



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Fragen und Antworten

Versagung der Zulassung von Heparesc (humane heterologe Leberzellen)

Ergebnis der erneuten Überprüfung

Am 25. Juni 2015 verabschiedete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten, in dem er die Versagung der Zulassung des Arzneimittels Heparesc zur Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen empfahl. Die Genehmigung wurde von dem Unternehmen Cytonet GmbH & Co KG beantragt.

Der Antragsteller hatte um erneute Überprüfung des Gutachtens ersucht. Nach Abwägung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das ursprüngliche Gutachten erneut und bestätigte am 22. Oktober 2015 die Versagung der Zulassung.

Was ist Heparesc?

Heparesc ist ein Arzneimittel, das lebende Zellen aus der Leber eines gesunden Spenders enthält, die behandelt und anschließend zur langfristigen Lagerung eingefroren wurden. Das Arzneimittel sollte mittels langsamer Injektion über einen Schlauch verabreicht werden, der durch einen chirurgischen Eingriff in die Pfortader (eine Ader, die direkt in die Leber des Patienten führt) eingeführt wird.

Heparesc wurde als Arzneimittel für neuartige Therapien, das „Somatisches Zelltherapeutikum“ genannt wird, entwickelt. Dabei handelt es sich um Arzneimittel, die Zellen oder Gewebe enthalten, die so behandelt wurden, dass sie zur Heilung, Diagnose oder Vorbeugung von Krankheiten verwendet werden können.

Wofür sollte Heparesc angewendet werden?

Heparesc sollte zur Behandlung von Kindern ab der Geburt bis zu einem Alter von 3 Jahren mit bestimmten Harnstoffzyklusstörungen angewendet werden. Dabei handelt es sich um seltene, angeborene Erkrankungen, bei denen die Leber bestimmte Enzyme nicht herstellt, die an der Ausscheidung von Stickstoff aus dem Körper über den Harnstoff beteiligt sind. Infolgedessen reichern



sich giftige Abfallprodukte in Form von Ammoniak im Blut an, was wiederum zu Hirnschädigung, Krampfanfällen, Koma und sogar zum Tod führen kann.

Bei den spezifischen Harnstoffzyklusstörungen, für die Heparesc angewendet werden sollte, handelt es sich um Carbamoylphosphat-Synthetase-1-Mangel, Ornithin-Transcarbamylase-Mangel, Argininbernsteinsäure-Krankheit (Citrullinämie Typ I), Argininosuccinat-Lyase-Mangel (Argininbernsteinsäure-Krankheit) und Arginase-Mangel (Hyperargininämie). Heparesc sollte die temporäre Kontrolle dieser Erkrankungen bei Kindern unterstützen, bis diese groß genug sind, um eine heilende Lebertransplantation zu erhalten.

Heparesc wurde am 14. September 2007 für Ornithin-Transcarbamylase-Mangel und am 17. Dezember 2010 für die anderen vorstehend genannten Erkrankungen als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen. Die Zusammenfassungen des Gutachtens des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden zu Heparesc finden Sie auf der Website der Agentur: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Wie soll Heparesc wirken?

Heparesc wird aus Leberzellen von einem Organspender hergestellt, der in der Lage ist, das Enzym, das bei Patienten mit Harnstoffzyklusstörungen fehlt, herzustellen. Wenn das Arzneimittel in die zur Leber führende Pfortader injiziert wird, wird davon ausgegangen, dass einige der darin enthaltenen Leberzellen sich in der Leber des Empfängers ansiedeln und dort mit der Herstellung des fehlenden Leberenzym beginnen und somit zur Linderung der Symptome der Erkrankung beitragen.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von Heparesc wurden zunächst in Versuchsmodellen untersucht, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

Das Unternehmen legte die Ergebnisse von zwei Hauptstudien an insgesamt 20 Kindern mit Harnstoffzyklusstörungen vor, bei denen die Wirkungen von Heparesc mit historischen Ergebnissen bei Kindern, die keine Behandlung mit Heparesc erhalten hatten, verglichen wurde. Die Hauptindikatoren für die Wirksamkeit waren die Veränderung der Menge an produziertem ¹³C-markiertem Harnstoff (ein Test zum Nachweis der Fähigkeit, Harnstoff zu produzieren) nach der Behandlung im Vergleich zur entsprechenden Menge vor der Behandlung und die Anzahl, Dauer und Schwere etwaiger Episoden von hohen Ammoniakkonzentrationen im Blut während der Studien.

Was waren die Hauptbedenken, die den CHMP dazu veranlassten, die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu empfehlen?

Da Heparesc ein Arzneimittel für neuartige Therapien ist, wurde es auch vom Ausschuss für neuartige Therapien (CAT) beurteilt. Unter Berücksichtigung der vom CAT durchgeführten Beurteilungen gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass Heparesc nicht zur Behandlung von Kindern mit Harnstoffzyklusstörungen zugelassen werden kann.

Der CHMP hatte Bedenken bezüglich des Designs und der Durchführung der Studien, was Zweifel hinsichtlich ihrer Ergebnisse aufkommen ließ, sowie bezüglich der Frage, ob diese Ergebnisse möglicherweise durch Zufall entstanden sind. Darüber hinaus hatte der CHMP Bedenken in Bezug auf die klinische Relevanz der Ergebnisse der Untersuchungen, mit denen die Fähigkeit, Harnstoff zu produzieren, gemessen wurde.

Der Ausschuss schlussfolgerte daher, dass der Nutzen der Behandlung nicht ausreichend gezeigt wurde. Der CHMP war daher zum Zeitpunkt der Erstbeurteilung der Ansicht, dass der Nutzen von Heparesc gegenüber den Risiken nicht überwiegt, und empfahl die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Im Rahmen der erneuten Überprüfung prüften der CAT und der CHMP die Daten des Unternehmens erneut und zogen Experten in der Behandlung von Harnstoffzyklusstörungen heran. Beide Ausschüsse bestätigten ihre Auffassung, dass die Wirksamkeit von Heparesc bei der Behandlung dieser Störungen nicht ausreichend gezeigt worden war. Trotz Berücksichtigung der Herausforderungen bei der Entwicklung des Arzneimittels, einschließlich der Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Patienten aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, gelangte der CHMP daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Heparesc nicht gegenüber den Risiken überwiegt und hielt an der vorherigen Empfehlung fest, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen.

Welche Konsequenzen hat diese Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass sich aus der Versagung keine Konsequenzen für Patienten ergeben, die an klinischen Studien oder „Compassionate-Use“-Programmen teilnehmen.