



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 Οκτωβρίου 2015
EMA/684158/2015
EMA/H/C/003750

Ερωτήσεις και απαντήσεις

Απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Heparesc (ανθρώπινα ετερόλογα ηπατικά κύτταρα) Αποτέλεσμα επανεξέτασης

Στις 25 Ιουνίου 2015, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) εξέδωσε αρνητική γνώμη, εισηγούμενη την απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το φαρμακευτικό προϊόν Heparesc, το οποίο προορίζεται για τη θεραπεία των διαταραχών του κύκλου της ουρίας. Η εταιρεία που υπέβαλε αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας είναι η Cytonet GmbH & Co KG.

Ο αιτών είχε ζητήσει επανεξέταση της γνώμης. Κατόπιν εξέτασης των λόγων της αίτησης επανεξέτασης, η CHMP επανεξέτασε την αρχική γνώμη και επιβεβαίωσε την απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στις 22 Οκτωβρίου 2015.

Τι είναι το Heparesc;

Το Heparesc είναι ένα φάρμακο που περιέχει ζωντανά κύτταρα από το ήπαρ ενός υγιούς δότη, τα οποία υποβλήθηκαν σε χειρισμούς και στη συνέχεια καταψύχθηκαν για μακροχρόνια αποθήκευση. Το φάρμακο επρόκειτο να χορηγείται με αργή ένεση μέσω σωλήνα τοποθετημένου με χειρουργική διαδικασία στην πυλαία φλέβα (φλέβα που οδηγεί απευθείας στο ήπαρ του ασθενούς).

Το Heparesc αναπτύχθηκε ως ένας τύπος φαρμάκου προηγμένης θεραπείας που ονομάζεται «προϊόν σωματοκυτταρικής θεραπείας». Πρόκειται για ένα είδος φαρμάκου το οποίο περιέχει κύτταρα ή ιστούς που έχουν υποβληθεί σε χειρισμούς ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία, τη διάγνωση ή την πρόληψη μιας ασθένειας.

Σε ποιες περιπτώσεις επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί το Heparesc;

Το Heparesc επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία παιδιών, από τη γέννηση έως την ηλικία των 3 ετών, με ειδικές διαταραχές του κύκλου της ουρίας. Πρόκειται για σπάνιες συγγενείς παθήσεις στις οποίες το ήπαρ δεν παράγει συγκεκριμένα ένζυμα τα οποία συμμετέχουν στην απομάκρυνση του αζώτου από το σώμα, μέσω μιας ουσίας που ονομάζεται ουρία. Το αποτέλεσμα είναι η συσσώρευση τοξικών



καταλοίπων στο αίμα με τη μορφή αμμωνίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλική βλάβη, σπασμούς (παροξυσμός), κώμα και θάνατο.

Στις ειδικές διαταραχές του κύκλου της ουρίας, για τις οποίες προοριζόταν να χρησιμοποιηθεί το Heparesc, συμπεριλαμβάνεται η ανεπάρκεια συνθετάσης 1 του φωσφορικού καρβαμυλίου, η ανεπάρκεια τρανσκαρβαμυλάσης της ορνιθίνης, η ανεπάρκεια συνθετάσης του αργινινοσουκινικού οξέος (κιτρουλιναιμία τύπου 1), η ανεπάρκεια αργινινοσουκινικής λυάσης (αργινινοσουκινική οξυουρία) και η ανεπάρκεια αργινάσης (υπεραργινιναιμία). Το Heparesc προοριζόταν να συμβάλλει στην προσωρινή αντιμετώπιση των εν λόγω παθήσεων στα παιδιά έως ότου μεγαλώσουν αρκετά ώστε να μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με μεταμόσχευση ήπατος.

