

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

Vprašanja in odgovori

Zavrnitev vloge za dovoljenje za promet z zdravilom Heparesc (humane heterologne jetrne celice)

Izid ponovne proučitve

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je v svojem negativnem mnenju z dne 25. junija 2015 priporočil zavrnitev vloge za dovoljenje za promet z zdravilom Heparesc, namenjenim zdravljenju motenj cikla sečnine. Vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom je predložila družba Cytonet GmbH & Co KG.

Predlagatelj je zahteval ponoven pregled mnenja. Po proučitvi razlogov za to zahtevo je odbor CHMP ponovno pregledal prvotno mnenje in dne 22. oktobra 2015 potrdil zavrnitev vloge za dovoljenje za promet.

Kaj je zdravilo Heparesc?

Heparesc je zdravilo, ki vsebuje žive celice iz jeter zdravega darovalca, ki so bile najprej spremenjene in nato zamrznjene za dolgotrajno shranjevanje. Zdravilo naj bi se dajalo s počasnim injiciranjem skozi cevko, vstavljeno s kirurškim posegom, v portalno veno (veno, ki vodi neposredno v bolnikova jetra).

Zdravilo Heparesc so razvili kot vrsto zdravila za napredno zdravljenje, ki se imenuje „zdravilo za somatsko celično zdravljenje“. Gre za skupino zdravil, ki vsebujejo celice ali tkiva, ki so bili spremenjeni tako, da se lahko uporabljajo za zdravljenje, diagnosticiranje ali preprečevanje bolezni.

Za kaj naj bi se zdravilo Heparesc uporabljalo?

Zdravilo Heparesc naj bi se uporabljalo za zdravljenje otrok od rojstva do starosti treh let s posebnimi motnjami cikla sečnine. To so redka prirojena bolezenska stanja, pri katerih jetra ne proizvajajo določenih encimov, vključenih v odstranjevanje dušika iz telesa prek snovi, imenovane sečnina. Posledično se v krvi kopičijo strupeni odpadni produkti v obliki amonijaka, kar lahko privede do možganskih poškodb, konvulzij (napadov), kome in smrti.

Specifične motnje cikla sečnine, za katere naj bi se uporabljalo zdravilo Heparesc, se imenujejo pomanjkanje karbamoilfosfat-sintetaze 1, pomanjkanje ornitin-transkarbamilaze, pomanjkanje

argininosukcinat-sintetaze (citrulinemija tipa 1), pomanjkanje argininosukcinat-liaze (argininosukcinična acidurija) in pomanjkanje arginaze (hiperargininemija). Zdravilo Heparesc naj bil pomagal pri začasnem obvladovanju teh stanj pri otrocih, dokler ti niso dovolj stari, da jim lahko presadijo jetra in jih tako ozdravijo.

Zdravilo Heparesc je bilo dne 14. septembra 2007 določeno kot „zdravilo sirota“ (zdravilo za zdravljenje redkih bolezni) za pomanjkanje ornitin-transkarbamilaze in 17. decembra 2010 za druga zgoraj navedena stanja. Povzetki mnenja Odbora za zdravila sirote o zdravilu Heparesc so na voljo na spletni strani agencije: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Kako naj bi zdravilo Heparesc delovalo?

Zdravilo Heparesc je narejeno iz jetrnih celic organa darovalca, ki lahko pri bolnikih z motnjami cikla sečnine proizvajajo manjkajoči encim. Ko se zdravilo injicira v portalno veno, ki vodi do jeter, naj bi se nekatere jetrne celice, ki jih vsebuje, ustalile v prejemnikovih jetrih in začele proizvajati manjkajoči jetrni encim, s čimer bi pripomogle k zmanjšanju simptomov bolezni.

Katero dokumentacijo je družba predložila v podporo svoji vlogi?

Učinki zdravila Heparesc so bili najprej preskušeni na poskusnih modelih, nato pa so jih raziskali pri ljudeh.

Družba je predstavila rezultate dveh glavnih študij, ki so skupaj zajele 20 otrok z motnjami cikla sečnine, pri kateri so učinke zdravila Heparesc primerjali s starimi rezultati pri otrocih, ki niso prejeli zdravljenja z zdravilom Heparesc. Glavni merili učinkovitosti sta bili sprememba količine nastale sečnine, označene s ^{13}C (test, ki naj bi pokazal zmožnost tvorjenja sečnine), po zdravljenju v primerjavi s količino pred zdravljenjem ter število, dolžina in resnost epizod visokega amonijaka v krvi v času študije.

Kateri so bili glavni zadržki, zaradi katerih je CHMP predlagal zavrnitev dovoljenja za promet?

Zdravilo Heparesc je zdravilo za napredno zdravljenje, zato ga je ocenjeval Odbor za napredno zdravljenje (CAT). Z upoštevanjem ocen, ki jih je opravil odbor CAT, je odbor CHMP zaključil, da zdravila Heparesc ni mogoče odobriti za zdravljenje otrok z motnjami cikla sečnine.

Odbor CHMP je imel pomisleke o zasnovi in izvedbi študij, ki sta vzbudili dvom o njihovih rezultatih in o tem, ali niso morda naključni. Poleg tega je imel odbor CHMP pomisleke o kliničnem pomenu rezultatov testov, ki so merili zmožnost tvorbe sečnine.

Odbor je zato presodil, da koristi zdravljenja niso bile dokazane v zadostni meri. Posledično je CHMP v času začetnega vrednotenja menil, da koristi zdravila Heparesc ne odtehtajo z njim povezanih tveganj in priporočil, da se dovoljenje za promet z njim zavrne.

Med ponovno presojo sta odbora CAT in CHMP ponovno pregledala podatke, ki jih je posredovala družba, ter se posvetovala tudi s strokovnjaki za zdravljenje motenj cikla sečnine. Oba odbora sta potrdila mnenje, da učinkovitost zdravila Heparesc pri zdravljenju teh motenj ni bila dokazana v zadostni meri. Kljub temu da je upošteval izzive pri razvoju zdravila, vključno s težavami pri vključevanju bolnikov zaradi redkosti bolezni, je odbor CHMP zato zaključil, da koristi zdravila Heparesc ne odtehtajo njegovih tveganj, in je obdržal prehodno priporočilo, da se dovoljenje za promet z zdravilom zavrne.

Kakšne so posledice zavrnitve za bolnike, ki sodelujejo v kliničnih preskušanjih ali programih sočutne uporabe?

Družba je obvestila CHMP, da zavrnitev nima posledic za bolnike, ki so vključeni v klinična preizkušanja ali programe sočutne uporabe.