

Medicamentos De Terapia Avanzada: Clasificación, Reglamentación y Perspectivas.

TRABAJO FIN DE GRADO. CURSO 2018-2019

FACULTAD DE FARMACIA



Kelsey Felipe Morales
Tutora: **María Isabel Soriano Torres**

Índice

Abstract	3
1. Introducción	4
1.1. Definiciones	4
1.2. Clasificación de los medicamentos de terapia avanzada	5
1.3. Marco legal	6
2. Objetivos	7
3. Material y Métodos	7
4. Resultados y Discusión	9
4.1. Marco Legal Español	9
4.2. Marco Legal Europeo	10
4.3. Estado actual y perspectivas de futuro de los ATMP.....	11
5. Conclusiones	18
6. Bibliografía	19

ACRÓNIMOS

ATMPS: Del inglés, Advanced Therapy Medicinal Products.

EMA: Del inglés, European Medicines Agency.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

BOE: Boletín Oficial del Estado.

CAT: Comité de Terapias Avanzadas.

CE: Comisión Europea

LSCD: Del inglés, Limbal Stem Cell Deficiency (deficiencia de células madre limbales).

LESC : Del inglés, Limbal epithelial stem cells (células madre limbales epiteliales).

SNS: Sistema Nacional de Salud

GTMP: Medicamento de Terapia Avanzada de Terapia Génica

Abstract

Advanced therapy drugs presume the beginning of new ways to solve certain pathologies which does not have effective treatments established properly.

The development of these new medicines is based on the use of gene therapy, somatic cell and tissue or tissue engineering. It provides future perspectives regarding the regeneration of skin in burned people, cancer or muscular dystrophy.

The authorization is carried out by the Committee for Advanced Therapies at the European Medicines Agency (EMA) which applies to the procedure the established guidelines in the legislative framework, whose journey goes back to the establishment of the same, for the first time in the European Regulation 1394/2007.

Furthermore, apart from those already marketed there are six of these products which are in the process to be definitively authorized but are yet, in a stage of development, or approved but not extended equally.

In the European Union, eight advanced therapy medicines have been found under the centralized marketing authorization.

The current trend shunts in enhancing the application of these therapies so that the patient health is not compromised; such as the economic drug perspective of this field, being the fundamental innovation of the whole procedure.

Keywords: “Advanced Therapy Medicinal Products”, “gene therapy”, “somatic cell”, “tissue engineering”, “Committee for Advanced Therapies”, “European Medicine Agency”.

1. Introducción

1.1. Definiciones

Según el Real Decreto-Legislativo (RD-Legislativo) 1/2015, de 24 de julio, un medicamento de uso humano se define como: «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 en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico» (1).

Dentro de los medicamentos de uso humano se encuentran los medicamentos de terapia avanzada o en inglés *Advanced Therapy Medicinal products* (ATMPs), los cuales se definen como aquellos que tienen propiedades para tratar o prevenir enfermedades humanas, o que se pueden emplear en personas o administrárseles para restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas por ejercer principalmente un acción farmacológica, inmunológica o metabólica. Son considerados medicamentos biológicos tal y como se encuentran recogidos en el anexo I de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (2).

En general se entiende como medicamento de terapia avanzada aquel medicamento de uso humano, cuyo proceso de producción se basa en técnicas de ingeniería genética, de células somáticas, tisular o la combinación de ellas (2).

Además se incluyen los medicamentos de terapia avanzada recogidos en el artículo 47 de la Ley 29/2006, de 26 de julio (hoy derogada por el RD-Legislativo 1/2015), tal como se definen en el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en España, en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente, y sean medicamentos en fase de investigación clínica o sean medicamentos que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considere que satisfacen las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información (2).

1.2. Clasificación de los medicamentos de terapia avanzada (ATMPs)

Como ya se ha mencionado, los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos de uso humano que, independientemente de la técnica de producción, sea industrial o no, se clasifican en:

Medicamento de terapia génica: es un medicamento biológico que incluye un principio activo, que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, administrado o utilizado en seres humanos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica. Su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de esta. Las vacunas contra enfermedades infecciosas se excluyen de esta definición (3).

Medicamento de terapia celular somática: es un medicamento biológico que contiene o está constituido por células o tejidos, que han sufrido una manipulación sustancial y, consecuentemente, viéndose alteradas sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante. Este medicamento es empleado o administrado en seres humanos, para el tratamiento, prevención o diagnóstico de una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos (3).

Producto de ingeniería tisular: es aquel constituido o que contiene células o tejidos manipulados por ingeniería, y que se alega que tiene propiedades. Se emplea o administra para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Puede contener células o tejidos, viables o no, de origen humano, animal o ambos. A su vez puede incluir otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices (2).

Medicamento combinado de terapia avanzada: es aquel medicamento de terapia avanzada que incorpora, como parte integrante del mismo, uno o más productos sanitarios, o uno o más productos sanitarios implantables activos, y su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables o no, que puedan ejercer en el organismo humano una acción considerada fundamental respecto de la de los productos sanitarios mencionados” (2).

Se debe resaltar que la acción farmacológica, inmunológica o metabólica, considerada como modo de acción principal, es la de las células o tejidos viables que constituyen este tipo de ATMP.

Cuando un medicamento responde a las definiciones de producto de ingeniería tisular y medicamento de terapia celular somática al mismo tiempo, se considera un ATMP de ingeniería tisular. En caso de que correspondiese a los ATMP de terapia celular somática o de ingeniería tisular, y medicamento de terapia génica, será considerado un medicamento de terapia génica (2).

Medicamentos de terapia avanzada de uso consolidado: son medicamentos de terapia avanzada para los que se demuestre que se han estado utilizando de un modo regular en una institución hospitalaria concreta antes de la entrada en vigor del Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Este uso no se refiere a su utilización en un ensayo clínico o en un uso compasivo (4).

1.3. Marco legal

En España estos medicamentos de terapia avanzada están regulados por la siguiente normativa:

El Real Decreto-Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (1).

Los ATMPs producidos industrialmente se rigen por el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (3).

Sin embargo la normativa de aplicación a los no producidos industrialmente es el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial (4).

Asimismo, a nivel europeo la normativa implantada a este respecto está recogida en el Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que modifica la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004 (2).

2. Objetivos

Con este trabajo se pretende: recopilar, interpretar y unificar la normativa sobre los medicamentos de terapia avanzada de uso humano aportando una visión clara del origen y clasificación de los mismos; resaltar la importancia de estos productos para su posible administración en enfermedades que aún no cuentan con un tratamiento efectivo y, exponer el estado actual, las perspectivas y las limitaciones de avance en este campo.

3. Material y Métodos

Se realizó una búsqueda de los artículos publicados desde enero de 2014 hasta marzo de 2019 en el buscador de recursos de la biblioteca de la Universidad de la Laguna, la plataforma “punto Q”, sobre los medicamentos de terapia avanzada.

Para la búsqueda se introdujeron las siguientes palabras clave: “advanced medicinal products” o “advanced cell therapies” o “advanced therapy products” o “advanced medicinal products gene therapy”.

Se seleccionaron los artículos y artículos de revisión que tuvieran las palabras clave en el resumen, texto o título, tanto en inglés como en español. Se identificaron inicialmente 21 y 457 artículos en español e inglés, respectivamente. De todos ellos quedaron para nuestra revisión y elaboración del trabajo, tras acotar a los años 2017 hasta 2019, 1 y 4 artículos en español e inglés, respectivamente. El resto de los artículos fueron descartados después de la lectura del título, de su título y resumen, por no poder acceder al texto o por alejarse del objetivo perseguido en este trabajo.

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo que recopila el proceso de búsqueda bibliográfica con el que hemos seleccionado la información sobre los ATMP por la relevancia del contenido para nuestro estudio.

