

23 de outubro de 2015  
EMA/684158/2015  
EMEA/H/C/003750

## **Perguntas e respostas**

---

# **Recusa da Autorização de Introdução no Mercado do Heparesc (células hepáticas humanas heterólogas)**

## **Resultado do reexame**

Em 25 de junho de 2015, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) adotou um parecer negativo e recomendou a recusa da Autorização de Introdução no Mercado para o medicamento Heparesc, destinado ao tratamento de doenças do ciclo da ureia. A empresa que apresentou o pedido de Autorização de Introdução no Mercado é a Cytonet GmbH & Ci KG.

O requerente havia solicitado um reexame do parecer. Após avaliar os fundamentos do pedido, o CHMP reexaminou o parecer inicial e, em 22 de outubro de 2015, confirmou a recusa da Autorização de Introdução no Mercado.

### **O que é o Heparesc?**

O Heparesc é um medicamento que contém células vivas do fígado de um dador saudável que foram manipuladas e depois congeladas para armazenamento a longo prazo. O medicamento destinava-se a ser administrado por injeção lenta através de um tubo inserido cirurgicamente na veia porta (uma veia que dá acesso direto ao fígado do doente).

O Heparesc foi desenvolvido como um tipo de medicamento de terapia avançada denominado medicamento de terapia com células somáticas. Trata-se de um tipo de medicamento que contém células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação de forma a poderem ser usados para tratamento, diagnóstico ou prevenção de uma doença.

### **Qual a utilização prevista para o Heparesc?**

O Heparesc estava previsto para o tratamento de crianças, desde o nascimento até aos três anos de idade, com doenças específicas do ciclo da ureia. Estas são doenças congénitas raras em que o fígado não produz enzimas específicas envolvidas na remoção do azoto do organismo através de uma substância chamada ureia. Como resultado, os resíduos tóxicos acumulam-se no sangue sob a forma de amónia, que pode levar a lesões cerebrais, convulsões (ataques), coma e morte.

As doenças específicas do ciclo da ureia para as quais o Heparesc estava previsto são as seguintes: deficiência de carbamoil fosfato sintase 1, deficiência de ornitina transcarbamilase, deficiência de arginino-succinato sintetase (citrulinemia tipo 1), deficiência de arginino-succinato ligase (acidúria arginino-succínica) e deficiência de arginase (hiperargininemia). O Heparesc destinava-se a ajudar no tratamento temporário destas doenças em crianças, até estas crescerem o suficiente para receberem um transplante de fígado.

O Heparesc foi designado medicamento órfão (medicamento utilizado em doenças raras) em 14 de setembro de 2007 para a deficiência de ornitina transcarbamilase e em 17 de dezembro de 2010 para as restantes doenças acima mencionadas. O resumo do parecer emitido pelo Comité dos Medicamentos Órfãos para o Heparesc pode ser consultado no sítio Internet da Agência: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation).

### **Como deveria funcionar o Heparesc?**

O Heparesc é constituído por células hepáticas de um dador de órgãos que consegue produzir a enzima que está em falta nos doentes com doenças do ciclo da ureia. Quando o medicamento é injetado na veia porta que vai até ao fígado, prevê-se que algumas das células hepáticas que contém se alojem no fígado do recetor e iniciem a produção da enzima hepática em falta, ajudando assim a reduzir os sintomas da doença.

### **Que documentação foi apresentada pela empresa a acompanhar o pedido?**

Os efeitos do Heparesc foram testados em modelos experimentais antes de serem estudados em seres humanos.

A empresa apresentou os resultados de dois estudos principais envolvendo um total de 20 crianças com doenças do ciclo da ureia, nas quais os efeitos do Heparesc foram comparados com os resultados históricos em crianças que não haviam recebido o tratamento com Heparesc. Os principais parâmetros de eficácia foram a alteração dos níveis de produção de ureia  $^{13}\text{C}$  (um teste destinado a mostrar a capacidade de produção de ureia) após o tratamento, em comparação com os níveis anteriores, e o número, extensão e gravidade de quaisquer episódios de amónia elevada no sangue durante os estudos.

### **Quais foram as principais preocupações do CHMP que levaram à recusa?**

Sendo um medicamento de terapia avançada, o Heparesc foi avaliado pelo Comité das Terapias Avançadas (CAT). Tendo em conta as avaliações realizadas pelo CAT, o CHMP concluiu que o Heparesc não poderia ser aprovado para o tratamento de crianças com doenças do ciclo da ureia.

O CHMP manifestou-se preocupado com a conceção e a realização dos estudos, que levantaram dúvidas quanto aos respetivos resultados e sobre se estes poderiam ter ocorrido por casualidade. Além disso, o CHMP tinha reservas quanto à relevância clínica dos resultados dos testes que mediram a capacidade de produção de ureia.

Assim sendo, o Comité considerou que os benefícios do tratamento não haviam sido suficientemente demonstrados. Por conseguinte, na altura da avaliação inicial, o CHMP considerou que os benefícios do Heparesc não eram superiores aos seus riscos e recomendou a recusa da Autorização de Introdução no Mercado.

Durante o reexame, o CAT e o CHMP analisaram novamente os dados fornecidos pela empresa e consultaram também especialistas no tratamento de doenças do ciclo da ureia. Ambos os Comités

confirmaram o seu parecer de que a eficácia do Heparesc no tratamento destas doenças não havia sido suficientemente demonstrada. Apesar de ter em consideração os desafios de desenvolvimento do medicamento, incluindo a dificuldade de recrutar doentes devido à raridade da doença, o CHMP concluiu que os benefícios do Heparesc não eram superiores aos seus riscos e manteve a recomendação anterior de recusa da Autorização de Introdução no Mercado do medicamento.

**Quais as consequências desta recusa para os doentes incluídos em ensaios clínicos ou programas de uso compassivo?**

A empresa informou o CHMP de que a recusa não tem consequências para os doentes incluídos em ensaios clínicos ou programas de uso compassivo.