

Las terapias avanzadas y el cambio de paradigma en el sector farmacéutico

Citaba Voltaire a mediados del siglo XVIII Voltaire “La medicina es un arte que consiste en administrar venenos desconocidos a organismos más desconocidos aún”. Desde entonces y, hasta ahora, la definición de medicamento ha ido cambiando a lo largo de la historia, acompañándose siempre de los nuevos avances científico-tecnológicos que tanto la academia como la industria han ido proporcionando. Actualmente, se entiende como medicamento de uso humano a “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse o administrarse a éstos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico”, lo que da pie a la aparición de los medicamentos de Terapias Avanzadas (ATMPs, de sus siglas en inglés), los cuales según el Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y la Directiva 2001/83/EC se clasifican en tres grandes campos de desarrollo: la terapia génica, la terapia celular somática y la ingeniería tisular.



ANDREA ROMERO LÓPEZ,
RESPONSABLE GARANTÍA DE
CALIDAD IMERETI

Tipos de terapias avanzadas (ATMPs)

Los medicamentos de terapia génica se caracterizan por contener genes que conducen al desarrollo de un efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Siendo productos, cuyo mecanismo de acción se basa principalmente en la inserción de genes ‘recombinantes’ en el organismo, a través de diferentes tipos de estrategias *ex vivo*, *in vivo* y/o *in situ*. Diferentes de éstos son los medicamentos de terapia celular somática, que se caracterizan por contener células o tejidos que han sido manipulados para cambiar sus características biológicas o bien para desarrollar una función diferente a la que realizaban en un inicio. La ingeniería de tejidos combina la utilización de células o tejidos que han sido modificados con el objetivo último de reparar, regenerar o reemplazar tejidos humanos. Los productos de terapia celular somática y de ingeniería de tejidos, entre otras, al menos deben de cumplir una de las siguientes condiciones:

El producto obtenido ha sido sometido a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estruc-

La ingeniería de tejidos combina la utilización de células o tejidos que han sido modificados con el objetivo último de reparar, regenerar o reemplazar tejidos humanos

turales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas.

Las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante.

Las ‘manipulaciones sustanciales’ a las que se hace referencia en las definiciones de terapias avanzadas son todas aquellas que no figuran en el anexo I (Corte, trituración, moldeo, centrifugación, imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas, esterilización, irradiación, separación, concentración o purificación celular, filtrado, liofilización, congelación, criopreservación y vitrificación).

Normativa asociada a los ATMPs

En la Unión Europea, los ATMPs siguen un procedimiento de autorización de comercialización centralizado por parte de la Agencia

Europea del Medicamento (EMA) siendo el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) junto con el Comité de Terapias Avanzadas (CAT) los responsables de la elaboración de una opinión de autorización de comercialización que es finalmente evaluada y dictaminada por la Comisión Europea.

No obstante, existen ciertas excepciones dentro de los ATMPs, ya que se trata de terapias que incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico, cuyo principal objetivo es dar solución a algunas enfermedades que hasta el momento no disponen de tratamientos eficaces. La mayoría de estos productos provienen de la investigación básica y clínica desarrollada durante años dentro del sector público de investigación. Tal es así que el 12 de abril del 2019 la AEMPs (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) conjuntamente con la Red de Terapia Celular (TerCel) del Instituto de Salud Carlos III, organizaron una jornada sobre ‘Buenas Prácticas en Terapia Celular’ donde se dejó constancia de que España es líder mundial en ensayos clínicos con medicamentos ATMPs. Por lo que no es de extrañar que estos productos gocen de una cláusula de exención hospitalaria para medicamentos de fabricación no industrial.

A nivel nacional, dicha autorización se regula bajo el Real Decreto 477/2014, donde se establecen las garantías y requisitos que

TABLA 1. LISTADO DE MEDICAMENTOS DE TERAPIAS AVANZADAS APROBADOS POR U.S.FDA Y/O EMA.