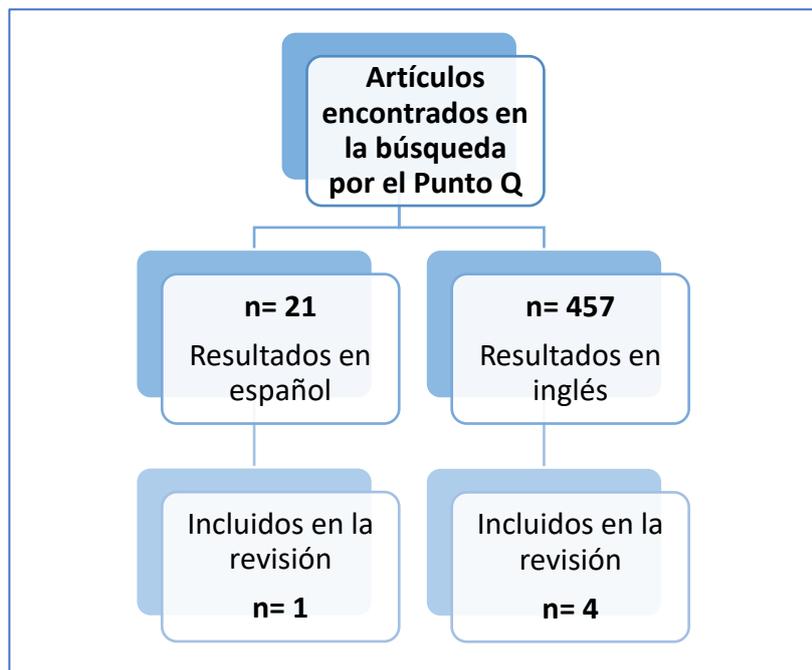


Figura 1.- Diagrama de flujo del proceso de búsqueda bibliográfica

La información relativa a la normativa reguladora de este tipo de medicamentos, se llevó a cabo, fundamentalmente, a través de la página oficial de la AEMPS que en su apartado dedicado a los medicamentos de terapia avanzada nos remite a las publicaciones oficiales incluyendo los Boletines Oficiales del Estado (BOE), Diario Oficial de la Unión Europea (DOUE) además, del portal de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

4. Resultados y Discusión

4.1. Marco Legal Español

Los medicamentos de terapia avanzada a nivel nacional se encuentran regulados por medio de las siguientes normativas:

Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (1).

En el que se recoge todo lo relativo al desarrollo completo de un medicamento desde el comienzo de la investigación hasta su comercialización. También hace referencia al procedimiento de distribución, control de calidad y uso racional o eficiente de los medicamentos para la sostenibilidad del sistema de financiación pública. Y además, engloba la normativa que rige la fase de investigación en ensayos clínicos de ATMPs.

Real Decreto 1345, 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (3).

Es de aplicación, para aquellos medicamentos de uso humano fabricados mediante un proceso industrial, e integra conceptos y directrices del procedimiento de autorización y comercialización de los mismos incluidos los medicamentos de terapia avanzada fabricados industrialmente. En el se indica claramente que la solicitud de autorización de comercialización de los ATMPs debe realizarse por un procedimiento centralizado, es decir, directamente a la EMA. Esto conlleva a que si un ATMP es autorizado para su comercialización, dicha autorización es válida para toda la UE.

Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial (4).

En el que se recogen los requisitos y garantías de seguridad, eficacia y calidad que han de cumplir estos medicamentos para ser autorizado su uso por la AEMPS.

La solicitud, para la autorización de uso, incluye documentación detallada especificando composición del producto, indicaciones, contraindicaciones, reacciones adversas, posología, vía de administración y resultados de pruebas farmacéuticas, preclínicas, clínicas y otras que ayuden a evaluar el riesgo de impacto ambiental. Estas solicitudes

de autorización de uso serán remitidas a la AEMPS y evaluadas por un Comité Ético de Investigación Clínica.

Para una resolución favorable, es requisito indispensable que el fabricante esté autorizado para la elaboración de medicamentos de terapia avanzada y cumplir con las Normas de Buenas Prácticas de Fabricación establecidos por la AEMPS, si la actividad se desarrolla en centros e instituciones del Estado dependientes de financiación pública (SNS).

Es importante resaltar que en el caso de ATMPs de fabricación industrial, si cumple todos los requisitos, se autoriza su comercialización por la EMA mientras que con los ATMPs de fabricación no industrial, lo que se autoriza es su uso por la AEMPS. Por lo tanto, se trata de una prescripción aplicable únicamente en el ámbito hospitalario que presente la solicitud de autorización de uso por la AEMPS. Es de carácter individual e intransferible, previo consentimiento informado del paciente.

