



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Întrebări și răspunsuri

Refuzul autorizației de introducere pe piață pentru Heparesc (celule hepatice heterologe umane)

Rezultatul reexaminării

La 25 iunie 2015, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a adoptat un aviz negativ, recomandând refuzul autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul Heparesc, destinat pentru tratamentul tulburărilor ciclului ureei. Compania care a solicitat autorizația este Cytonet GmbH & Co KG.

Solicitantul a cerut reexaminarea avizului. După analizarea motivelor acestei cereri, CHMP a reexaminat avizul inițial și a confirmat refuzul autorizației de introducere pe piață la 22 octombrie 2015.

Ce este Heparesc?

Heparesc este un medicament care conține celule vii provenite din ficatul unui donator sănătos, care au fost manipulate și congelate în vederea păstrării pe termen lung. Medicamentul urma să fie administrat prin injecție lentă prin intermediul unui tub introdus printr-o procedură chirurgicală în vena portă (o venă care duce direct la ficatul pacientului).

Heparesc a fost dezvoltat ca un tip de medicament pentru terapie avansată numit „produs pentru terapie celulară somatică”. Acesta este un tip de medicament care conține celule sau țesuturi manipulate astfel încât să poată fi folosite pentru vindecarea, diagnosticarea sau prevenirea unei boli.

Pentru ce ar fi trebuit să se utilizeze Heparesc?

Heparesc ar fi trebuit să se utilizeze pentru tratamentul copiilor cu vârsta sub 3 ani care prezintă tulburări specifice ale ciclului ureei. Acestea sunt afecțiuni ereditare rare în care ficatul nu produce anumite enzime implicate în eliminarea azotului din organism prin intermediul unei substanțe numite uree. Drept rezultat, produsele reziduale toxice se acumulează în sânge sub formă de amoniac, ceea ce poate duce la leziuni cerebrale, convulsii (spasme), comă și moarte.



Denumirile tulburărilor specifice ale ciclului ureei pentru care ar fi trebuit să se utilizeze Heparesc sunt: deficit de carbamil-fosfat-sintetază 1, deficit de ornitin-transcarbamilază, deficit de argininosuccinat-sintetază (citrulinemie de tip 1), deficit de argininosuccinat-liază (acidurie argininosuccinică) și deficit de arginază (hiperargininemie). Heparesc ar fi trebuit să ajute la gestionarea temporară a acestor afecțiuni la copii până când aceștia deveneau suficient de mari pentru a li se face un transplant de ficat în vederea vindecării.

Heparesc a fost desemnat „medicament orfan” (medicament folosit în boli rare) la 14 septembrie 2007 pentru deficitul de ornitin-transcarbamilază și la 17 decembrie 2010 pentru celelalte afecțiuni menționate mai sus. Rezumatele avizului Comitetului pentru medicamente orfane pentru Heparesc sunt disponibile pe site-ul agenției: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Cum ar trebui să acționeze Heparesc?

Heparesc este alcătuit din celule hepatice, provenite de la un donator de organe, care pot să producă enzima care nu se găsește în organismul pacienților cu tulburări ale ciclului ureei. Atunci când medicamentul este injectat în vena portă care duce la ficat, se preconizează că unele dintre celulele conținute se vor fixa pe ficatul primitivului și vor începe să producă enzima hepatică lipsă, ajutând astfel la reducerea simptomelor bolii.

Ce documentație a prezentat compania în sprijinul cererii sale?

Efectele Heparesc au fost testate mai întâi pe modele experimentale, înainte de a fi studiate pe pacienți umani.

Compania a prezentat rezultatele a două studii principale care au cuprins în total 20 de copii cu tulburări ale ciclului ureei, în care efectele Heparesc au fost comparate cu rezultatele istorice provenite de la copii cărora nu li se administrase tratament cu Heparesc. Principalii indicatori ai eficacității au fost nivelurile producției de uree marcată cu ¹³C (un test care are ca scop indicarea capacității de a produce uree) după tratament față de situația anterioară, precum și numărul, durata și severitatea eventualelor episoade de creștere a nivelului de amoniac din sânge pe parcursul studiilor.

Care au fost principalele motive de îngrijorare ale CHMP care au condus la refuz?

Deoarece este un medicament pentru terapie avansată, Heparesc a fost evaluat de Comitetul pentru terapii avansate (CAT). Luând în considerare evaluările realizate de CAT, CHMP a concluzionat că Heparesc nu poate fi aprobat pentru tratamentul copiilor cu tulburări ale ciclului ureei.

CHMP a avut motive de îngrijorare cu privire la structura și modul de realizare a studiilor, ceea ce a aruncat o umbră de îndoială asupra rezultatelor acestora și a ridicat întrebarea dacă nu cumva acestea s-au datorat hazardului. În plus, CHMP a avut motive de îngrijorare cu privire la relevanța clinică a rezultatelor testelor care au măsurat capacitatea de a produce uree.

Astfel, comitetul a considerat că beneficiile tratamentului nu au fost demonstrate suficient. Prin urmare, la momentul evaluării inițiale, CHMP a considerat că beneficiile Heparesc nu sunt mai mari decât riscurile asociate și a recomandat refuzul autorizației de introducere pe piață pentru acest medicament.

În cursul reexaminării, CAT și CHMP au studiat din nou datele primite de la companie și, de asemenea, au consultat experți în tratamentul tulburărilor ciclului ureei. Ambele comitete au confirmat avizul

conform căruia eficacitatea Heparesc în tratamentul acestor tulburări nu a fost demonstrată suficient. Deși a ținut cont de greutatea legate de dezvoltarea medicamentului, inclusiv de dificultatea înrolării pacienților ca urmare a rarității bolii, CHMP a concluzionat în final că beneficiile Heparesc nu sunt mai mari decât riscurile asociate și a menținut recomandarea anterioară de refuzare a autorizației de introducere pe piață pentru medicament.

Care sunt consecințele acestui refuz pentru pacienții implicați în studii clinice sau în programe de uz compasional?

Compania a informat CHMP că refuzul nu are consecințe pentru pacienții implicați în studii clinice sau în programe de uz compasional.