



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kysymyksiä ja vastauksia

Heparescin (ihmisen heterologisten maksasolujen) myyntiluvan epääminen

Uudelleenarvioinnin tulos

Lääkevalmistekomitea (CHMP) antoi 25. kesäkuuta 2015 kielteisen lausunnon, jossa se suositteli myyntiluvan epäämistä ureakierron häiriöiden hoitoon tarkoitetulta Heparesc-lääkevalmisteelta. Myyntilupaa hakenut yhtiö on Cytonet GmbH & Co KG.

Hakija pyysi lausunnon uudelleenarviointia. Tutkittuaan pyynnön perustelut lääkevalmistekomitea käsitteli alkuperäisen lausuntonsa uudelleen ja vahvisti myyntiluvan epäämisen 22. lokakuuta 2015.

Mitä Heparesc on?

Heparesc on lääke, joka sisältää terveeltä luovuttajalta saatuja eläviä maksasoluja. Ne on käsitelty ja sen jälkeen jäädytetty pitkäaikaista säilytystä varten. Lääkettä oli määrä antaa hitaana injektiona kirurgisessa toimenpiteessä porttilaskimoon (suoraan potilaan maksaan johtava suoni) asetetun putken kautta.

Heparesc tehtiin pitkälle kehitetyn terapian lääkkeeksi, joka kuului somaattisten soluhoitovalmisteiden ryhmään. Tämänäyttöiset lääkevalmisteet sisältävät soluja tai kudosta, joita on käsitelty niin, että niitä voidaan käyttää taudin parantamiseen, diagnosointiin tai ehkäisemiseen.

Mihin Heparescia oli tarkoitus käyttää?

Heparescia oli tarkoitus käyttää tiettyjä ureakiertohäiriöitä sairastavien lasten (vastasyntyneistä enintään kolmen vuoden ikäisten) hoitoon. Ureakiertohäiriöt ovat harvinaisia synnynnäisiä sairauksia. Niissä maksa ei tuota tiettyjä entsyymejä, jotka osallistuvat typen poistoon elimistöstä urea-nimisen aineen kautta. Tämän seurauksena vereen kerääntyy myrkyllisiä kuona-aineita ammoniakkin muodossa, ja ne voivat aiheuttaa aivovaurioita, kouristuksia, koomaa ja kuoleman.

Ne ureakierron häiriöt, joihin Heparescia oli tarkoitus käyttää, ovat karbamyylifosfaattisyntetaasi 1:n puutos, ornitiinitranskarnamylaasin puutos, arginiinimeripihkahapposyntetaasin puutos (tyypin 1 sitrullinemia), arginiinimeripihkahappolyaasin puutos (arginiinimeripihkahappovirtsaisuus) ja



arginaasipuutos (hyperargininemia). Heparescin oli määrä auttaa hoitamaan näitä lasten sairauksia väliaikaisesti, kunnes he ovat tarpeeksi isoja sairauden hoitomenetelmänä käytettävää maksansiirtoa varten.

Heparesc nimettiin harvinaislääkkeeksi (harvinaisen sairauden hoitoon tarkoitettu lääke) ornitiinitranskרבامylaasin puutoksen hoitoon 14. syyskuuta 2007 ja 17. joulukuuta 2010 muihin edellä mainittuihin sairauksiin. Tiivistelmät harvinaislääkekomitean Heparescia koskevasta lausunnosta ovat viraston verkkosivustolla osoitteessa [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Miten Heparescin odotettiin vaikuttavan?

Heparesc on valmistettu sellaisen luovuttajan maksasoluista, jonka elimistö pystyy tuottamaan entsyymiä, joka ureakierron häiriöistä kärsiviltä potilailta puuttuu. Kun lääkettä injisoidaan maksaan johtavaan porttilaskimoon, joidenkin sen sisältämien maksasolujen oletetaan asettuvan vastaanottajan maksaan ja alkavan tuottaa puuttuvaa maksaentsyymiä, mikä vähentää sairauden oireita.

Mitä asiakirjoja yhtiö esitti lääkevirastolle hakemuksensa tueksi?

Heparescin vaikutuksia testattiin ensin kokeellisilla malleilla ennen ihmisillä tutkimista.

Yhtiö esitti tulokset kahdesta päätutkimuksesta, joihin osallistui yhteensä 20 ureakierron häiriöistä kärsivää lasta. Näissä tutkimuksissa Heparescin vaikutuksia verrattiin sellaisten lasten aiempiin tuloksiin, jotka eivät olleet saaneet Heparesc-hoitoa. Tehon pääasiallisina mittoina olivat muutos ¹³C-leimatun virtsantuotannon tasossa (testi, jolla mitataan virtsantuottamiskykyä) hoidon jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna sekä tutkimusten aikana verikokeissa havaittujen suuren ammoniakkipitoisuuden jaksojen lukumäärä, pituus ja vakavuus.

Mitkä olivat lääkevalmistekomitean tärkeimmät epäämiseen johtaneet huolenaiheet?

Koska Heparesc on pitkälle kehitettyyn hoitoon tarkoitettu valmiste, sen arvioi pitkälle kehitettyjä hoitoja käsittelevä komitea (CAT). CAT:n tekemät arvioinnit huomioon ottaen lääkevalmistekomitea katsoi, ettei Heparescia voida hyväksyä ureakierron häiriöistä kärsivien lasten hoitoon.

Lääkevalmistekomitean huolenaiheet liittyivät tutkimussuunnitelmaan ja tutkimuksen toteuttamistapaan, sillä ne antavat aihetta epäillä tuloksia ja sattuman vaikutusta. Lisäksi lääkevalmistekomitea oli huolissaan virtsantuotantokykyä mittaavien testien tulosten kliinisestä merkityksestä.

Näin ollen komitea katsoi, ettei hoidon hyötyjä ollut osoitettu riittävästi. Tämän vuoksi lääkevalmistekomitea totesi alkuperäisen arvioinnin yhteydessä, ettei Heparescin hyöty ollut sen riskijä suurempi, ja suositteli myyntiluvan epäämistä tältä valmisteelta.

Uudelleen käsittelyn aikana CAT ja lääkevalmistekomitea tarkastelivat yhtiön toimittamia tietoja uudestaan ja kuuluivat myös ureakierron häiriön hoidon asiantuntijoiden näkemyksiä. Molemmat komiteat vahvistivat lausuntonsa, jonka mukaan Heparescin tehoa näiden häiriöiden hoidossa ei ollut osoitettu riittävästi. Vaikka lääkevalmistekomitea otti huomioon lääkkeen kehittämiseen liittyvät haasteet, kuten sen, että tutkimukseen on vaikea saada potilaita sairauden harvinaisuuden takia, komitea katsoi, ettei Heparescin hyöty ylitä sen riskejä, ja toisti aiemman suosituksensa lääkkeen myyntilupahakemuksen epäamisestä.

Mitä seurauksia epäamisestä on potilaille, jotka osallistuvat kliinisiin kokeisiin tai erityiskäyttöohjelmiin?

Yritys on ilmoittanut, ettei päätöksellä ole mitään seurauksia kliinisiin kokeisiin tai erityiskäyttöohjelmaan osallistuville potilaille.