4.2. Marco Legal Europeo

La primera vez que se reguló en esta materia a nivel europeo fue con la *Directiva 2001/83/CE* en la que se estableció las directrices a seguir con respecto a los estudios farmacológicos, preclínicos y clínicos, con medicamentos. No obstante, no hacía referencia a ATMPs. La inclusión en la legislación de estos medicamentos de terapia avanzada por vez primera es en la *Directiva (CE) 2003/63/CE, de 25 de junio de 2003 del Parlamento Europeo y del Consejo*. Posteriormente, en el año 2007, ambas directivas fueron unificadas y modificadas por el ***Reglamento (CE) 1394/2007, de 11 de noviembre del Parlamento Europeo y del Consejo***. (2)

Este reglamento indica un procedimiento de autorización centralizado a través de la EMA, que evalúa y autoriza individualmente cada solicitud recibida. Además se encarga, de hacer un seguimiento de seguridad y eficacia cuando el medicamento ya ha sido comercializado, estableciendo un sistema de farmacovigilancia y evaluación del riesgo. (2)

Además, crea el CAT, un comité perteneciente a la EMA que evalúa de forma científica los procesos de fabricación, la calidad, seguridad y eficacia; remitiendo estos datos al Comité de Productos Médicos para Uso Humano el cuál desestima o recomienda la autorización a la Comisión Europea, el órgano final de decisión (5).

Este Reglamento amplía el concepto de ATMP definiendo por primera vez como tal los productos obtenidos por ingeniería tisular manteniendo en este grupo la terapia celular somática y génica. Por otra parte, excluye de su ámbito de aplicación a los ATMPs preparados en el medio intrahospitalario de manera puntual en un mismo Estado miembro, que han sido diseñados o adaptados a un paciente en concreto y supervisados por un facultativo médico sobre el que recae la responsabilidad de esta prescripción. La resolución de autorización de uso compete a las autoridades del Estado a nivel nacional, pero será también evaluada por el CAT. En España es la AEMPS la responsable de este procedimiento a la que además, se traspasan otras competencias como son asegurar estándares de calidad, mediante trazabilidad y farmacovigilancia, en su marco de actuación sobre los ATMP (6).

4.3. Estado actual y perspectivas de futuro

En el periodo comprendido entre los años 2009 a 2017 se realizaron unos 500 ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada. Hasta el año 2016, los ensayos de terapia de células supusieron un 53,6 %, de ingeniería de tejidos un 22,8%, de terapia génica 22,4 % y, con medicamentos combinados de terapia avanzada un 1,2 % (7). Sin embargo, a partir de entonces, la mayoría de los medicamentos desarrollados están basados en células (53%), seguidos de Medicamentos de terapia avanzada de terapia génica (GTMP) (46%) y los ATMP combinados (1%) (8).

De todos ellos, se solicitaron 19 autorizaciones de comercialización a la Agencia Europea del Medicamento. Después de su evaluación por el CAT, desde 2014 hasta la actualidad han sido autorizadas y revocadas diversas autorizaciones de comercialización de los ATMP. Solo a 13 AMTPs se les concedió una autorización centralizada de comercialización válida para toda la UE, siendo el primero de ellos el HOLOCLAR® en el año 2015.

En las tablas 1 a 5 se muestran los 13 ATMPS que han sido autorizados para su comercialización (9). En ellas se señala sus indicaciones, y/o características y estado de la autorización. Tal y como se puede observar, los ATMPS fueron desarrollados mayoritariamente para indicación oncológica (29 %), seguida de la oftalmológica (15 %) y hematológica (14 %); indicados en traumatología y reumatología (10%), inmunología (7%), gastroenterología (6%), con indicaciones cardiovasculares (6%), neurología (4%), dermatología (3%) y con otras indicaciones (6%). Además, un 40 % de los mismos están indicados para su administración a la población pediátrica, considerada como individuos menores de 18 años (8).

