2015. október 23.
EMA/684158/2015
EMEA/H/C/003750

Kérdések és válaszok

A Heparesc-re (humán heterológ májsejtek) vonatkozó forgalomba hozatali engedély elutasítása

Az újraértékelés eredménye

2015. június 25-én az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) negatív véleményt fogadott el, amelyben az urea-ciklus rendellenességek kezelésére szánt Heparesc gyógyszerre vonatkozó forgalomba hozatali engedély elutasítását javasolta. Az engedélyt kérelmező vállalat a Cytonet GmbH & Ci KG volt.

A kérelmező a vélemény felülvizsgálatát kérte. E kérelem indokainak mérlegelését követően a CHMP felülvizsgálta az eredeti véleményt, és 2015. október 22-én megerősítette a forgalomba hozatali engedély iránti kérelem elutasítását.

Milyen típusú gyógyszer a Heparesc?

A Heparesc egy olyan gyógyszer, amely egy egészséges donor májából származó, élő sejteket tartalmaz, amelyeket manipuláltak, majd hosszú távú tárolás céljából lefagyasztottak. A gyógyszert egy műtéti eljárás során a portális vénába (közvetlenül a beteg májába vezető véna) behelyezett katéteren keresztül, lassú injekcióban adták volna be.

A Heparesc a fejlett terápiás gyógyszerek egy típusa, amelyet „szomatikus sejtterápiás gyógyszernek” neveznek. Ez a gyógyszertípus olyan sejteket vagy szöveteket tartalmaz, amelyeket úgy manipuláltak, hogy felhasználhatók legyenek egy betegség kezelésére, diagnosztizálására vagy megelőzésére.

Milyen alkalmazásra szánták a Heparesc-et?

A Heparesc-et specifikus urea-ciklus rendellenességekkel született gyermekek kezelésére szánták újszülött kortól 3 éves korig. Ezek ritka, veleszületett betegségek, amelyek esetén a máj nem termel bizonyos enzimeket, amelyek a nitrogénnek az urea elnevezésű molekula formájában a szervezetből történő eltávolításában vesznek részt. Ennek eredményeképpen toxikus salakanyagok halmozódnak fel a vérben ammónia formájában, ami agykárosodáshoz, görcsökhöz, kómához és halálhoz vezethet.

30 Churchill Place ● Canary Wharf ● London E14 5EU ● United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2015 Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

A specifikus urea-ciklus rendellenességek, amelyek kezelésére a Heparesc-et szánták, a karbamoil-foszfát-szintetáz-1 hiány, az ornitin-transzkarbamiláz hiány, az argininoszukcinát-szintetáz hiány (1-es típusús citrullinémia), az argininoszukcinát-liáz hiány (argininoszukcinát aciduria) és az argináz hiány (hiperargininémia). A Heparesc-et arra szánták, hogy hozzájáruljon a fenti állapotok átmeneti kezeléséhez a gyermekeknél, amíg elég nagyok nem lesznek a gyógyító májtranszplantáció elvégzéséhez.

A Heparesc 2007. szeptember 14-én az ornitin-transzkarbamiláz hiány, 2010. december 17-én pedig a többi fenti betegség tekintetében „ritka betegségek gyógyszere" minősítést kapott. A ritka betegségek gyógyszereivel foglalkozó bizottság Heparesc-re vonatkozó véleményének összefoglalója az Ügynökség weboldalán található: ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation.

Milyen hatásmechanizmust várnak a Heparesc-től?

A Heparesc egy olyan szervdonor májsejtjeiből áll, aki képes annak az enzimnek a termelésére, amely hiányzik az urea-ciklus rendellenességben szenvedő betegekből. Amikor a gyógyszert beadják a májba vezető portális vénába, a benne található májsejtek közül néhány várhatóan megtapad a recipiens májában, és elkezdi termelni a hiányzó májenzimet, ezáltal hozzájárul a betegség tüneteinek csökkentéséhez.

Milyen dokumentációt nyújtott be a vállalat a kérelem alátámasztására?

A Heparesc hatásait először kísérleti modelleken tesztelték, mielőtt embereken kipróbálták volna.

A vállalat két fő vizsgálat eredményeit mutatta be összesen 20, urea-ciklus rendellenességben szenvedő gyermek részvételével, amelyekben a Heparesc-et olyan gyermekek historikus eredményeivel hasonlították össze, akik nem kaptak Heparesc kezelést. A hatékonyság fő mértéke a kezelés után a ^{13}C-jelölt urea termelés (az urea termelés képességének kimutatására szolgáló teszt) szintjének változása volt a kezelést megelőző állapothoz képest, valamint a magas vér ammóniaszinttel járó epizódok száma, időtartama és súlyossága a vizsgálatok alatt.

Melyek voltak a CHMP fő aggályai, amelyek az elutasításhoz vezettek?

Mivel a Heparesc fejlett terápiás gyógyszer, azt a fejlett terápiákkal foglalkozó bizottság (CAT) értékelte. Figyelembe véve a CAT által végzett értékelést, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Heparesc nem engedélyezhető az urea-ciklus rendellenességekben szenvedő gyermekek kezelésére.

A CHMP-nek aggályai merültek fel a vizsgálatok elrendezése és lefolytatása tekintetében, ami kétségeket vetett fel az eredményekkel kapcsolatosan, illetve hogy azok véletlenül jelentkeztek volna. Ezenfelül a CHMP-nek aggálya merült fel az ureatermelési képességet mérő tesztek eredményeinek klinikai relevanciájával kapcsolatosan.

Ezért a bizottság úgy vélte, hogy a kezelés előnyös hatását nem igazolták kellő mértékben. Ezért a kezdeti értékelés időpontjában a CHMP meglátása szerint a Heparesc előnyei nem haladták meg a kockázatokat, és a forgalomba hozatali engedély elutasítását javasolta.

Az újraértékelés során a CAT és a CHMP ismételten megvizsgálta a vállalattól származó adatokat, továbbá konzultált az urea-ciklus rendellenességek kezelésének szakértőivel. Mindkét bizottság megerősítette a véleményét, miszerint nem igazolták kellőképpen a Heparesc hatékonyságát ezeknek a betegségeknek a kezelésében. Noha figyelembe vette a gyógyszer kifejlesztésében jelentkező kihívásokat, köztük a betegség ritkasága következtében a betegek bevonásának nehézségét, a CHMP

arra a következtetésre jutott, hogy a Heparesc előnyei nem haladták meg a kockázatokat, és fenntartotta korábbi, a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét elutasító javaslatát.

Milyen következményekkel jár az elutasítás azokra a betegekre nézve, akik klinikai vizsgálatokban vagy engedélyezés előtti alkalmazási programokban vesznek részt?

A vállalat tájékoztatta a CHMP-t, hogy az elutasításnak nincs következménye a klinikai vizsgálatokban vagy engedélyezés előtti alkalmazási programban részt vevő betegekre nézve.