



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 ta' Ottubru 2015  
EMA/684158/2015  
EMA/H/C/003750

## Mistoqsijiet u twegibiet

---

# Rifjut għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Heparesc (ċelloli tal-fwied eterologi tal-bniedem)

## Riżultat tal-eżaminazzjoni mill-ġdid

Fil-25 ta' Ġunju 2015, il-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) adotta opinjoni negattiva, li fiha rrakkomanda r-rifjut tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodott mediċinali Heparesc, maħsub għall-kura ta' disturbi fiċ-ċiklu tal-urea. Il-kumpanija li applikat għall-awtorizzazzjoni hija Cytonet GmbH & Ci KG.

L-applikant talab li ssir eżaminazzjoni mill-ġdid tal-opinjoni. Wara li kkunsidra r-raġunijiet għal din it-talba, is-CHMP reġa' eżamina l-opinjoni inizjali u kkonferma r-rifjut tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fit-22 ta' Ottubru 2015.

## X'inhu Heparesc?

Heparesc hija mediċina li fiha ċelloli ħajjin mill-fwied ta' donatur b'saħħtu li ġew immanipulati u mbagħad iffriżati għal ħzin fit-tul. Il-mediċina kellha tingħata b'injezzjoni bil-mod permezz ta' tubu mdaħħal bi proċedura kirurġika ġol-vina portali (vina li twassal direttament għall-fwied tal-pazjent).

Heparesc ġie żviluppat bħala tip ta' mediċina għal terapija avanzata msejha 'prodott ta' terapija taċ-ċelloli somatiċi'. Din hija tip ta' mediċina li jkun fiha ċ-ċelloli jew tessuti li ġew immanipulati biex ikunu jistgħu jintużaw għall-kura, id-dijanjozi u l-prevenzjoni ta' marda.

## Għalxiex kien mistenni li jintuża Heparesc?

Heparesc kellu jintuża għall-kura ta' tfal li għadhom jitwiellu sa 3 snin b'disturbi speċifiċi fiċ-ċiklu tal-urea. Dawn huma kundizzjonijiet kongenitali fejn il-fwied ma jipproduċix enzimi involuti fit-tneħħija tan-nitroġenu mill-ġisem permezz ta' sustanza msejha urea. Bħala riżultat, il-prodotti ta' eliminazzjoni tossiċi jakkumulaw fid-demem fil-forma ta' ammonja u din il-ħaġa tista' twassal għal ħsara fil-moħh, konvulzjonijiet (aċċessjonijiet), koma u mewt.

Id-disturbi speċifiċi fiċ-ċiklu tal-urea li għalihom Heparesc kien maħsub li jintuża huma msejhin defiċjenza ta' carbamoylphosphate synthetase 1, defiċjenza ta' ornithine transcarbamylase, defiċjenza



ta' argininosuccinate synthetase (citrullinaemia tip 1), defiċjenza ta' argininosuccinate lyase (argininosuccinic aciduria) u defiċjenza ta' arginase (hyperargininaemia). Heparesc kien maħsub biex jgħin fil-ġestjoni temporanja ta' dawn il-kundizzjonijiet fit-tfal sakemm ikollhom biżżejjed żmien biex jingħatalhom trapjant tal-fwied biex jiġu kkurati.

Heparesc kien ikklassifikat bħala 'medicina orfni' (medicina li għandha tintuża f'mard rari) fl-14 ta' Settembru 2007 għal defiċjenza ta' ornithine transcarbamylase, u fis-17 ta' Diċembru 2010 għall-kundizzjonijiet l-oħrajn ta' hawn fuq. Is-sommarju tal-opinjoni tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali Orfni għal Heparesc jinstab fis-sit web tal-Aġenzija: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

## **Kif huwa mistenni li jaħdem Heparesc?**

Heparesc huma magħmul minn ċelloli tal-fwied minn donatur ta' organi li jista' jipproduċi l-enzima li hija nieqsa fil-pazjenti b'disturbi fiċ-ċiklu tal-urea. Meta l-medicina tiġi injettata għol-vina portali li twassal għall-fwied, xi wħud miċ-ċelloli tal-fwied li għandha, huma mistennija li jistabbilixxu ruħhom fil-fwied tar-riċevitur u jibdeu jipproduċu l-enzima tal-fwied nieqsa, u b'hekk tgħin tnaqqas is-sintomi tal-marda.