TERAPIA GÉNICA				
PRODUCTO	COMPAÑÍA	ÁREA TERAPÉUTICA	ESTADO	APROBACIÓN
Glybera®	uniQure biopharma B.V.	Deficiencia de lipoproteína lipasa hereditaria	Retirado en 2017	EMA (Octubre 2012)
Imlygic®	Amgen Europe B.V.	Melanoma irreseccable metastásico	Aprobado	FDA (Octubre 2015) EMA (Diciembre 2015)
Strimvelis®	GSK	Inmunodeficiencia combinada severa	Aprobado	EMA (Mayo 2016)
Yescarta®	Kite Pharma EU B.V.	Linfoma difuso de células B grandes y linfoma primario mediastinal de células B	Aprobado	FDA (Octubre 2017) EMA (Agosto 2018)
Luxturna®	Spark Therapeutics Inc	Distrofia hereditaria de la retina	Aprobado	FDA (Diciembre 2017) EMA (Noviembre 2018)
Kymriah®	Novartis Europharm Limited	Leucemia linfocítica aguda de células B y linfoma difuso de células B grandes	Aprobado	FDA (Mayo 2018) EMA (Agosto 2018)
Zolgensma®	AveXis, Inc.	Atrofia muscular espinal infantil	Aprobado	FDA (Mayo 2019)
Zynteglo®	Bluebird bio B.V.	Beta-talasemia	Aprobado	EMA (Mayo 2019)
TERAPIA CELULAR SOMÁTICA				
PRODUCTO	COMPAÑÍA	ÁREA TERAPÉUTICA	ESTADO	APROBACIÓN
Chondrocelect®	TiGenix N.V.	Lesiones del cartílago de cóndilo femoral de rodilla	Retirado en 2016	EMA (Octubre 2009)
Provenge®	Dendreon UK Ltd	Cáncer de próstata metastásico	Retirado en 2015	FDA (Abril 2010) EMA (Septiembre 2013)
Zalmoxis®	MolMed SpA	Tratamiento complementario a un TCMH	Retirado en 2019	EMA (Agosto 2016)
Alofisel®	Takeda Pharma A/S	Fístulas perianales complejas (Enfermedad de Crohn)	Aprobado	EMA (Marzo 2018)
Holoclar®	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	Deficiencia de células madres limbares	Aprobado	FDA (Abril 2018) EMA (Febrero 2015)
INGENIERÍA DE TEJIDOS				
PRODUCTO	COMPAÑÍA	ÁREA TERAPÉUTICA	ESTADO	APROBACIÓN
Dermagraft®	Organogenesis inc.	Úlceras de pie diabético	Aprobado	FDA (Septiembre 2001)
MACI®	Vericel Denmark ApS	Lesiones del espesor total del cartílago de la rodilla	Aprobado FDA Retirado UE en 2014	FDA (Mayo 2019) EMA (Junio 2013)
Epicel®	Vericel Corporation	Quemaduras cutáneas (Superficie corporal ≥ 30%)	Aprobado	FDA (Febrero 2016)
Spherox®	CO.DON AG	Lesiones del cartílago articular del cóndilo femoral y la rótula de la rodilla	Aprobado	EMA (Julio 2017)

Fuente: Base de datos EMA y U.S. FDA. "TCMH = Trasplante de células madre hematopoyéticas".

deben cumplir estos productos para que puedan obtener una autorización de uso por parte de AEMPs.

Situación actual de las ATMPs

Los ATMPs son productos que llevan un desarrollo científico y una incorporación dentro de los sistemas de salud muy complejos, por lo que, a día de hoy, en la UE, únicamente han conseguido disponer de una autorización de comercialización 14 ATMPs, de los cuales 7 se corresponden con el campo de la terapia génica, 5 se corresponden con el campo de la terapia celular somática y 2 se corresponden con el campo de la ingeniería tisular. Sorprendente, es ver que, de estos 14 medicamentos, 5 han sido retirados del mercado por motivos económicos y ninguno por fallos de seguridad, eficacia o calidad. Un escenario muy similar con el de Estados Unidos (Tabla 1 en página anterior).

Respecto a los ATMPs de fabricación no industrial, únicamente hay un producto a nivel nacional, el NC-1 fabricado en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid y cuya indicación terapéutica recae en el tratamiento de lesiones medulares incompletas a nivel dorsal o lumbar, el que ha conseguido dicha autorización. Lo que supone un cambio en el paradigma del sector farmacéutico, ya que es la primera vez en la historia en la que un hospital público o privado goza de una autorización de fabricación de medicamentos.

