



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23. októbra 2015
EMA/684158/2015
EMA/H/C/003750

Otázky a odpovede

Zamietnutie povolenia na uvedenie na trh pre liek Heparesc (ľudské heterológne pečeňové bunky)

Výsledok opätovného preskúmania

Dňa 25. júna 2015 prijal Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) negatívne stanovisko, ktorom sa odporúča zamietnuť povolenie na uvedenie na trh pre liek Heparesc, ktorý sa mal používať na liečbu porúch močovinového cyklu. Spoločnosť, ktorá požiadala o povolenie, je Cytonet GmbH & Co KG.

Žiadateľ požiadal o opätovné preskúmanie stanoviska. Po zvážení zdôvodnenia tejto žiadosti výbor CHMP opätovne preskúmal pôvodné stanovisko a 22. októbra 2015 potvrdil zamietnutie povolenia na uvedenie na trh.

Čo je liek Heparesc?

Heparesc je liek, ktorý obsahuje živé bunky z pečene zdravého darcu, ktoré boli zmenené a zmrazené na dlhodobé uskladnenie. Liek sa mal podávať formou pomalej injekcie cez hadičku zavedenú chirurgickým postupom do portálnej žily (žily vedúcej priamo do pečene pacienta).

Liek Heparesc bol vyvinutý ako druh lieku na inovatívnu liečbu, ktorý sa nazýva liek somatickej bunkovej terapie. Ide o druh lieku obsahujúceho bunky alebo tkanivá, ktoré boli zmenené tak, aby sa mohli použiť na liečbu, diagnostiku alebo prevenciu choroby.

Aké bolo predpokladané použitie lieku Heparesc?

Liek Heparesc sa mal používať na liečbu detí od narodenia do veku troch rokov so špecifickými poruchami močovinového cyklu. Ide o zriedkavé vrodené ochorenia, pri ktorých pečeň nevytvára určité enzýmy podieľajúce sa na odstraňovaní dusíka z tela prostredníctvom látky, ktorá sa nazýva močovina. Výsledkom je hromadenie toxických odpadových produktov v krvi vo forme amoniaku, čo môže viesť k poškodeniu mozgu, kŕčom (záchvatom), kóme a smrti.

Špecifické poruchy močovinového cyklu, na ktoré sa mal liek Heparesc používať, sa nazývajú deficit karbamoylfosfátsyntetázy 1, deficit ornitíntranskarbamylázy, deficit arginínosukcinátsyntetázy (citrulinémia typu 1), deficit arginínosukcinátlyázy (arginínosukcinátová acidúria) a deficit arginázy



(hyperargininémia). Liek Heparesc sa mal používať na dočasnú liečbu týchto ochorení u detí, kým nebudú dostatočne zrelé na transplantáciu pečene, ktorá ich vylieči.

Liek Heparesc bol 14. septembra 2007 označený ako liek na ojedinelé ochorenia (liek, ktorý sa používa pri zriedkavých chorobách) na deficit ornitíntranskarbamylázy, a 17. decembra 2010 na ďalšie ochorenia uvedené vyššie. Súhrn stanoviska Výboru pre lieky na ojedinelé ochorenia k lieku Heparesc sa nachádza na webovej stránke agentúry: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Akým spôsobom by mal liek Heparesc účinkovať?

Liek Heparesc je vyrobený z pečňových buniek od darcu orgánu, ktorý je schopný vytvárať enzým chýbajúci u pacientov s poruchami močovinového cyklu. Ak sa liek podáva formou injekcie do portálnej žily vedúcej do pečene, predpokladá sa, že niektoré pečňové bunky, ktoré obsahuje, sa usídli v pečeni príjemcu a začnú vytvárať chýbajúci pečňový enzým, čo pomôže zmierniť symptómy ochorenia.

Akou dokumentáciou podložila spoločnosť svoju žiadosť?

Účinok lieku Heparesc sa najskôr skúmal na pokusných modeloch, a potom na ľuďoch.

Spoločnosť predložila výsledky z dvoch hlavných štúdií, ktorých sa zúčastnilo celkovo 20 detí s poruchami močovinového cyklu, v ktorých sa účinok lieku Heparesc porovnával s výsledkami u detí z minulosti, ktoré neboli liečené liekom Heparesc. Hlavným meradlom účinnosti bola zmena v úrovni vytvárania močoviny označenej uhlíkom ¹³C (test na preukázanie schopnosti vytvárať močovinu) po liečbe v porovnaní s minulosťou, a počet, dĺžka a závažnosť všetkých epizód vysokej hladiny amoniaku v krvi počas štúdií.

Aké hlavné výhrady viedli výbor CHMP k odporúčaniam zamietnuť povolenie na uvedenie na trh?

Keďže Heparesc je liek na inovatívnu liečbu, posudzoval ho Výbor pre inovatívnu liečbu (CAT). Výbor CHMP vzal na vedomie posúdenia, ktoré vykonal výbor CAT, pričom dospel k záveru, že liek Heparesc nemôže byť povolený na liečbu detí s poruchami močovinového cyklu.

Výbor CHMP mal výhrady v súvislosti s rozvrhom a vedením štúdií, čo spochybnilo výsledky týchto štúdií a vznikla otázka, či neboli náhodné. Výbor CHMP mal okrem toho výhrady v súvislosti s klinickým významom výsledkov testov, ktoré zisťovali schopnosť vytvárať močovinu.

Výbor preto usúdil, že prínosy liečby neboli dostatočne preukázané. Výbor CHMP teda v čase pôvodného hodnotenia zaujal stanovisko, že prínosy lieku Heparesc neprevyšujú riziká spojené s jeho používaním, a odporučil zamietnuť povolenie na jeho uvedenie na trh.

Výbor CAT a výbor CHMP počas opätovného preskúmania znova preskúmali údaje od spoločnosti a konzultovali tiež s odborníkmi na liečbu porúch močovinového cyklu. Obidva výbory potvrdili svoje stanovisko, že účinnosť lieku Heparesc pri liečbe týchto porúch nebola dostatočne preukázaná. Hoci výbor CHMP vzal do úvahy problémy súvisiace s vývojom lieku vrátane ťažkostí s náborom pacientov vzhľadom na zriedkavosť ochorenia, dospel k záveru, že prínosy lieku Heparesc neprevyšujú riziká spojené s jeho používaním a trvá na predchádzajúcom odporúčaní, aby bolo zamietnuté povolenie na uvedenie tohto lieku na trh.

Aké sú dôsledky zamietnutia pre pacientov, ktorí sa zúčastňujú na klinických skúšaniach lieku alebo na programoch na použitie lieku v naliehavých prípadoch?

Spoločnosť informovala výbor CHMP, že zamietnutie nemá žiadne dôsledky pre pacientov, ktorí sa zúčastňujú klinických skúšok alebo programov na použitie lieku v naliehavých prípadoch.