## **X'dokumentazzjoni pprezentat il-kumpanija biex tappoġġja l-applikazzjoni tagħha?**

L-effetti ta' Heparesc ġew l-ewwel analizzati fuq mudelli sperimentali qabel ma ġew studjati fil-bniedem.

Il-kumpanija pprezentat ir-riżultati ta' żewġ studji ewlenin li jinvolvu total ta' 20 tifel u tifla b'disturbi fiċ-ċiklu tal-urea fejn l-effetti ta' Heparesc tqabblu ma' riżultati storiċi fi tfal li ma kinux irċevew kura b'Heparesc. Il-kejl ewlieni tal-effikaċja kien it-tidil fil-livelli ta' produzzjoni ta' urea b'tikketta <sup>13</sup>C (test maħsub biex juri l-kapaċità ta' produzzjoni ta' urea) wara kura kif imqabbel mal-istat preċedenti, u n-numru, it-tul u s-severità ta' kwalunkwe episodju ta' livell għoli ta' ammonja fid-demem matul l-istudji.

## **X'kien it-tħassib ewlieni tas-CHMP li wassal għar-rifjut?**

Minħabba li Heparesc huwa medicina terapewtika avvanzata, huwa ġie evalwat mill-Kumitat għat-Terapiji Avvanzati (CAT). Filwaqt li kkunsidra l-valutazzjonijiet imwettqa mis-CAT, is-CHMP ikkonkluda li Heparesc ma setax jiġi approvat għall-kura ta' tfal b'disturbi fiċ-ċiklu tal-urea.

Is-CHMP kellu tħassib dwar id-disinn u t-twettiq tal-istudji, li jista' jitfa' dubji dwar ir-riżultati tagħhom u jekk dawn setgħux seħħew b'kumbinazzjoni. Barra minn hekk, is-CHMP kellu tħassib dwar ir-rilevanza klinika tar-riżultati tat-testijiet li kejlju l-kapaċità ta' produzzjoni tal-urea.

Għalhekk, il-Kumitat ikkunsidra li l-benefiċċji tal-kura ma kinux intwerew biżżejjed. Għalhekk, fiż-żmien meta saret l-evalwazzjoni inizjali, is-CHMP kien tal-fehma li l-benefiċċji ta' Heparesc ma kinux ikbar mir-riskji tiegħu u rrakkomanda li tiġi rrifjutata l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

Matul l-eżaminazzjoni mill-ġdid, is-CAT u s-CHMP reġgħu eżaminaw id-data mill-kumpanija, u kkonsultaw ukoll esperti fil-kura ta' disturbi fiċ-ċiklu tal-urea. Iż-żewġ Kumitati kkonfermaw l-opinjoni tagħhom li l-effikaċja ta' Heparesc fil-kura ta' dawn id-disturbi ma kinitx intweriet biżżejjed. Għalkemm qies l-isfidi biex tiġi żviluppata l-medicina, inkluż id-diffikultà biex jiġu rreġistrati l-pazjenti minħabba r-rarità tal-marda, is-CHMP għalhekk ikkonkluda li l-benefiċċji ta' Heparesc ma kinux ikbar mir-riskji tiegħu u żamm ir-rakkomandazzjoni preċedenti li l-medicina ma għandhiex tingħata awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

## **X'inhuma l-konsegwenzi ta' dan ir-rifjut għall-pazjenti fi provi kliniċi jew fi programmi ta' użu b'kompassjoni?**

Il-kumpanija għarrfet lis-CHMP li r-rifjut ma kellu ebda konsegwenza għall-pazjenti fi provi kliniċi jew fi programmi ta' użu kompassjonali.