ATMP	Indicaciones/Características	Estado de la Autorización
LUXTURNA®	Distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 bialélica, en adultos y niños con pérdida de visión o ceguera	✓ Autorizado 2018

Tabla 1. ATMP obtenidos por terapia génica con indicación oftalmológica

ATMP	Indicaciones/Características	Estado de la Autorización
GLYBERA®	Deficiencia de lipoproteinlipasa hereditaria (DLPL) En pacientes adultos que hayan presentado ataques graves o múltiples de pancreatitis a pesar de seguir una dieta baja en grasas	* Retirado 2017

Tabla 2. ATMP obtenidos por terapia génica con otras indicaciones

ATMP	Indicaciones/Características	Estado de la Autorización
STRIMVELIS®	<p>Inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de adenosín deaminasa (ADA-SCID)</p> <p>Se basa en células CD34+ modificadas genéticamente para incluir un gen funcional para la enzima ADA. Es un medicamento huérfano</p>	✓ Autorizado 2015
IMLYGIC®	<p>Melanoma irresecable metastásico</p> <p>Basado en un virus oncolítico modificado genéticamente replicándose en tejido tumoral generando así el factor estimulante de la colonia granulocitos-macrófago (GM-CSF)</p>	✓ Autorizado 2015
YESCARTA®	<p>Linfoma de células B</p> <p>Terapia de células T del receptor de antígeno quimérico para tratar linfomas no Hodgkin agresivos</p>	✓ Autorizado 2018
KYMRIAH®	<p>Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria y linfoma B difuso de célula grande</p> <p>En pacientes pediátricos y adultos</p>	✓ Autorizado 2018

Tabla 3. ATMP obtenidos por terapia génica indicados en oncología

ATMP	Indicaciones/Características	Estado de la Autorización
MACI [®]	<p>Defectos en el cartílago de la articulación de la rodilla</p> <p>Extracción de muestra de células del paciente de la zona afectada y su cultivo en una membrana de colágeno para luego ser implantado en ella. Indicado en adultos</p>	✘ Retirado 2014
CHONDROCELECT [®]	<p>Defectos en el cartílago del cóndilo femoral de la rodilla</p> <p>Basado en implantación de condrocitos autólogos en pacientes adultos</p>	✘ Retirado 2016
SPHEROX [®]	<p>Defectos en el cartílago de la articulación de la rodilla</p> <p>Son esferoides de condrocitos asociados a la matriz autólogo humano indicado en adultos</p>	✔ Autorizado 2017

Tabla 4. ATMP obtenidos por terapia génica / ingeniería tisular indicados en traumatología y reumatología.

ATMP	Indicaciones/Características	Estado de la Autorización
<p>PROVENGE®</p>	<p>Cáncer de próstata metastásico en varones adultos en los que la quimioterapia aún no está clínicamente indicada</p> <p>Son células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con proteína de fusión formada por fosfatasa ácida prostática unidas al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (PAP-GMCSF) activa respuesta inmunitaria frente a PAP</p>	<p>✘ Retirado 2015</p>
<p>HOLOCLAR®</p>	<p>Deficiencia grave de células madre limbares del ojo</p> <p>Basado en células autólogas humanas expandidas de tejido del epitelio corneal (células madre). Indicado en adultos</p>	<p>✓ Autorizado 2015</p>
<p>ALOFISEL®</p>	<p>Fístulas perianales complejas junto con enfermedad de Crohn</p> <p>Consiste en tejido adiposo derivado de células madre mesenquimales alogénicas para inyección en el tracto de fístula perianal. Indicado en adultos</p>	<p>✓ Autorizado 2018</p>

Tabla 5. ATMP obtenidos por terapia celular somática indicados para diferentes patologías

ATMP	Indicaciones/Características	Estado de la Autorización
<p style="text-align: center;">ZALMOXIS®</p>	<p>Adyuvante en trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) haploidénticas en pacientes con leucemia y neoplasias hematológicas de alto riesgo</p> <p>En adultos ayuda a restaurar el sistema inmunitario del paciente tras el trasplante</p>	<p style="text-align: center;">✓ Autorizado 2016</p>

(Tabla 5. continuación). ATMP obtenidos por terapia celular somática indicados para diferentes patologías

