

Medicamentos de terapia avanzada; ¿el futuro ya está aquí?

Sol Ruiz, Irina Moreno Jiménez-Pajarero, Diego Pernas Cabo

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Parque Empresarial "Las Mercedes." Campezo 1 - Edificio 8. 28022 Madrid.

En los últimos diez años estamos asistiendo a una revolución terapéutica debida al enorme avance en el desarrollo y disponibilidad de los denominados *medicamentos de terapia avanzada*, basados en genes (terapia génica) o células y tejidos (terapia celular o ingeniería tisular). Un amplio número de este tipo de medicamentos están en fase de desarrollo clínico para el tratamiento de diferentes enfermedades. Hasta la fecha, 19 medicamentos de terapia avanzada han recibido autorización de comercialización en la Unión Europea (UE), 13 de ellos de terapia génica (incluyendo aquellos basados en células modificadas genéticamente).

Los medicamentos de terapia avanzada (ATMP, por sus siglas en inglés) son medicamentos biológicos altamente innovadores cuyo principal potencial es la búsqueda de una posibilidad de tratamiento muy específica que puede resultar, en determinados casos, en la curación del paciente. Así, por ejemplo, Strimvelis, tratamiento de terapia génica para la inmunodeficiencia combinada grave debida a la deficiencia de ADA (autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos -EMA, por sus siglas en inglés- en 2016), consiguió la corrección del defecto génico y de la patología asociada en aproximadamente el 80% de los pacientes con una tasa de supervivencia del 100% con un seguimiento medio de aproximadamente 12 años de duración.

Al tratarse de medicamentos biológicos (debido a su origen y al utilizarse para tratar o prevenir enfermedades humanas o para restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas ejerciendo principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica), les aplica la legislación general de medicamentos, que incluye requisitos sobre su fabricación, control, investigación clínica y a las condiciones para su autorización. La

definición legal de este tipo de medicamentos se encuentra en la Directiva 2009/120/CE de la Comisión de 14 de septiembre de 2009 (para medicamentos de terapia génica y de terapia celular somática)¹ y en el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 (la de medicamento combinado de terapia avanzada y de producto de ingeniería tisular)².

Una vez finalizada la fase de investigación clínica, la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización de estos medicamentos sigue el denominado *procedimiento centralizado*, que coordina la EMA y concluye con una autorización válida en todos los países de la UE. Hasta diciembre de 2021, la EMA ha emitido una opinión positiva para la comercialización de un total de 19 medicamentos de terapia avanzada (aunque 5 de ellos ya no se encuentran disponibles por decisión del titular de la autorización)³. La mayoría de estos medicamentos son de terapia génica para el tratamiento de diferentes patologías, entre ellas enfermedades raras o huérfanas (es decir, que afectan a un escaso número de pacientes), tales como inmunodeficiencia combinada grave, distrofia

retiniana, β -talasemia o atrofia muscular espinal.

Con el objeto de facilitar la aplicación de estas terapias innovadoras a pacientes que pudieran beneficiarse de ellas, la legislación europea permite el uso de este tipo de medicamentos en un único estado miembro y para un paciente individual si se cumplen determinadas condiciones descritas en el Reglamento de terapias avanzadas. Aplicando esta exención del procedimiento centralizado, comúnmente denominada *cláusula de exclusión hospitalaria*, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha concedido dos autorizaciones de uso⁴ para dos terapias avanzadas de desarrollo nacional: NC1 (elaborado por un equipo del Hospital Universitario Puerta de Hierro en Majadahonda, Madrid) y ARI-0001 (desarrollado en el Hospital Clínic de Barcelona). NC1 consiste en una suspensión de células mesenquimales troncales adultas autólogas de médula ósea cultivadas en laboratorio hasta obtener una suspensión de 100.000 células por microlitro. Este medicamento está indicado en el tratamiento de pacientes adultos (≤ 65 años) con secuelas de lesión medular traumática crónica, que presenten lesiones medulares incompletas a nivel dorsal o lumbar. Aunque el ensayo clínico incluyó un número pequeño de pacientes, se observó una mejoría del grado de discapacidad, así como recuperación de la sensibilidad por debajo del área de lesión. Considerando estos resultados y la necesidad médica, la AEMPS concedió la autorización de uso para esta terapia avanzada previo compromiso del equipo investigador de continuar la investigación clínica para confirmar los resultados obtenidos. ARI-0001 es el primer medicamento basado en linfocitos T modificados genéticamente (conocidos como CAR-T, *chimeric antigen receptor T cell*) desarrollado íntegramente en Europa aprobado por una agencia reguladora. Este medicamento consiste en linfocitos T diferenciados autólogos de sangre periférica expandidos y modificados genéticamente mediante un lentivirus para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19. ARI-0001 está indicado en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B CD19+ resistente a los tratamientos convencionales en pacientes adultos mayores de 25 años. El resultado positivo en una indicación clínica no cubierta por otros tratamientos concluyó en la autorización de uso por parte de la AEMPS.

Tanto la EMA como la FDA (*Food and Drug Administration*, de EEUU) y otras agencias reguladoras internacionales han puesto en marcha iniciativas para acelerar y mejorar el desarrollo de medicamentos prometedores en áreas clínicas no cubiertas y conseguir que lleguen antes a los pacientes. En marzo de 2016 la EMA presentó el denominado programa PRIME (*Priority*

Medicines)⁵, estrategia diseñada para proporcionar asesoramiento científico y regulatorio desde las fases iniciales de investigación del medicamento, especialmente a equipos investigadores del sector académico y a las micro, pequeñas y medianas empresas (PYME), generalmente con menor experiencia en la regulación de medicamentos. Aproximadamente el 30% de las solicitudes PRIME concedidas hasta la fecha son para medicamentos de terapia avanzada. Algunos de ellos ya han recibido autorización de comercialización en la UE siguiendo este esquema, como p. ej. Kymriah, Yescarta o Zynteglo.

Aunque los medicamentos de terapia avanzada presentan desafíos adicionales, en comparación con otros medicamentos biológicos, tanto para su producción y control, distribución y comercialización constituyen una opción de tratamiento en muchas áreas terapéuticas. Un número elevado de estos medicamentos están en fase de desarrollo clínico especialmente en las áreas de oncología, neurología y hematología, entre otras, muchas de ellas para el tratamiento de enfermedades huérfanas (por ejemplo, tratamientos de terapia génica para el tratamiento de la hemofilia). El progreso científico en técnicas de modificación genética, utilización de diferentes tipos celulares y aplicación de nuevas tecnologías de producción (por ejemplo, impresión 3D) avanza un futuro muy prometedor de tratamientos médicos personalizados altamente específicos.

Referencias

1. 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. Diario Oficial de la Unión Europea L 242, 3-12.
2. Reglamento (CE) N° 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° 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea L324, 121-137.
3. EMA. Medicines. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data
4. AEMPS. Disponible en: www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/
5. EMA. PRIME: priority medicines. Disponible en: www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines.