



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2015. gada 23. oktobris
EMA/684158/2015
EMA/H/C/003750

Jautājumi un atbildes

Atteikums izsniegt reģistrācijas apliecību *Heparesc* (heterologas cilvēka aknu šūnas)

Atkārtotas pārskatīšanas iznākums

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) 2015. g. 25. jūnijā pieņēma negatīvu atzinumu, iesakot atteikt reģistrācijas apliecības izsniegšanu zālēm *Heparesc*, kas paredzētas pacientu ar urīnvielas cikla traucējumiem ārstēšanai. Uzņēmums, kas iesniedza reģistrācijas pieteikumu, ir *Galpharm Healthcare Ltd*.

Pieteicējs pieprasīja lēmuma atkārtotu pārskatīšanu. Izvērtējusi šīs prasības pamatojumu, *CHMP* vēlreiz pārbaudīja sākotnējo atzinumu un 2015. gada 22. oktobrī apstiprināja reģistrācijas apliecības izsniegšanas atteikumu.

Kas ir *Heparesc*?

Heparesc ir zāles, kas satur veselīgu donora aknu dzīvās šūnas, kas tikušas apstrādātas un pēc tam sasaldētas ilgtermiņa uzglabāšanai. Zāles bija paredzēts ievadīt lēnas injekcijas veidā caur caurulīti, kas ievadīta vēnā (uz pacienta aknām) ķirurģiskas procedūras laikā.

Heparesc tika izstrādātas kā uzlabotās terapijas zāļu veids, ko dēvē par „somatisko šūnu terapijas zālēm”. Tas ir zāļu veids, kuru sastāvā ir šūnas vai audi, kas apstrādāti, lai izmantotu slimības ārstēšanai, diagnosticēšanai un profilaksei.

Kādam nolūkam bija paredzēts lietot *Heparesc*?

Heparesc bija paredzēts lietot, lai ārstētu bērnus līdz 3 gadu vecumam ar specifiskiem urīnvielas cikla traucējumiem. Tie ir reti iedzimti apstākļi, kādos aknas neražo konkrētus enzīmus, kas iesaistīti slāpekli saturošas vielas — urīnvielas izvadīšanā no organisma. Tā rezultātā asinīs veidojas toksiskas vielas amonjaka veidā, kas var izraisīt smadzeņu bojājumus, konvulsijas (lēkmes), komu un nāvi.

Specifiskie urīnvielas cikla traucējumi, kuru ārstēšanai bija paredzēts lietot *Heparesc*, ir karbamoilfosfāta sintēzes I nepietiekamība, ornitīna karbamoiltransferāzes nepietiekamība, arginīna



sukcināta sintetāzes nepietiekamība (1. tipa citrulinēmija) arginīna sukcināta liāze (arginīna sukcināta acidūrija) un argināzes nepietiekamība. *Heparesc* bija paredzēts lietot bērniem šo apstākļu pagaidu pārvaldībai, līdz tie sasniedz pietiekamu vecumu, kurā var veikt aknu transplantāciju slimības ārstēšanai.

2007. gada 14. septembrī *Heparesc* tika apstiprinātas kā zāles retu slimību ārstēšanai ornitīna karbamoiltransferāzes nepietiekamības gadījumā, bet 2010. gada 17. decembrī — arī citu iepriekš minēto apstākļu gadījumā. Retu slimību ārstēšanai paredzēto zāļu komitejas atzinuma kopsavilkums par *Heparesc* ir atrodams aģentūras tīmekļa vietnē: ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation.

Kāda ir paredzamā *Heparesc* iedarbība?

Heparesc zāles ir izgatavotas no donora aknu šūnām, kas spēj ražot enzīmu, kura trūkst pacientiem ar urīnvielas cikla traucējumiem. Kad zāles tiek ievadītas vēnā, kas iet uz aknām, dažas aknu šūnas, ko tās satur, sintezējas recipienta aknās un sāk ražot trūkstošo aknu enzīmu, tādējādi samazinot slimības simptomus.

Kādus dokumentus uzņēmums iesniedza pieteikuma pamatošanai?

Pirms uzsākt pētījumus ar cilvēkiem, *Heparesc* iedarbība tika pārbaudīta eksperimentālos modeļos.

Uzņēmums iesniedza rezultātus no diviem galvenajiem pētījumiem, kuros tika iesaistīti kopumā 20 bērni ar urīnvielas cikla traucējumiem. Abos pētījumos *Heparesc* iedarbību salīdzināja ar vēsturiskajiem pediatrijas pacientu, kuri nesaņēma *Heparesc*, ārstēšanas rezultātiem. Pētījuma galvenie iedarbīguma rādītāji bija izmaiņas ar ¹³C iezīmētās urīnvielas ražošanas līmeņos pēc ārstēšanas (testu veic, lai pierādītu spēju ražot urīnvielu) salīdzinājumā ar rezultātiem pirms ārstēšanas, kā arī epizožu skaits, ilgums un smaguma pakāpe ļoti augsta amonjaka līmeņa asinīs gadījumos.

Kādas bija CHMP galvenās bažas, kuru dēļ tika pieņemts atteikums?

Tā kā *Heparesc* ir uzlabotās terapijas zāles, Uzlaboto terapiju komiteja (CAT) veica to novērtēšanu. Ņemot vērā CAT veiktos novērtējumus, CHMP secināja, ka *Heparesc* nevar izsniegt reģistrācijas apliecību, lai bērniem ārstētu urīnvielas cikla traucējumus.

CHMP bija bažas par pētījumu plānošanu un veikšanu, kas radīja šaubas par šo pētījumu rezultātiem un to iespējamo sakritību. Turklāt CHMP bija bažas par testu rezultātu klīnisko nozīmību, kas noteica urīnvielas ražošanas spēju.

Līdz ar to Komiteja uzskatīja, ka zāļu ieguvumi ārstēšanā nav pietiekami pierādīti. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka pacientu ieguvums, lietojot *Heparesc*, nepārsniedz šo zāļu radīto risku un ieteica neizsniegt šo zāļu reģistrācijas apliecību.

Atkārtotas izvērtēšanas laikā CAT un CHMP vēlreiz aplūkoja uzņēmuma iesniegtos datus un apspriedās ar ekspertiem par urīnvielas cikla traucējumu ārstēšanu. Abas komitejas apstiprināja savu atzinumu, ka *Heparesc* iedarbīgums šo traucējumu ārstēšanā nebija pietiekami pierādīts. Lai gan zāļu izstrāde, kā arī pacientu iesaistīšana pētījumā sakarā ar slimības retumu rada zināmas grūtības, CHMP secināja, ka ieguvumi nepārsniedz *Heparesc* radīto risku, un saglabāja spēkā iepriekšējo ieteikumu atteikt zāļu reģistrācijas apliecības izsniegšanu.

Kādas sekas šis atteikums rada pacientiem, kuri piedalās klīniskos pētījumos vai zāļu līdzcietīgas lietošanas programmās?

Uzņēmums ir informējis *CHMP*, ka šis lēmums neietekmēs pacientus, kuri ir iekļauti klīniskajā izpētē vai zāļu eksperimentālās lietošanas programmās.