

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

Frågor och svar

Avslag på ansökan om godkännande för försäljning av Heparesc (humana heterologa leverceller)

Resultat av förnyad prövning

Den 25 juni 2015 antog kommittén för humanläkemedel, CHMP, ett negativt ställningstagande med rekommendationen att avslå ansökan om godkännande för försäljning av läkemedlet Heparesc, avsett för behandling av rubbningar i ureaomsättningen. Företaget som ansökte om godkännande är Cytonet GmbH & Ci KG.

Den sökande hade begärt förnyad prövning av ställningstagandet. Efter att ha beaktat grunderna för begäran omprövade CHMP det ursprungliga ställningstagandet och den 22 oktober 2015 bekräftade CHMP avslaget om godkännande för försäljning.

Vad är Heparesc?

Heparesc är ett läkemedel som innehåller levande leverceller från en frisk donator. Cellerna har manipulerats och sedan frysts ned för långvarig förvaring. Läkemedlet var tänkt att administreras via långsam injektion genom ett rör som opererats in i portådern (en ven som leder direkt till patientens lever).

Heparesc utvecklades som en typ av läkemedel för avancerad terapi, ett så kallat läkemedel för somatisk cellterapi. Det är en typ av läkemedel som innehåller celler eller vävnader som manipulerats så att de kan användas för att bota, diagnostisera eller förebygga sjukdom.

Vad var Heparesc tänkt att användas för?

Heparesc var tänkt att användas vid behandling av barn, från födseln och upp till 3 års ålder, med specifika rubbningar i ureaomsättningen. Rubbningarna är sällsynta medfödda sjukdomar som gör att levern inte producerar vissa enzym som är involverade i bortförseln av kväve från kroppen via en substans som kallas urea. Till följd av detta ansamlas giftiga restprodukter i blodet i form av ammoniak, vilket kan leda till hjärnskada, konvulsioner (krampanfall), koma och dödsfall.

De specifika rubbningar i ureaomsättningen som Heparesc var avsedd att användas vid kallas karbamylfosfatsyntetas 1-brist, ornitintranskarbamylasbrist, argininsuccinatsyntetasbrist (citrullinemi typ 1), argininsuccinatlyasbrist (argininbärnstensaciduri) och arginasbrist (hyperargininemi). Heparesc var avsett att hjälpa till att tillfälligt hantera dessa sjukdomar hos barn tills de är tillräckligt stora för att botas med en levertransplantation.

Heparesc klassificerades som sär läkemedel (ett läkemedel som används vid sällsynta sjukdomar) för ornitintranskarbamylasbrist den 14 september 2007, och för de övriga sjukdomarna som nämns ovan den 17 december 2010. Sammanfattningarna av ställningstagandet om Heparesc från kommittén för sär läkemedel finns på EMA:s webbplats: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation.

Hur var det tänkt att Heparesc ska verka?

Heparesc är tillverkat av leverceller från en organdonator som kan producera det enzym som saknas hos patienter med rubbningar i ureaomsättningen. När läkemedlet injiceras i portådern som leder till levern förväntas några av levercellerna i det att stanna kvar i mottagarens lever och börja producera det leverenzym som saknas. På så sätt skulle sjukdomssymtomen lindras.

Vad har företaget lämnat in som stöd för sin ansökan?

Effekterna av Heparesc testades i olika experimentmodeller innan de studerades på människor.

Företaget presenterade resultaten av två huvudstudier som omfattade sammanlagt 20 barn med rubbningar i ureaomsättningen. Effekterna av Heparesc jämfördes med tidigare resultat hos barn som inte hade behandlats med Heparesc. De viktigaste måtten på effekt var ändringen i nivåerna av ¹³C-märkt ureaproduktion (ett test avsett att visa förmågan att producera urea) efter behandling jämfört med tidigare, samt antal, längd och allvarlighetsgrad för alla episoder med hög ammoniak i blodet under studierna.

Vilka var CHMP:s främsta betänkligheter som ledde till avslaget?

Eftersom Heparesc är ett läkemedel för avancerad terapi bedömdes det av kommittén för avancerade terapier (CAT). Med beaktande av de bedömningar som utförts av CAT drog CHMP slutsatsen att Heparesc inte kunde godkännas vid behandling av barn med rubbningar i ureaomsättningen.

CHMP fann utformningen och genomförandet av studierna problematiska, vilket gjorde resultaten tveksamma och möjligtvis slumpmässiga. CHMP betvivlade dessutom den kliniska relevansen hos resultaten av de test som mätte förmågan att producera urea.

Kommittén ansåg därmed att nyttan med behandlingen inte hade bevisats i tillräcklig grad. Därför ansåg CHMP vid tiden för den ursprungliga prövningen att nyttan med Heparesc inte var större än riskerna och rekommenderade att ansökan om godkännande för försäljning skulle avslås.

Under den förnyade prövningen granskade CAT och CHMP uppgifterna från företaget på nytt och rådfrågade även experter på området behandling av rubbningar i ureaomsättningen. Båda kommittéerna bekräftade ställningstagandet att effekten av Heparesc vid behandling av dessa sjukdomar hade inte bevisats i tillräcklig grad. CHMP tog hänsyn till utmaningarna med att utveckla läkemedlet, inklusive svårigheten att få med patienter eftersom sjukdomen är så sällsynt, men drog ändå slutsatsen att nyttan med Heparesc inte var större än riskerna och stod fast vid sin tidigare rekommendation att ansökan om godkännande för försäljning av läkemedlet skulle avslås.

Vilka följder får avslaget för patienter i kliniska prövningar eller i program för användning av humanitära skäl ("compassionate use")?

Företaget har informerat CHMP om att beslutet inte får några följder för patienter i kliniska prövningar eller program för användning av humanitära skäl.