

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

Vragen en antwoorden

Weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van Heparesc (humane heterologe levercellen)

Uitkomst van heroverweging

Op 25 juni 2015 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit, met een aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Heparesc, bedoeld voor de behandeling van ureumcyclusstoornissen. De firma die de aanvraag indiende, is Cytonet GmbH & Co KG.

De aanvrager had een aanvraag ingediend voor een heroverweging van het advies. Na de redenen voor dit verzoek te hebben overwogen, onderzocht het CHMP het oorspronkelijke advies opnieuw en bevestigde op 22 oktober 2015 de aanbeveling tot weigering van de handelsvergunning.

Wat is Heparesc?

Heparesc is een geneesmiddel dat levende cellen van de lever van een gezonde donor bevat die zijn gemanipuleerd en vervolgens ingevroren voor langdurige opslag. Het geneesmiddel zou moeten worden gegeven via een langzame injectie door een buis die door middel van een operatieve procedure zou worden ingebracht in de poortader (een ader die direct naar de lever van de patiënt leidt).

Heparesc werd ontwikkeld als een type geneesmiddel voor geavanceerde therapie dat 'product voor somatische celtherapie' wordt genoemd. Dit is een type geneesmiddel dat bestaat uit cellen of weefsels die zijn gemanipuleerd zodat ze kunnen worden gebruikt om een ziekte te genezen, te diagnosticeren of te voorkomen.

Voor welke behandeling was Heparesc bedoeld?

Heparesc zou bedoeld zijn voor de behandeling van kinderen vanaf de geboorte tot drie jaar met specifieke ureumcyclusstoornissen. Dit zijn zeldzame geboorteafwijkingen waarbij de lever bepaalde enzymen die betrokken zijn bij de verwijdering van stikstof uit het lichaam door middel van de stof ureum, niet produceert. Het gevolg is dat giftige afvalproducten zich in het bloed ophopen in de vorm

van ammoniak, wat kan leiden tot hersenschade, epileptische aanvallen (toevallen), coma en overlijden.

De specifieke ureumcyclusstoornissen waarvoor Heparesc was bedoeld, heten carbamoylfosfaat-synthetase-1-deficiëntie, ornithine-transcarbamylasedeficiëntie, argininosuccinaat-synthetasedeficiëntie (citrullinemie type 1), argininosuccinaat-lyasedeficiëntie (argininosuccinaat-acidurie) en arginasedeficiëntie (hyperargininemie). Heparesc was bedoeld voor tijdelijke behandeling van deze aandoeningen bij kinderen tot ze groot genoeg waren om een levertransplantatie te ondergaan ter genezing.

Heparesc werd op 14 september 2007 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame ziekten) voor ornithine-transcarbamylasedeficiëntie en op 17 december 2010 voor de andere hierboven genoemde aandoeningen. De samenvatting van het advies van het Comité voor weesgeneesmiddelen over Heparesc is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Hoe werd verwacht dat Heparesc zou werken?

Heparesc wordt gemaakt van levercellen van een orgaandonor die wel het enzym kan produceren dat ontbreekt bij patiënten met ureumcyclusstoornissen. Wanneer het geneesmiddel wordt geïnjecteerd in de poortader die naar de lever leidt, zouden sommige levercellen in het geneesmiddel zich naar verwachting in de lever van de ontvanger nestelen en de productie van het ontbrekende enzym op gang brengen, en zodoende de symptomen van de ziekte helpen verminderen.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De werking van Heparesc werd eerst in proefmodellen getest voordat deze bij mensen werd onderzocht.

De firma diende de resultaten in van twee hoofdonderzoeken waarbij in totaal twintig kinderen met een ureumcyclusstoornis waren betrokken en waarin de werking van Heparesc werd vergeleken met historische resultaten bij kinderen die geen behandeling met Heparesc hadden gekregen. De belangrijkste graadmeters voor de werkzaamheid waren de verandering in de hoeveelheid geproduceerd 13C-ureum (een test bedoeld om het vermogen tot het produceren van ureum te laten zien) na de behandeling in vergelijking met daarvoor, en het aantal, de duur en de mate van ernst van episodes met een hoog ammoniakgehalte in het bloed tijdens de onderzoeken.

Wat waren de grootste problemen die geleid hebben tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen?

Omdat Heparesc een geneesmiddel is voor geavanceerde therapie, werd het beoordeeld door het Comité voor geavanceerde therapieën (CAT). Gelet op de door het CAT uitgevoerde beoordelingen concludeerde het CHMP dat Heparesc niet kon worden goedgekeurd voor de behandeling van kinderen met een ureumcyclusstoornis.

Het CHMP had bedenkingen over het ontwerp en de uitvoering van de onderzoeken, wat twijfel zaait over de resultaten van die onderzoeken en of hierbij misschien sprake was van toeval. Bovendien had het CHMP bedenkingen over de klinische relevantie van de resultaten van de tests waarmee het vermogen tot het produceren van ureum werd gemeten.

Het Comité concludeerde daarom dat de voordelen van de behandeling niet voldoende waren aangetoond. Daarom was het CHMP op het moment van de eerste beoordeling van mening dat de voordelen van Heparesc niet opwogen tegen de risico's ervan en adviseerde het tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen.

Tijdens de herbeoordeling bekeken het CAT en het CHMP opnieuw de gegevens van de firma en raadpleegden zij daarnaast ook deskundigen op het gebied van de behandeling van ureumcyclusstoornissen. Beide comités bevestigden hun mening dat de werkzaamheid van Heparesc bij de behandeling van deze stoornissen niet voldoende was aangetoond. Hoewel rekening werd gehouden met de obstakels voor het ontwikkelen van het geneesmiddel, zoals het probleem om patiënten te vinden die konden meedoen aan het onderzoek vanwege de zeldzaamheid van de ziekte, concludeerde het CHMP dan ook dat de voordelen van Heparesc niet opwogen tegen de risico's ervan en bleef het bij de aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen.

Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven of die het geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat de weigering geen gevolgen had voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven, noch voor patiënten die het geneesmiddel met speciale toestemming krijgen toegediend.