

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

## **Preguntas y respuestas**

---

# **Denegación de la autorización de comercialización para Heparesc (células hepáticas heterólogas humanas)**

## **Resultado de la revisión**

El 25 de junio de 2015, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) emitió un dictamen negativo en el que recomendaba que se denegara la autorización de comercialización del medicamento Heparesc para el tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. La empresa que había solicitado la autorización era Cytonet GmbH & Ci KG.

El solicitante había pedido la revisión del dictamen. Tras considerar el fundamento de esta solicitud, el CHMP revisó el dictamen inicial y confirmó la denegación de la autorización de comercialización el 22 de octubre de 2015.

### **¿Qué es Heparesc?**

Heparesc es un medicamento que contiene células vivas del hígado de un donante sano, que se han manipulado y después congelado para su almacenamiento a largo plazo. El medicamento debía administrarse mediante la inyección lenta, a través de un tubo insertado con un procedimiento quirúrgico, en la vena porta (una vena que conduce directamente al hígado del paciente).

Heparesc se desarrolló como un tipo de medicamento de terapia avanzada denominado «medicamento de terapia celular somática». Es un tipo de medicamento que contiene células o tejidos que han sido manipulados de manera que pueden utilizarse para curar, diagnosticar o prevenir una enfermedad.

### **¿A qué uso estaba destinado Heparesc?**

Heparesc estaba destinado al tratamiento de niños, desde el nacimiento hasta los 3 años de edad, con trastornos específicos del ciclo de la urea. Estos trastornos son enfermedades congénitas raras en las que el hígado no produce unas enzimas concretas que participan en la eliminación de nitrógeno del organismo a través de una sustancia que se denomina urea. Como consecuencia, los productos tóxicos de desecho se acumulan en la sangre en forma de amoniaco, lo que puede provocar lesiones cerebrales, convulsiones (accesos), coma y la muerte.



Los defectos específicos en el ciclo de la urea para los que estaba destinado Heparesc se denominan deficiencia de carbamoilfosfato sintetasa 1, deficiencia de ornitina transcarbamiloasa, deficiencia de argininosuccinato sintetasa (citrulinemia tipo 1), deficiencia de arginosuccinato liasa (aciduria arginosuccínica) y deficiencia de arginasa (hiperargininemia). Se pretendía que Heparesc ayudase al tratamiento temporal de estas patologías en niños hasta que fuesen suficientemente mayores para recibir un trasplante de hígado que les curase.

Heparesc fue designado «medicamento huérfano» (un medicamento que se utiliza en enfermedades raras) el 14 de septiembre de 2007 para la deficiencia de ornitina transcarbamiloasa y el 17 de diciembre de 2010 para las demás patologías que se mencionan arriba. El resumen del dictamen del Comité de Medicamentos Huérfanos sobre Heparesc puede consultarse en el sitio web de la Agencia: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation)

### **¿Cómo estaba previsto que actuase Heparesc?**

Heparesc está hecho de hepatocitos de un órgano donante que puede producir la enzima que falta a los pacientes con trastornos del ciclo de la urea. Cuando el medicamento se inyecta en la vena porta que conduce al hígado, se prevé que algunos de los hepatocitos que contiene se establezcan en el hígado del receptor y comiencen a producir la enzima hepática que falta, ayudando así a reducir los síntomas de la enfermedad.

### **¿Qué documentación presentó la empresa en apoyo de su solicitud?**

Los efectos de Heparesc se probaron en primer lugar en modelos experimentales antes de estudiarse en seres humanos.

La compañía presentó los resultados de dos estudios principales en los que participaron un total de 20 niños con trastornos del ciclo de la urea y en los que se compararon los efectos de Heparesc con los resultados históricos en niños que no habían recibido tratamiento con Heparesc. Los principales criterios de valoración de eficacia fueron el cambio en los niveles de producción de urea marcada con <sup>13</sup>C (una prueba cuyo fin es demostrar la capacidad de producir urea) después del tratamiento en comparación con antes del tratamiento y el número, la duración y la gravedad de cualquier episodio de hiperamonemia durante los estudios.

### **¿Cuáles fueron los principales problemas que llevaron al CHMP a recomendar que se denegara la autorización de comercialización?**

Por tratarse de un medicamento de terapia avanzada, Heparesc fue evaluado por el Comité de Terapias Avanzadas (CAT). Teniendo en cuenta las evaluaciones realizadas por el CAT, el CHMP concluyó que Heparesc no se podía aprobar para el tratamiento de niños con trastornos del ciclo de la urea.

El CHMP mostró su preocupación por el diseño y la realización de los estudios, que siembran dudas sobre los resultados y sobre si estos podían haberse producido de manera fortuita. Además, el CHMP albergaba reservas relacionadas con la relevancia clínica de los resultados de las pruebas que midieron la capacidad de producir urea.

El Comité consideró por lo tanto que los beneficios del tratamiento no estaban suficientemente demostrados. Por consiguiente, en el momento de la evaluación inicial, el CHMP opinó que los beneficios de Heparesc no superaban a los riesgos y recomendó la denegación de la autorización de comercialización.

Durante la revisión, el CAT y el CHMP volvieron a considerar los datos de la compañía y además consultaron a expertos en el tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. Ambos comités confirmaron su opinión de que la eficacia de Heparesc en el tratamiento de estos defectos no se había demostrado suficientemente. Aunque se tuvo en cuenta el desafío que supone desarrollar el medicamento, incluida la dificultad de la participación de pacientes al tratarse de una enfermedad rara, el CHMP concluyó que los beneficios de Heparesc no superaban a los riesgos y mantuvo la recomendación anterior de que se denegase la autorización de comercialización.

### **¿Qué consecuencias tiene esta denegación para los pacientes que participan en los ensayos clínicos o programas de uso compasivo?**

La empresa informó al CHMP de que la denegación no tenía consecuencias para los pacientes que participan en ensayos clínicos o programas de uso compasivo.