



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 23. oktober 2015
EMA/684158/2015
EMA/H/C/003750

Spørgsmål og svar

Afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Heparesc (humane heterologe leverceller)

Resultat af den fornyede overvejelse

Den 25. juni 2015 vedtog Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) en negativ udtalelse, der anbefalede afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for lægemidlet Heparesc, der er beregnet til behandling af forstyrrelser i urinstofcyklus. Den virksomhed, der har indgivet ansøgningen, er Cytonet GmbH & Co. KG.

Ansøgeren havde anmodet om fornyet overvejelse af udtalelsen. CHMP gennemgik begrundelsen for anmodningen og foretog en fornyet overvejelse af den oprindelige udtalelse, men bekræftede den 22. oktober 2015 afslaget på ansøgningen om markedsføringstilladelse.

Hvad er Heparesc?

Heparesc er et lægemiddel, der indeholder levende celler fra leveren hos en rask donor. Cellerne er blevet manipuleret og derefter nedfrosset til langtidsopbevaring. Det var hensigten, at lægemidlet skulle gives ved langsom indsprøjtning gennem en indopereret sonde i portåren (en vene, der fører direkte til patientens lever).

Heparesc blev udviklet som et lægemiddel til avanceret terapi af typen "somatisk celleterapiprodukt". Denne type lægemiddel indeholder celler eller væv, der er manipuleret, så de kan anvendes til at helbrede, diagnosticere eller forebygge en sygdom.

Hvad forventedes Heparesc anvendt til?

Heparesc forventedes anvendt til behandling af børn fra fødslen indtil 3 år med bestemte forstyrrelser i urinstofcyklus. Ved disse svære arvelige sygdomme producerer leveren ikke bestemte enzymer, der medvirker ved fjernelsen af kvælstof fra kroppen gennem en forbindelse kaldet urinstof. Som følge heraf ophobes giftige produkter i kroppen som ammoniak, hvilket kan føre til hjerneskader, krampeanfald, bevidstløshed og død.



De særlige forstyrrelser i urinstofcyklus, som Heparesc var beregnet til anvendelse ved, er carbamylfosfat syntetase 1-mangel, ornitin transcarbamylase-mangel, argininosuccinat syntetase-mangel (citrullinæmi type 1), argininosuccinat lyase-mangel (argininosuccinin-aciduri) og arginasemangel (hyperargininæmi). Heparesc var beregnet til midlertidig behandling af disse børn, indtil de er store nok til at få foretaget en levertransplantation, der helbreder dem.

Heparesc blev den 14. september 2007 udpeget som "lægemiddel til sjældne sygdomme" mod ornitin transcarbamylase-mangel, og den 17. december 2010 til de øvrige ovennævnte sygdomme. Sammendragene af udtalelsen fra Udvalget for Lægemidler til Sjældne Sygdomme om Heparesc findes på agenturets websted på adressen: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Hvordan forventes Heparesc at virke?

Heparesc fremstilles af leverceller fra en organdonor, som kan producere det enzym, der mangler hos patienter med forstyrrelser i urinstofcyklus. Når lægemidlet indsprøjtes i portåren, der fører til leveren, forventes nogle af de leverceller, som det indeholder, at vokse fast i modtagerens lever og begynde at producere det manglende leverenzym, så symptomerne på sygdommen mindskes.

Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden i forbindelse med ansøgningen?

Virkningerne af Heparesc blev først afprøvet i forsøgsmodeller, inden de blev undersøgt hos mennesker.

Virksomheden fremlagde resultaterne fra to hovedundersøgelser med i alt 20 børn med forstyrrelser i urinstofcyklus, hos hvem virkningerne af Heparesc blev sammenlignet med historiske resultater fra børn, der ikke var blevet behandlet med Heparesc. De vigtigste mål for virkningen var ændringen i koncentrationen af ¹³C-mærket urinstof (en test, der viser evnen til at producere urinstof) fra før til efter behandlingen, og antallet, længden og sværhedsgraden af eventuelle episoder med højt ammoniakindhold i blodet i løbet af undersøgelserne.

Hvori bestod CHMP's vigtigste betænkeligheder, der førte til afslaget?

Da Heparesc er et lægemiddel til avanceret terapi, blev det vurderet af Udvalget For Avancerede Terapier (CAT). På baggrund af CAT's vurdering konkluderede CHMP, at Heparesc ikke kunne godkendes til behandling af børn med defekt urinstofcyklus.

CHMP havde betænkeligheder ved undersøgelsesernes udformning og udførelse, som skaber tvivl om resultaterne og om, hvorvidt de kan have skyldtes en tilfældighed. Desuden havde CHMP betænkeligheder ved den kliniske betydning af resultaterne af de test, der målte evnen til at producere urinstof.

Udvalget fandt således ikke, at fordelene ved behandlingen var påvist tilfredsstillende. På tidspunktet for den oprindelige vurdering var CHMP derfor af den opfattelse, at fordelene ved Heparesc ikke var større end risiciene, og anbefalede afslag på ansøgning om markedsføringstilladelse.

Ved den fornyede overvejelse gennemgik CAT og CHMP igen dataene fra virksomheden og forhørte sig desuden hos eksperter i behandling af forstyrrelser i urinstofcyklus. Begge udvalg fastholdt deres udtalelse om, at virkningen af Heparesc til behandling af disse sygdomme ikke var tilfredsstillende påvist. CHMP noterede sig udfordringerne ved udviklingen af lægemidlet, herunder vanskeligheden ved at indrullere patienter pga. sygdommens sjældenhed, men konkluderede, at fordelene ved Heparesc

ikke opvejer dets risici, og fastholdt sin tidligere anbefaling om, at der bør gives afslag på udstedelse af markedsføringstilladelse.

Hvilke konsekvenser har afslaget for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser eller i programmer for anvendelse med særlig udleveringstilladelse?

Virksomheden har til CHMP oplyst, at afslaget ikke vil få konsekvenser for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser eller i programmer for anvendelse med særlig udleveringstilladelse.