



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Domande e risposte

Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Heparesc (cellule epatiche umane eterologhe)

Esito del riesame

Il 25 giugno 2015, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo, raccomandando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Heparesc, destinato al trattamento dei disturbi del ciclo dell'urea. La ditta che ha presentato la richiesta di autorizzazione è Cytonet GmbH & Ci KG.

Il richiedente ha chiesto un riesame del parere negativo. Dopo aver considerato le motivazioni di tale richiesta, il CHMP ha riesaminato il parere iniziale e ha confermato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio in data 22 ottobre 2015.

Che cos'è Heparesc?

Heparesc è un medicinale che contiene cellule vive provenienti dal fegato di un donatore sano, le quali sono state manipolate e quindi congelate per essere conservate a lungo termine. Il medicinale doveva essere somministrato mediante iniezione lenta attraverso un tubo inserito nella vena porta (una vena che arriva direttamente al fegato del paziente), mediante procedura chirurgica.

Heparesc è stato concepito come un tipo di medicinale per terapia avanzata definito come "prodotto per terapia cellulare somatica", ossia un tipo di medicinale contenente cellule o tessuti che sono stati manipolati in modo da poter essere utilizzati per trattare, diagnosticare o prevenire una malattia.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Heparesc?

Heparesc avrebbe dovuto essere usato per il trattamento dei bambini, dalla nascita ai 3 anni di età, affetti da disturbi specifici del ciclo dell'urea. Si tratta di rare patologie congenite nelle quali il fegato non produce particolari enzimi coinvolti nella rimozione dell'azoto dal corpo attraverso una sostanza chiamata urea. Di conseguenza, nel sangue si accumulano prodotti di scarto tossici sotto forma di ammoniaca, la quale può causare danni cerebrali, convulsioni, coma e morte.



I disturbi specifici del ciclo dell'urea ai quali era destinato l'uso di Heparesc sono chiamati deficit di carbamoilfosfato sintetasi 1, deficit di ornitina transcarbamilasi, deficit di argininosuccinato sintetasi (citrullinemia di tipo 1), deficit di argininosuccinato liasi (aciduria argininosuccinica) e deficit di arginasi (iperargininemia). Heparesc avrebbe dovuto contribuire alla gestione temporanea di queste patologie nei bambini finché non fossero stati abbastanza grandi da essere sottoposti a un trapianto curativo di fegato.

Heparesc è stato designato come "medicinale orfano" (un medicinale da usare nelle malattie rare) il 14 settembre 2007 per il deficit di ornitina transcarbamilasi e il 17 dicembre 2010 per le altre patologie summenzionate. I riassunti del parere del comitato per i medicinali orfani per Heparesc sono disponibili sul sito Internet dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Come avrebbe dovuto agire Heparesc?

Heparesc è costituito da cellule epatiche provenienti da un donatore d'organo che possono produrre l'enzima mancante nei pazienti affetti da disturbi del ciclo dell'urea. Quando il medicinale viene iniettato nella vena porta che arriva al fegato, alcune delle cellule epatiche che contiene dovrebbero fissarsi nel fegato del ricevente e iniziare a produrre l'enzima epatico mancante, contribuendo così a ridurre i sintomi della malattia.

Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?

Gli effetti di Heparesc sono stati testati in modelli sperimentali prima di essere studiati sugli esseri umani.

La ditta ha presentato i risultati di due studi principali che hanno coinvolto in totale 20 bambini affetti da disturbi del ciclo dell'urea, in cui gli effetti di Heparesc sono stati confrontati con risultati storici su bambini che non avevano ricevuto il trattamento con Heparesc. Le principali misure di efficacia sono state la variazione dei livelli di produzione di urea marcata con ¹³C (un test destinato a mostrare la capacità di produrre urea) dopo il trattamento rispetto a prima e il numero, la durata e la gravità degli eventuali episodi di livelli elevati di ammoniaca nel sangue durante gli studi.

Quali sono stati i principali motivi che hanno portato il CHMP a raccomandare il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio?

Poiché Heparesc è un medicinale per terapia avanzata, è stato valutato dal comitato per le terapie avanzate (CAT). Tenendo conto delle valutazioni effettuate dal CAT, il CHMP ha concluso che Heparesc non potesse essere approvato per il trattamento dei bambini affetti da disturbi del ciclo dell'urea.

Il CHMP nutreva preoccupazioni sul disegno e sulla conduzione degli studi, che hanno messo in dubbio i loro risultati e il fatto che possano essersi verificati per caso. Inoltre, il CHMP nutreva preoccupazioni sulla rilevanza clinica dei risultati dei test che hanno misurato la capacità di produrre urea.

Il Comitato ha quindi ritenuto che i benefici del trattamento non fossero stati sufficientemente dimostrati. Pertanto, a quel punto della valutazione iniziale, il CHMP era del parere che i benefici di Heparesc non fossero superiori ai suoi rischi e ha raccomandato che fosse rifiutata l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Nel corso del riesame, il CAT e il CHMP hanno nuovamente studiato i dati forniti dalla ditta e hanno anche consultato esperti nel trattamento dei disturbi del ciclo dell'urea. Entrambi i comitati hanno confermato il loro parere che l'efficacia di Heparesc nel trattamento di questi disturbi non fosse stata

sufficientemente dimostrata. Pur tenendo conto dei problemi di sviluppo del medicinale, inclusa la difficoltà di arruolare pazienti a causa della rarità della malattia, il CHMP ha quindi concluso che i benefici di Heparesc non superassero i rischi e ha quindi confermato la precedente raccomandazione di rifiutare l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Quali sono le conseguenze di questo rifiuto per i pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole?

La ditta ha informato il CHMP che non vi sono state conseguenze per i pazienti inseriti in studi clinici o programmi di uso compassionevole.