je léčivý přípravek, který obsahuje živé buňky z jater zdravého dárce, které byly zpracovány a poté zmrazeny pro dlouhodobé uchování. Tento léčivý přípravek se měl podávat pomalou injekcí skrz trubičku zavedenou chirurgickým zákrokem do vrátnicové žíly (žíly vedoucí přímo do jater pacienta).

Přípravek Heparesc byl vyvinut jako druh léčivého přípravku pro moderní terapie označovaný jako „přípravek pro terapii somatickými buňkami“. Jedná se o druh léčivého přípravku obsahující buňky či tkáň, které byly upraveny tak, aby je bylo možné použít k léčbě, diagnóze nebo prevenci onemocnění.

K čemu měl být přípravek Heparesc používán?

Přípravek Heparesc se měl používat k léčbě dětí od narození do 3 let věku se specifickými poruchami metabolismu močoviny. Jedná se o vrozené poruchy, při kterých játra nevytvářejí určité enzymy, které se podílí na odstraňování dusíku z těla ve formě látky zvané močovina. V důsledku toho se v krvi hromadí toxické odpadní produkty ve formě amoniaku, což může vést k poškození mozku, křečím (záchvatům), kómatu a úmrtí.

Specifické poruchy metabolismu močoviny, u kterých se měl přípravek Heparesc používat, se nazývají deficit karbamoylfosfátsyntetázy 1, deficit ornithintranskarbamylázy, deficit argininosukcinátsyntetázy (citrulinemie typu 1), deficit argininosukcinátlyázy (argininosukcinátová acidurie) a deficit arginázy

(hyperargininémie). Přípravek Heparesc měl pomáhat při dočasné léčbě těchto stavů u dětí, dokud nebudou dostatečně velké na to, aby mohly podstoupit transplantaci jater za účelem vyléčení.

Přípravek Heparesc byl označen jako „léčivý přípravek pro vzácná onemocnění“ dne 14. září 2007 pro deficit ornithintranskarbamylázy a 17. prosince 2010 pro ostatní výše uvedené deficity. Shrnutí stanoviska k přípravku Heparesc vydaného Výborem pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění je k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Jak by měl přípravek Heparesc působit?

Přípravek Heparesc je vyroben z jaterních buněk dárce, který je schopen vytvářet enzym, jenž pacientům s poruchami metabolismu močoviny chybí. Očekává se, že po podání tohoto léčivého přípravku injekcí do portální žíly vedoucí do jater se některé jaterní buňky v něm obsažené usadí v játrech příjemce a začnou vytvářet chybějící jaterní enzym, čímž pomohou omezit příznaky onemocnění.

Jakou dokumentaci předložila společnost na podporu své žádosti?

Účinky přípravku Heparesc byly nejprve testovány na experimentálních modelech a teprve poté na lidech.

Společnost předložila výsledky dvou hlavních studií zahrnujících celkem 20 dětí s poruchami metabolismu močoviny, u kterých se účinky přípravku Heparesc porovnávaly s historickými výsledky u dětí, které nebyly přípravkem Heparesc léčeny. Hlavním měřítkem účinnosti byly změna hladiny vyprodukované močoviny značené pomocí ¹³C (test sloužící k prokázání schopnosti vytvářet močovinu) po léčbě v porovnání se stavem před léčbou a počet, délka a závažnost jakýchkoli příhod vysoké hladiny amoniaku v krvi během studií.

Jaké byly hlavní důvody, na jejichž základě výbor CHMP zamítl registraci?

Jelikož je přípravek Heparesc léčivým přípravkem pro moderní terapie, byl hodnocen Výborem pro moderní terapie (CAT). Poté, co vzal v úvahu hodnocení provedená výborem CAT, dospěl výbor CHMP k závěru, že přípravek Heparesc nelze schválit k léčbě dětí s poruchami metabolismu močoviny.

Výbor CHMP měl obavy týkající se návrhu a provedení studií, které vedou k pochybnostem o jejich výsledcích a ohledně toho, zda k těmto výsledkům nemohlo dojít náhodou. Kromě toho měl výbor CHMP obavy týkající se klinického významu výsledků testů, které měřily schopnost vytvářet močovinu.

Výbor proto usoudil, že přínosy léčby nebyly dostatečně prokázány. Výbor CHMP proto v době prvotního hodnocení dospěl k názoru, že přínosy přípravku Heparesc nepřevyšují jeho rizika, a doporučil registraci tohoto přípravku zamítnout.

Během opětovného přezkoumání výbor CAT a výbor CHMP znovu prostudoval údaje obdržené od společnosti a rovněž se poradil s odborníky na léčbu poruch metabolismu močoviny. Oba výbory potvrdily své stanovisko, že účinnost přípravku Heparesc při léčbě těchto poruch nebyla dostatečně prokázána. Ačkoli bere v úvahu náročnost vývoje tohoto léčivého přípravku, včetně obtížného zařazování pacientů do studie v důsledku vzácnosti tohoto onemocnění, výbor CHMP následně usoudil, že přínosy přípravku Heparesc nepřevyšují jeho rizika, a trval na svém předchozím doporučení, aby byla přípravek registrace zamítnuta.

Jaké jsou důsledky zamítnutí registrace pro pacienty zařazené do klinických studií nebo do programů, v nichž je přípravek Heparesc podáván v rámci léčby z humánních důvodů (na základě principu tzv. compassionate use)?

Společnost informovala výbor CHMP, že stažení žádosti nemá žádné důsledky pro pacienty, kteří jsou v současné době zařazení do klinických studií přípravku Heparesc nebo do programů, v nichž je podáván v rámci léčby z humánních důvodů (tzv. compassionate use).