Las NCF en el ámbito de las ATMPs

La complejidad, peculiaridad y dificultad de incorporar estos productos en el sector farmacéutico tradicional, culminó con la elaboración de unas directrices sobre Normas de Correcta Fabricación (NCF) específicas para ATMPs el 22 de noviembre del 2017 por la Comisión Europea y su consecuente trasposición nacional el 22 de mayo del 2018 por parte de la AEMPs.

Es muy importante tener en cuenta que este documento se basa en las NCF generales, y aunque goza de ciertas particularidades, es de obligatorio cumplimiento para todos los ATMPs que hayan obtenido una autorización de comercialización, que sean administrados a los pacientes en virtud de la exención hospitalaria y/o que se encuentren bajo el amparo de un ensayo clínico y por lo tanto sean considerados como medicamentos en investigación.

Uno de los principales hándicaps de este tipo de terapias es su corta vida útil, lo que provoca en muchos casos que estos productos tengan que liberarse antes de que se completen todos los ensayos de control de calidad

De esta manera, todos los ATMPs disponen de un Sistema de Calidad Farmacéutico, diseñado de forma lógica y correctamente implantado, que garantiza la fabricación y liberación de medicamentos uniformes, aun teniendo en cuenta la grandísima variabilidad intrínseca que acompaña a este tipo de medicamentos, por su naturaleza de origen biológica y por formar parte de lo que se conoce como medicina personalizada. De manera que realizar una correcta gestión de riesgos, es de especial importancia en este tipo de productos.

Del mismo modo que en las NCF generales, las responsabilidades de la dirección están muy especificadas, existiendo procedimientos para asegurar la gestión de actividades subcontratadas, mediante el uso de sistemas efectivos de monitorización y control. Además, al tratarse de productos que están en continuo desarrollo científico la implantación de mejoras respecto a la calidad de los mismos está en continuo desarrollo. Existiendo medidas para la evaluación prospectiva de los cambios planteados con una aprobación previa a su implantación, por parte de las autoridades regulatorias en la mayoría de los casos.

La mayoría de estos riesgos se basan en el creciente conocimiento científico y suelen estar relacionados con la naturaleza y características de los materiales de partida, la grandísima variabilidad entre pacientes y/o donantes, la continua utilización de materiales biológicos de origen humano y/o animal y la presencia de complejas técnicas de manipulación de los productos, siendo la mayoría de ellas muy manuales, extendidas en el tiempo y dependientes del operador. Por lo que el enfoque prin-

cipal de este tipo de productos se centra en el riesgo.

Uno de los principales hándicaps de este tipo de terapias es su corta vida útil, lo que provoca en muchos casos que estos productos tengan que liberarse antes de que se completen todos los ensayos de control de calidad, lo que acaba suponiendo serios problemas en la comercialización y distribución de este tipo de productos. Siendo necesaria la elaboración de procedimientos de certificación y liberación de lotes en distintas fases del proceso productivo. Es muy común que, en este tipo de terapias, la escasez de materiales o la corta vida de los mismos, impida la realización de controles de liberación. Por lo que las validaciones de los procesos de fabricación juegan un papel clave en este tipo de productos.

Conclusión

Finalmente, cabe destacar la necesidad de creación de sinergias entre las instituciones públicas centradas en la investigación básica y clínica alrededor de este tipo de terapias, como de las instituciones privadas y en concreto, la industria farmacéutica, para poder articular estas terapias dentro del sistema de salud europeo y nacional. Un ejemplo de esta necesidad es el *"Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud para medicamentos CAR"* impulsado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en colaboración con las comunidades autónomas, profesionales sanitarios y pacientes ◀◀

Bibliografía

- Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el reglamento (CE) n.º 726/2004.
- Directiva 2009/120/CE de la comisión de 14 de septiembre de 2009 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada.
- Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.
- Directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para medicamentos de terapia avanzada. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
- Directrices publicadas en el volumen 4 de EudraLex (https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).
- Reglamento (UE) N.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE (DO L 158 de 27.5.2014, p.1.)