Το Heparesc χαρακτηρίστηκε «ορφανό φάρμακο» (φάρμακο το οποίο χορηγείται για σπάνιες ασθένειες) στις 14 Σεπτεμβρίου 2007 για την ανεπάρκεια τρανσκαρβαμυλάσης της ορνιθίνης και στις 17 Δεκεμβρίου 2010 για τις υπόλοιπες προαναφερόμενες παθήσεις. Οι περιλήψεις της γνώμης της επιτροπής ορφανών φαρμάκων για το Heparesc διατίθενται στον δικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Ποια είναι η αναμενόμενη δράση του Heparesc;

Το Heparesc παρασκευάζεται από τα ηπατικά κύτταρα ενός δότη οργάνων ο οποίος μπορεί να παράγει το ένζυμο που απουσιάζει στους ασθενείς με διαταραχές του κύκλου της ουρίας. Όταν το φάρμακο ενίεται στην πυλαία φλέβα, η οποία οδηγεί στο ήπαρ, ορισμένα από τα ηπατικά κύτταρα που περιέχει αναμένεται να παραμείνουν στο ήπαρ του δέκτη και να ξεκινήσουν την παραγωγή του ελλείποντος ηπατικού ενζύμου συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην υποχώρηση των συμπτωμάτων της ασθένειας.

Τι είδους τεκμηρίωση υποβλήθηκε από την παρασκευάστρια εταιρεία προς στήριξη της αίτησής της;

Οι επιδράσεις του Heparesc ελέγχθηκαν πρώτα σε πειραματικά μοντέλα προτού μελετηθούν σε ανθρώπους.

Η εταιρεία παρουσίασε τα αποτελέσματα δύο κύριων μελετών στις οποίες μετείχαν συνολικά 20 παιδιά με διαταραχές του κύκλου της ουρίας και κατά τις οποίες έγινε σύγκριση των επιδράσεων του Heparesc με τα αποτελέσματα παλαιότερων μελετών σε παιδιά που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Heparesc. Οι κύριοι δείκτες μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στα επίπεδα παραγωγής της ¹³C-επισημασμένης ουρίας (δοκιμή που έχει ως στόχο να καταδείξει την ικανότητα παραγωγής ουρίας) μετά τη θεραπεία, σε σύγκριση με το παρελθόν, και ο αριθμός, η διάρκεια και η σοβαρότητα οποιουδήποτε επεισοδίου υψηλής συγκέντρωσης αμμωνίας στο αίμα κατά τη διάρκεια των μελετών.

Ποιες είναι οι σημαντικότερες ανησυχίες οι οποίες οδήγησαν στην απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας από την CHMP;

Ως φάρμακο προηγμένης θεραπείας, το Heparesc αξιολογήθηκε από την Επιτροπή Προηγμένων Θεραπειών (CAT). Λαμβάνοντας υπόψη τις αξιολογήσεις που διεξήχθησαν από την CAT, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το Heparesc δεν μπορεί να εγκριθεί για τη θεραπεία παιδιών με διαταραχές του κύκλου της ουρίας.

Η CHMP εξέφρασε τις ανησυχίες της σχετικά με τον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των μελετών, οι οποίες εγείρουν αμφιβολίες σχετικά με τα αποτελέσματά τους και το κατά πόσο αυτά μπορεί να είναι τυχαία. Επιπλέον, η CHMP εξέφρασε τις ανησυχίες της σχετικά με την κλινική συνάφεια των αποτελεσμάτων των δοκιμών με τις οποίες μετρήθηκε η ικανότητα παραγωγής ουρίας.

Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι τα οφέλη της θεραπείας δεν έχουν καταδειχθεί επαρκώς. Ως εκ τούτου, τη στιγμή της αρχικής αξιολόγησης, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα οφέλη του Heparesc δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε την απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης η CAT και η CHMP έλεγξαν εκ νέου τα δεδομένα που υπέβαλε η εταιρεία και ζήτησαν επίσης τη συμβουλή εμπειρογνομόνων στη θεραπεία των διαταραχών του κύκλου της ουρίας. Και οι δύο επιτροπές επιβεβαίωσαν τη γνώμη τους ότι η αποτελεσματικότητα του Heparesc στη θεραπεία των εν λόγω διαταραχών δεν έχει καταδειχθεί επαρκώς. Μολονότι ελήφθησαν υπόψη οι προκλήσεις της ανάπτυξης του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην εγγραφή ασθενών λόγω της σπανιότητας της ασθένειας, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη του Heparesc δεν υπερτερούν των κινδύνων του και ενέμεινε στην προηγούμενη εισήγησή της περί απόρριψης της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Ποιες είναι οι επιπτώσεις από την απόρριψη της αίτησης στους ασθενείς που μετέχουν σε κλινικές δοκιμές ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης;

Η εταιρεία ενημέρωσε την CHMP ότι η απόρριψη της αίτησης δεν έχει συνέπειες για τους ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές ή προγράμματα παρηγορητικής χρήσης.