

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

Pitanja i odgovori

Odbijanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Heparesc (ljudske heterologne stanice jetre)

Ishod ponovnog ispitivanja

Dana 25. lipnja 2015. godine Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) usvojio je negativno mišljenje, preporučujući odbijanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Heparesc, koji je namijenjen liječenju poremećaja ciklusa ureje. Tvrtka Cytonet GmbH & Co KG podnijela je zahtjev za izdavanje odobrenja.

Podnositelj zahtjeva zatražio je ponovno ispitivanje mišljenja. Nakon razmatranja razloga za ovaj zahtjev, CHMP je ponovno ispitao prvotno mišljenje i potvrdio odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet od dana 22. listopada 2015.

Što je Heparesc?

Heparesc je lijek koji sadrži žive stanice jetre zdravog darivatelja koje su izmijenjene, a zatim zamrznute za dugoročnu pohranu. Lijek se trebao davati postupnom injekcijom kroz cjevčicu koja se operativnim zahvatom ugrađuje u portalnu venu (venu koja vodi izravno do jetre bolesnika).

Heparesc je razvijen kao vrsta lijeka za naprednu terapiju koji se naziva „liječ za terapiju somatskim stanicama“. Riječ je o vrsti lijeka koji sadrži stanice ili tkiva koja su izmijenjena kako bi se mogla koristiti za liječenje, dijagnostiku ili sprječavanje bolesti.

Za što se Heparesc trebao koristiti?

Heparesc se trebao koristiti za liječenje djece od u dobi od rođenja do 3 godine koja imaju određene poremećaje ciklusa ureje. Riječ je o rijetkim prirođenim stanjima u kojima jetra ne proizvodi određene enzime uključene u uklanjanje dušika iz tijela s pomoću tvari koja se naziva ureja. Kao posljedica toga, u krvi se nakupljaju otrovni otpadni proizvodi u obliku amonijaka koji mogu uzrokovati oštećenja mozga, konvulzije (napadaje), komu i smrt.

Određeni poremećaji ciklusa ureje za koje je Heparesc namijenjen nazivaju se nedostatak karbamil-fosfat sintetaze I., nedostatak ornitin-transkarbamilaze, nedostatak argininosukcinat-sintetaze

(citrulinemija tipa I.), nedostatak argininosukcinat-liaze (argininosukcinična acidurija) i nedostatak arginaze (hiperargininemija). Heparesc se trebao koristiti za privremeno liječenje tih stanja u djece dok dovoljno ne odrastu za transplantaciju jetre u svrhu izlječenja.

Heparesc je 14. rujna 2007. označen kao „lijek za rijetku bolest“ (lijek koji se koristi za liječenje rijetkih bolesti) za liječenje nedostatka ornitin-transkarbamilaze, a 17. prosinca 2010. za liječene ostalih prethodno navedenih stanja. Sažetak mišljenja Odbora za lijekove za rijetke bolesti za lijek Heparesc može se naći na internetskim stranicama Agencije: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Kako je Heparesc trebao djelovati?

Heparesc se proizvodi od stanica jetre darivatelja organa koji može proizvoditi enzim koji nedostaje u bolesnika s poremećajima ciklusa ureje. Kada se lijek unosi u portalnu venu koja vodi do jetre, pojedine stanice jetre koje lijek sadrži trebaju se nastaniti u jetri primatelja i početi proizvoditi enzim jetre koji nedostaje, te na taj način pomoći u smanjenju simptoma bolesti.

Što je tvrtka dostavila u prilog zahtjevu?

Djelovanje lijeka Heparesc prvi je put je ispitano u eksperimentalnim modelima prije početka ispitivanja u ljudi.

Tvrtka je iznijela rezultate dvaju glavnih ispitivanja koja su uključivala ukupno 20-ero djece s poremećajima ciklusa ureje u kojima su učinci lijeka Heparesc uspoređeni s prošlim rezultatima u djece koja nisu primila terapiju lijekom Heparesc. Glavna mjerila učinkovitosti bile su promjene razina proizvodnje ureje s oznakom ¹³C (ispitivanje u kojemu je cilj bio pokazati sposobnost proizvodnje ureje) nakon primjene terapije, u usporedbi s prethodnim stanjem, te broj, duljina i ozbiljnost u pogledu pojave visoke razine amonijaka u krvi tijekom ispitivanja.

Koji su glavni razlozi za zabrinutost CHMP-a rezultirali odbijanjem?

Budući da je Heparesc lijek za naprednu terapiju, ocijenio ga je Odbor za napredne terapije (CAT). Uzevši u obzir ocjenjivanja koja je proveo CAT, CHMP je zaključio da se Heparesc ne može odobriti za liječenje djece s poremećajima ciklusa ureje.

CHMP je izrazio zabrinutost u vezi s nacrtom i provođenjem ispitivanja, čime su dovedeni u pitanje rezultati ispitivanja te je navedena mogućnost da se do njih došlo slučajno. Osim toga, CHMP je izrazio zabrinutost u vezi s kliničkom važnošću rezultata ispitivanja kojima se mjerila sposobnost proizvodnje ureje.

Odbor je stoga razmotrio mogućnost toga da koristi od liječenja nisu prikazane na zadovoljavajući način. Stoga je u vrijeme početnog ocjenjivanja CHMP smatrao da koristi od lijeka Heparesc ne nadmašuju s njime povezane rizike te je preporučio da se odbije izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

CAT i CHMP su tijekom ponovnog ispitivanja još jedanput pregledali podatke tvrtke i savjetovali se sa stručnjacima u liječenju poremećaja ciklusa ureje. Oba su odbora potvrdila svoje mišljenje prema kojemu učinkovitost lijeka Heparesc u liječenju tih poremećaja nije bila prikazana na zadovoljavajući način. Premda je razmotrio izazove u pogledu razvijanja lijeka, uz teškoće u pogledu uključivanja bolesnika zbog rijetkosti bolesti, CHMP je zaključio kako koristi od lijeka Heparesc ne nadmašuju s njime povezane rizike te je zadržao prethodnu preporuku da se odbije izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Koje posljedice ovo odbijanje zahtjeva ima za bolesnike u kliničkim ispitivanjima ili u programima milosrdnog davanja lijekova?

Tvrtka je obavijestila CHMP da odbijanje nema posljedica za bolesnike koji su uključeni u klinička ispitivanja ili u programe milosrdnog davanja lijeka.