

2015 m. spalio 23 d.  
EMA/684158/2015  
EMA/H/C/003750

## Klausimai ir atsakymai

---

# Atsisakymas suteikti Heparesc (žmogus heterologinių kepenų ląstelių) rinkodaros leidimą

## Pakartotinio nuomonės nagrinėjimo procedūros rezultatai

2015 m. birželio 25 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) priėmė neigiamą nuomonę, kurioje rekomenduojama nesuteikti vaistinio preparato Heparesc, skirto šlapalo ciklo sutrikimų gydymui, rinkodaros leidimo. Paraišką gauti rinkodaros leidimą pateikė bendrovė „Cytonet GmbH & Co KG“.

Pareiškėjas pateikė prašymą pakartotinai išnagrinėti priimtą nuomonę. Apsvarstęs priežastis, kuriomis pagrįstas šis prašymas, CHMP pakartotinai apsvaustė pirminę nuomonę ir 2015 m. spalio 22 d. patvirtino savo rekomendaciją nesuteikti rinkodaros leidimo.

## Kas yra Heparesc?

Heparesc – tai vaistas, kurio sudėtyje yra gyvų sveiko donoro kepenų ląstelių, kurios buvo manipuluotos ir paskui užšaldytos ilgalaikiam saugojimui. Vaistą buvo numatyta naudoti jį lėtai suleidžiant per operacijos metu į vartų veną (veną, einančią tiesiai į paciento kepenis) įvestą vamzdelį.

Heparesc sukurtas kaip pažangiosios terapijos vaistas, vadinamasis somatinių ląstelių terapijos preparatas. Tai vaistai, kurių sudėtyje yra manipuluotų ląstelių arba audinių, kuriuos galima naudoti ligai gydyti, diagnozuoti arba siekiant jos išvengti.

## Kokiais atvejais buvo numatyta vartoti Heparesc?

Heparesc buvo numatyta gydyti naujagimius ir vaikus iki 3 metų, kuriems diagnozuoti specifiniai šlapalo ciklo sutrikimai. Tai yra reti įgimti sutrikimai, dėl kurių kepenys negamina tam tikrų fermentų, dalyvaujančių šalinant azotą, kuris iš žmogaus organizmo pašalinamas su medžiaga, vadinama šlapalu. Dėl to kraujyje amoniako forma kaupiasi toksiški šalutiniai produktai, kurie gali pažeisti paciento galvos smegenis, sukelti traukulius (priepuolius), komą ir mirtį.

Šlapalo ciklo sutrikimai, kuriuos buvo numatyta gydyti Heparesc, vadinami karbamoidfosfato sintetazės I stoka, ornitino transkarbamoidazės stoka, arginino sukcinato sintetazės stoka (1 tipo citrulinemija),

arginino sukcinato liazės stoka (arginino sukcinato acidurija) ir arginazės stoka (argininemija). Heparesc buvo numatyta naudoti siekiant laikinai kontroliuoti šiuos sutrikimus, kol vaikai bus pakankamai dideli, kad jiems būtų galima persodinti kepenis ir taip juos išgydyti.

2007 m. rugsėjo 14 d. Heparesc buvo priskirtas retųjų vaistų (retoms ligoms gydyti skirtų vaistų) kategorijai pagal ornitino transkarbamoilazės stokos indikaciją, o 2010 m. gruodžio 17 d. – pagal kitų pirmiau minėtų sutrikimų indikaciją. Retųjų vaistinių preparatų komiteto nuomonės apie Heparesc santraukas rasite agentūros interneto svetainėje adresu: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation).

## **Kokio tikimasi Heparesc veikimo?**

Heparesc gaminamas iš kepenų ląstelių, gautų iš organų donoro, kurio organizme gaminamas šlapalo ciklo sutrikimais sergantiems pacientams trūkstamas fermentas. Tikimasi, kad į kepenų vartų veną suleidus šio vaisto, kai kurios jame esančios kepenų ląstelės prigis recipiento kepenyse ir pradės gaminti trūkstamą kepenų fermentą, taip padėdamos palengvinti ligos simptomus.

## **Kokius dokumentus bendrovė pateikė kartu su paraiška?**

Pirmiausia Heparesc poveikis buvo išbandytas su eksperimentiniais modeliais ir tik tada buvo tiriamas jo poveikis žmonėms.

Bendrovė pateikė dviejų pagrindinių tyrimų, kuriuose dalyvavo iš viso 20 šlapalo ciklo sutrikimais sergančių vaikų ir kurių metu Heparesc poveikis buvo lyginamas su istoriniais vaikų, kuriems netaikytas gydymas Heparesc, tyrimo rezultatais. Pagrindiniai veiksmingumo rodikliai buvo <sup>13</sup>C-ureagenezės lygio (nustatomas atliekant ureagenezės – gebėjimo gaminti šlapalą – analizę) pokytis po gydymo, palyginti su prieš gydymą surinktais duomenimis, ir tyrimų laikotarpiu nustatytų padidėjusio amoniako kiekio kraujyje epizodų skaičius, trukmė ir sunkumas.

## **Kokios buvo pagrindinės CHMP abejonės, dėl kurių atsisakyta suteikti rinkodaros leidimą?**

Kadangi Heparesc yra pažangiosios terapijos vaistas, jį įvertino Pažangiosios terapijos komitetas (CAT). Atsižvelgdamas į CAT atliktus vertinimus, CHMP priėjo prie išvados, kad Heparesc negalima įregistruoti šlapalo ciklo sutrikimais sergančių vaikų gydymui.

CHMP turėjo abejonių dėl tyrimų metu taikyto tyrimo modelio ir jų eigos, kurie kelia abejonių dėl šių tyrimų rezultatų ir galimo jų atsitiktinumą. Be to, CHMP abejojo dėl klinikinės ureagenezės tyrimų rezultatų reikšmės.

Todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad gydymo naudą patvirtinančių duomenų nepakanka. Todėl pirminio vertinimo metu CHMP laikėsi nuomonės, kad Heparesc nauda nėra didesnė už jo keliamą riziką, ir rekomendavo nesuteikti šio vaistinio preparato rinkodaros leidimo.

Pakartotinai nagrinėjant priimtą, CAT ir CHMP dar kartą įvertino bendrovės pateiktus duomenis, taip pat konsultavosi su šlapalo ciklo sutrikimų gydymo srities ekspertais. Abu komitetai patvirtino savo nuomonę, kad duomenų, patvirtinančių Heparesc veiksmingumą gydant šiuos sutrikimus, nepakanka. CHMP, nors ir atsižvelgė į šio vaisto kūrimo sunkumus, įskaitant su ligos retumu susijusius pacientų įtraukimo į tyrimų sunkumus, vis dėlto priėjo prie išvados, kad Heparesc nauda nėra didesnė už jo keliamą riziką ir nepakeitė savo ankstesnės rekomendacijos nesuteikti šio vaisto rinkodaros leidimo.

**Kokių pasekmių atsisakymas suteikti rinkodaros leidimą turės pacientams, dalyvaujantiems klinikiniuose tyrimuose arba labdaringo vartojimo programose?**

Bendrovė pranešė CHMP, kad paraiškos atsiėmimas neturės jokių pasekmių pacientams, dalyvaujantiems klinikiniuose tyrimuose arba labdaringo vartojimo programose.