A modo de ejemplo, dentro de los medicamentos de terapia avanzada autorizados, queremos resaltar el KYMRIA® o Tisagenlecleucel por ser el autorizado más recientemente y por ser, el primer ATMP basado en la terapia con células CAR-T (10). Se ha desarrollado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivante/refractaria (LR) indicado en pacientes pediátricos y adultos jóvenes (hasta 25 años de edad) en la segunda o posteriores recaídas, y en adultos con linfoma de células B grandes difusas recidivante/refractario (DLBCL-RR). Las células CAR-T, receptoras de antígeno quimérico, son un tipo de células autólogas que expresan un receptor de superficie celular contra un antígeno de superficie tumoral, para lo que han sufrido una modificación genética. Mediante una técnica de ingeniería genética se infectan estas células con un vector lentiviral encargado de la búsqueda y eliminación de células B, que se expresan en el receptor CD19 y mantener alerta al sistema inmune antitumoral tras la remisión.

No obstante, como cualquier medicamento, presenta efectos adversos que, en el caso de este AMPT pueden ser mortales: riesgo grave de liberación de citoquinas (SRC), neurotoxicidad, infecciones..., que aparecen en las primeras 24 horas tras su administración y que pueden paliarse con la administración crónica del antagonista de interleucina-6, Tocilizumab. Por ello se exige una vigilancia estrecha del paciente (10).

Por otro lado, y tal como se muestra en las tablas, los titulares de la autorización de comercialización de 4 de AMTPs (PROVENGE®, MACI®, CHONDROCELET® Y GLYBERA®) renunciaron a la renovación de comercialización por motivos económicos.

La comercialización de este tipo de medicamentos presenta grandes limitaciones, a parte del gran coste económico que supone el desarrollo de estos medicamentos, como son: el estar destinados, fundamentalmente, al tratamiento de enfermedades raras y, un planteamiento estratégico de posicionamiento en el mercado (marketing) inadecuado. Otro aspecto limitante está referido a la autorización de GMTs por la normativa sobre organismos genéticamente modificados, que resultaba restrictiva puesto que fue ideada para el sector agrícola (productos transgénicos), al dar pie a confusión por tener que realizar inspecciones y solicitudes específicas adicionales dilatando en el tiempo su salida al mercado (11).

Además, los ATMPs obtenidos por ingeniería tisular tienen como desventaja el transporte, por la variabilidad en la interpretación y aplicación de la normativa, a pesar de los intentos por homogeneizarla (11).

Actualmente, hay 12 medicamentos de terapia avanzada que están a la espera de la resolución de autorización de comercialización por parte de la EMA (11). Estos son:

- **LentiGlobin:** terapia génica indicada en talasemia dependiente de la transfusión y anemia falciforme. Los datos publicados del estudio de fase I/II indican que 4 de cada 7 pacientes permanecieron libres de transfusión durante más de 90 días.
- **Habeo:** terapia celular somática. Es una inyección de células regenerativas derivadas de tejido adiposo empleado como tratamiento de esclerosis sistémica.
- **Lenti-D:** terapia génica indicada en adrenoleucodistrofia cerebral infantil.
- **Neocart:** ATMP de terapia combinada basado en un implante de tejido a base de condrocitos autólogos.
- **ATIR101:** técnica de inmunoterapia basada en células . Contiene leucocitos enriquecidos con linfocitos T para restaurar los niveles de estos en pacientes que se someten a un trasplante de células madre haploidéntico.
- **Multistem:** terapia celular disponible para el tratamiento de múltiples enfermedades distintas. Las células multistem se encuentran actualmente en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico y en fase II, para la colitis ulcerosa.
- **PLX-PAD:** basado en células expandidas de placenta. Son células estromales mesenquimáticas aplicables sin tejido o emparejamiento genético. Ayudan a regenerar tejidos por liberar citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento.
- **JCAR 017:** tratamiento basado en la terapia con células CAR-T para el linfoma agresivo de células B no Hodgkin.
- **bb2121:** indicado para el tratamiento de mieloma múltiple.
- **Tab-cell:** inmunoterapia alogénica de células T indicado para trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado al virus de Epstein Barr (EBV) y otros tumores asociados a este.

