



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Questions et réponses

Refus de l'octroi d'autorisation de mise sur le marché de Heparesc (cellules hépatiques humaines hétérologues)

Résultats de la procédure de réexamen

Le 25 juin 2015, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif et a recommandé le refus de l'octroi d'autorisation de mise sur le marché du médicament Heparesc, destiné au traitement des désordres du cycle de l'urée. La société ayant demandé l'autorisation est Cytonet GmbH & Ci KG.

Le demandeur a sollicité un nouvel examen de l'avis. Après avoir passé en revue les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé son avis initial et confirmé la recommandation de refus de l'octroi d'autorisation de mise sur le marché, le 22 octobre 2015.

Qu'est-ce que Heparesc?

Heparesc est un médicament contenant des cellules hépatiques vivantes provenant d'un donneur sain et ayant fait l'objet de traitements avant congélation pour une conservation sur le long terme. Le médicament était conçu pour une administration par injection lente à travers un tube inséré dans la veine porte (une veine menant directement au foie du patient) par une intervention chirurgicale.

Heparesc a été développé comme un type de médicament de thérapie innovante appelé «produit de thérapie somatique». Il s'agit d'un type de médicament contenant des cellules ou des tissus qui ont été manipulés afin de pouvoir être utilisés pour guérir, diagnostiquer ou prévenir une maladie.

Dans quel cas Heparesc devait-il être utilisé?

Heparesc était destiné au traitement, de la naissance jusqu'à l'âge de trois ans, des enfants atteints de désordres spécifiques du cycle de l'urée. Il s'agit d'affections innées rares dans lesquelles le foie ne produit pas certaines enzymes qui sont impliquées dans l'élimination de l'azote du corps grâce à une substance appelée urée. Par conséquent, les déchets toxiques s'accumulent dans le sang sous forme d'ammoniaque, ce qui peut conduire à des lésions cérébrales, des convulsions (crises), au coma et au décès.



Les désordres du cycle de l'urée spécifiques que Heparesc était destiné à traiter sont appelés déficit en carbamoyl phosphate-synthase-1, déficit en ornithine carbamoyltransférase, déficit en argininosuccinate synthétase (citrullinémie de type 1), déficit en argininosuccinate lyase (acidurie argininosuccinique) et déficit en arginase (hyperargininémie). Heparesc était destiné à aider à la prise en charge temporaire de ces affections chez les enfants en attendant que ceux-ci soient suffisamment grands pour recevoir une greffe du foie pouvant guérir leur maladie.

Heparesc avait reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé dans le traitement des maladies rares), le 14 septembre 2007 dans le traitement du déficit en ornithine carbamoyltransférase, et le 17 décembre 2010 dans le traitement des autres affections citées ci-dessus. Le résumé des avis du comité des médicaments orphelins relatif à Heparesc est disponible sur le site web de l'Agence, sous : ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Comment Heparesc doit-il agir?

Heparesc est composé de cellules hépatiques provenant d'un donneur d'organes qui produit l'enzyme manquante chez les patients souffrant de désordres du cycle de l'urée. Lorsque le médicament est injecté dans la veine porte menant au foie, certaines des cellules hépatiques qu'il contient doivent s'installer dans le foie du receveur et se mettre à produire l'enzyme hépatique manquante, contribuant ainsi à réduire les symptômes de la maladie.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

Les effets de Heparesc ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez l'Homme.

La société a présenté les résultats de deux études principales portant sur un total de 20 enfants souffrant de désordres du cycle de l'urée. Ces études ont comparé les effets de Heparesc à des données historiques recueillies auprès d'enfants n'ayant pas reçu le traitement par Heparesc. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient l'évolution des niveaux de production de l'urée marquée au carbone ¹³ (un test destiné à montrer la capacité à produire de l'urée) après traitement, par rapport à ces niveaux avant traitement, ainsi que le nombre, la durée et la gravité d'éventuels épisodes d'élévation du taux sanguin d'ammoniaque au cours des études.

Quelles ont été les principales réserves du CHMP ayant conduit au refus?

Heparesc étant un médicament de thérapie innovante, il a été évalué par le comité des thérapies innovantes (CAT). Tenant compte des évaluations du CAT, le CHMP a conclu que Heparesc ne pouvait être approuvé dans le traitement des enfants atteints de désordres du cycle de l'urée.

Le CHMP a émis des réserves concernant la conception et la conduite des études, soulevant ainsi des doutes quant aux résultats obtenus et s'interrogeant sur la question de savoir si ceux-ci pouvaient avoir été obtenus de manière fortuite. En outre, le CHMP a exprimé des préoccupations quant à la pertinence clinique des résultats des tests ayant servi à mesurer la capacité à produire de l'urée.

Le comité a donc considéré que les bénéfices du traitement n'avaient pas été suffisamment démontrés. Par conséquent, au moment de l'évaluation initiale, le CHMP a estimé que les bénéfices de Heparesc n'étaient pas supérieurs à ses risques et a recommandé un refus de l'octroi d'autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

Au cours du processus de réexamen, le CAT et le CHMP ont examiné une nouvelle fois les données provenant de la société et ont consulté des experts en matière de traitement des désordres du cycle de l'urée. Les deux comités ont confirmé leur avis selon lequel l'efficacité de Heparesc dans le traitement de ces désordres n'a pas été suffisamment démontrée. Même en tenant compte des difficultés liées au développement du médicament, y compris la difficulté à recruter des patients eu égard à la rareté de la maladie, le CHMP a dès lors conclu que les bénéfices de Heparesc n'étaient pas supérieurs à ses risques et a maintenu la recommandation précédente préconisant un refus de l'octroi d'autorisation de mise sur le marché du médicament.

Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation compassionnelle?

Le laboratoire a informé le CHMP que le refus n'a aucune conséquence pour les patients participant aux essais cliniques ou à des programmes d'utilisation compassionnelle.