



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 października 2015 r.  
EMA/684158/2015  
EMA/H/C/003750

## Pytania i odpowiedzi

---

# Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Heparesc (ludzkie heterologiczne komórki wątrobowe)

## Wynik ponownej oceny

W dniu 25 czerwca 2015 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał negatywną opinię, zalecając odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Heparesc przeznaczonego do leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego. Firmą ubiegającą się o dopuszczenie do obrotu jest Cytonet GmbH & Ci KG.

Wnioskodawca zwrócił się o ponowne rozpatrzenie opinii. Po rozważeniu podstaw tego wniosku CHMP ponownie rozpatrzył wstępną opinię i w dniu 22 października 2015 r. potwierdził odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

## Co to jest produkt Heparesc?

Heparesc jest lekiem zawierającym żywe komórki wątrobowe od zdrowych dawców, które zostały zmodyfikowane i następnie zamrożone w celu długotrwałego przechowywania. Lek miał być podawany w powolnym wstrzyknięciu przez cewnik wprowadzany w drodze zabiegu chirurgicznego do żyły wrotnej (żyła prowadząca bezpośrednio do wątroby pacjenta).

Heparesc jest rodzajem leku do zaawansowanego leczenia, zwanym „produktem terapii komórek somatycznych”. Jest to rodzaj leku zawierającego komórki lub tkanki zmodyfikowane, w taki sposób, aby można je było stosować do leczenia i diagnozowania chorób lub zapobiegania im.

## W jakim celu miał być stosowany produkt Heparesc?

Heparesc miał być stosowany w leczeniu dzieci w wieku od urodzenia do 3 lat ze specyficznymi zaburzeniami cyklu mocznikowego. Są to rzadkie, wrodzone choroby, w których wątroba nie produkuje pewnych enzymów biorących udział w usuwaniu azotu z organizmu w postaci substancji zwanej moczniakiem. W wyniku tego w organizmie gromadzą się toksyczne produkty odpadowe w postaci



amoniaku, co może prowadzić do uszkodzenia mózgu, drgawek (napadów drgawkowych), śpiączki i zgonu.

Szczególnymi zaburzeniami cyklu mocznikowego, w których miał być stosowany Heparesc, są: niedobór syntetazy karbamoilofosforanowej 1, niedobór transkarbamylazy ornitynowej, niedobór syntazy argininobursztynianowej (cytrulinemia typu I), niedobór liazy argininobursztynianowej (kwasica arginobursztynianowa) oraz niedobór arginazy (hiperargininemia). Heparesc miał pomagać w tymczasowym leczeniu tych stanów u dzieci do czasu, aż osiągną wiek, w którym można będzie u nich wykonać przeszczep wątroby w celu wyleczenia.

Produkt Heparesc uznano za „lek sierocy” (lek przeznaczony do stosowania w chorobach rzadkich) – dnia 14 września 2007 r. w leczeniu niedoboru transkarbamylazy ornitynowej, a dnia 17 grudnia 2010 r. – w leczeniu pozostałych wymienionych powyżej schorzeń. Streszczenia opinii Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych dotyczącej produktu Heparesc znajdują się na stronie internetowej Agencji: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

### **Jakie jest oczekiwane działanie produktu Heparesc?**

Heparesc jest wytwarzany z komórek wątrobowych pochodzących od dawcy zdolnego do wytwarzania enzymu, którego brak u chorych na zaburzenia cyklu mocznikowego. Przewiduje się, że po wstrzyknięciu leku do żyły wrotnej prowadzącej do wątroby niektóre komórki wątrobowe zasiedlą się w wątrobie biorcy i rozpoczną wytwarzanie brakującego enzymu wątrobowego, dzięki czemu zmniejszą się objawy choroby.

### **Jaka dokumentacja została przedstawiona przez firmę na poparcie wniosku?**

Zanim przeprowadzono badania na ludziach, działanie produktu Heparesc badano w modelach eksperymentalnych.

Firma przedstawiła wyniki dwóch badań głównych, do których włączono 20 dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, u których efekt działania leku Heparesc porównano z historycznymi wynikami dzieci, u których nie stosowano takiego leczenia. Głównym kryterium oceny skuteczności była zmiana ilości wytwarzanego mocznika znakowanego izotopem węgla <sup>13</sup>C (test, który ma wykazać zdolność do wytwarzania mocznika) po leczeniu w porównaniu ze stanem przed leczeniem oraz liczba, czas trwania i nasilenie incydentów wysokiego stężenia amoniaku we krwi w okresie badań.

### **Jakie były główne wątpliwości CHMP, które doprowadziły do odmowy?**

Jako że Heparesc należy do grupy leków do zaawansowanego leczenia, jego ocenę przeprowadził Komitet ds. Terapii Zaawansowanych (CAT). Biorąc pod uwagę ocenę przeprowadzoną przez CAT, CHMP uznał, że nie można zatwierdzić produktu Heparesc do stosowania u dzieci z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

CHMP miał zastrzeżenia dotyczące projektu i przebiegu badań budzące wątpliwości co do ich wyników oraz tego, czy nie były one przypadkowe. Ponadto CHMP miał zastrzeżenia dotyczące znaczenia klinicznego wyników testów służących do pomiaru zdolności do wytwarzania mocznika.

Dlatego Komitet uznał, że nie wykazano w dostatecznym stopniu korzystnego wpływu leczenia. W związku z tym w pierwszej ocenie CHMP wyraził opinię, że korzyści ze stosowania leku Heparesc nie przewyższają ryzyka, i zalecił odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Podczas ponownej oceny CAT i CHMP rozpatrzyły po raz kolejny dane przedstawione przez firmę oraz zasięgnęły opinii ekspertów w dziedzinie leczenia zaburzeń cyklu mocznikowego. Oba Komitety potwierdziły swoją wcześniejszą opinię, zgodnie z którą nie wykazano w dostateczny sposób skuteczności produktu Heparesc w leczeniu tych zaburzeń. Pomimo przyznania przez CHMP, że opracowanie tego leku stanowi duże wyzwanie, między innymi z uwagi na trudności z naborem pacjentów do badań wynikające z rzadkiego występowania choroby, Komitet uznał, że korzyści ze stosowania produktu Heparesc nie przeważają ryzyka, i utrzymał wcześniej wydane zalecenie odmowy dopuszczenia do obrotu.

### **Jakie są skutki tej odmowy dla pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych lub programach „leczenia ostatniej szansy”?**

Firma poinformowała CHMP, że decyzja odmowna nie ma żadnego wpływu na pacjentów już włączonych do badań klinicznych lub uczestniczących w „leczenia ostatniej szansy”.