- **Ledanogene nolparvovec:** terapia génica para neuropatía óptica hereditaria de Leber, un trastorno genético que cursa con pérdida rápida de visión central bilateral.
- **REX-001:** consiste en células mononucleares autólogas de médula ósea para tratar la isquemia crítica de las extremidades.

Los últimos estudios con ATMPs aportan una visión del camino a seguir por este tipo de medicamentos en un futuro a medio-largo plazo, que va dirigido a individualizar los tratamientos para cada paciente.

Además, se están haciendo esfuerzos por recortar la dependencia de factores limitantes, tales como, la financiación o la variabilidad de interpretación de normas legislativas, gracias a la puesta en común y consenso de organismos internacionales encargados de velar por el alcance de los objetivos marcados. Recientemente esto se ha visto reflejado en la reunión de representantes de la AEMPS y la Red de Terapia Celular del Instituto de Salud Carlos III (12).

5. Conclusiones

Los medicamentos de terapia avanzada abren nuevas posibilidades en el mercado farmacéutico ya que se destinan mayoritariamente al tratamiento de enfermedades comúnmente conocidas como “enfermedades raras”.

Estas patologías son habitualmente de carácter hereditario, siendo cada vez más detectadas en los primeros estadios de la vida gracias al gran avance tecnológico en los últimos años. Esto se manifiesta en el creciente aumento del número de estudios realizados puesto que, en un corto periodo de tiempo se ha pasado de haber 5 ATMPs a 8 en los años 2017-2019 a través de una autorización centralizada de comercialización emitida por la EMA válida en toda la UE. Sin embargo, se deben realizar esfuerzos para lograr una homogeneidad en la interpretación y aplicación de la legislación en los distintos estados para no retrasar el avance de la innovación.

La incursión de estos nuevos medicamentos en el mercado podría verse afectada negativamente por un desbalance fármaco-económico, por la gran inversión que requieren y el riesgo que supone una no consecución de las metas propuestas. A este respecto, debería de tenerse en cuenta todos los factores implicados en la toma de decisiones por las autoridades competentes a la hora de destinar los presupuestos, a fin de evitar una visión sesgada que llevase al desenlace desfavorable del proceso lo que además, repercutiría de forma negativa para determinados grupos de población.

6. Bibliografía

- (1) Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº177 (25 de julio de 2015).
- (2) Regulation (EC) No 1394/2007 of the european parliament and of the council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
- (3) Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado, nº 267 (7 de noviembre de 2007).
- (4) Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Boletín Oficial del Estado, nº 144 (14 de junio de 2014).
- (5) Comités de la EMA: Comité de Terapias Avanzadas (CAT) [Sede Web]. EMA; 2019 [29 de febrero de 2019].
Disponible en:
<https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>
- (6) Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Boletín Oficial del Estado, nº 307 (24 de diciembre de 2015).
- (7) Eve Hanna, Cécile Rémuzat, Pascal Auquier & Mondher Toumi. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. Journal of Market Access & Health Policy. 2016; 4 (1):1-11. DOI: [10.3402/jmahp.v4.31036](https://doi.org/10.3402/jmahp.v4.31036)
- (8) Renske M.T. ten Ham, Jarno Hoekman, Anke M. Hövels, Andre W. Broekmans, Hubert G.M. Leufkens, Olaf H. Klungel. Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development. 2018; (11): 121-130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.10.003>

- (9) European Medicines Agency. Human medicine highlights-2018. United Kingdom: EMA; 2018 [2 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2018>
- (10) Craig W. Freyer. Tisagenlecleucel: The First CAR on the Highway to Remission for Acute Lymphoblastic Leukemia. [J Adv Pract Oncol](#). 2018; 9(5): 537-544. DOI: <https://doi.org/10.6004/jadpro.2018.9.5.8>
- (11) Claudia Eder & Claudia Wild. Technology forecast: advanced therapies in late clinical research, EMA approval or clinical application via hospital exemption. *Journal of Market Access & Health Policy*. 2019; 7(1):1-14. DOI: [10.1080/20016689.2019.1600939](https://doi.org/10.1080/20016689.2019.1600939)
- (12) Red de terapia Celular del Instituto Carlos III (TerCel): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. [12 abril de 2019; 4 mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/medicamentos-uso-humano/2019/buenas-practicas-terapia-celular.htm>