

TERAPIAS AVANZADAS: MEDICAMENTOS QUE PERSONALIZAN LA MEDICINA

Terapias avanzadas: medicamentos que personalizan la medicina

Los medicamentos de terapias avanzadas (MTA) son los basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico.

La terapia génica consiste en introducir un gen que codifica determinadas proteínas con utilidad terapéutica. En este caso la finalidad puede ser introducir un gen que sustituya a uno defectuoso como en el caso de las enfermedades genéticas o bien un gen que exprese una determinada proteína que al secretarse a niveles superiores a los fisiológicamente normales consiga un efecto terapéutico. También puede utilizarse la terapia génica para destruir un tejido tumoral de forma altamente específica. Frecuentemente se emplean vectores virales para introducir el gen en los tejidos diana. En estos casos se aprovecha el poder infectivo del virus y su capacidad de aprovechar la maquinaria celular para la síntesis proteica pero eliminando la carga génica patológica y sustituyéndola por un gen que codifica una proteína de interés.

La **terapia celular** pretende obtener un efecto farmacológico o inmunomodulador mediante el injerto de células modificadas en el tejido diana. Éste puede ser útil en determinadas enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

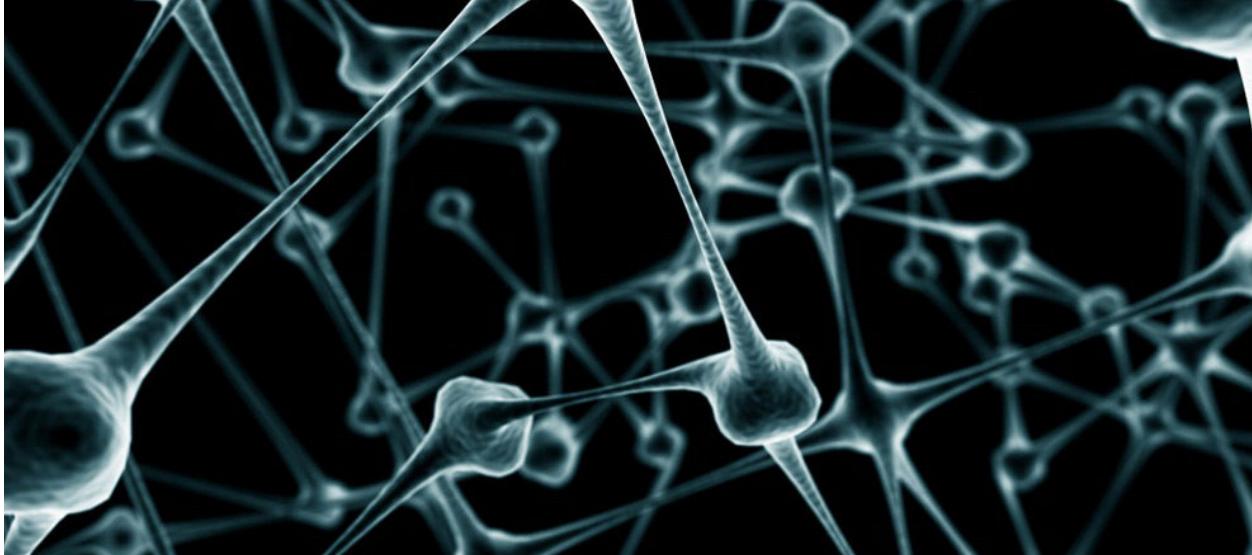
La **ingeniería tisular** pretende reparar o regenerar tejidos dañados mediante el injerto de células manipuladas o modificadas para que exhiban características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas.

Finalmente las **terapias avanzadas combinadas** utilizan células vivas conjuntamente con algún dispositivo sanitario.

Los MTA aportan nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo ofrece oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces. Estas terapias están llamadas a protagonizar la próxima revolución en el campo de la biomedicina y harán posible la promesa de la medicina personalizada

Los MTA aportan nuevas estrategias terapéuticas y su desarrollo ofrece oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamientos eficaces. Estas terapias están llamadas a protagonizar la próxima revolución en el campo de la biomedicina y harán posible la promesa de la medicina personalizada.

La Agencia Europea del Medicamento (AME) ha establecido un marco legal y reglamentario dentro de la Unión Europea para las terapias avanzadas mediante el Reglamento EC Nº 1394/2007. Esta normativa puso remedio a una situación de incertidumbre legal que estaba retrasando



la inversión en este campo a la par que reducía los riesgos para la población poniendo coto a desarrollos de eficacia cuestionable y sin el adecuado soporte de estudios de seguridad. La AME estima que puede haber unas 31 terapias avanzadas que han sido aprobadas por autoridades nacionales con anterioridad a la norma aprobada en 2007 con gran disparidad de criterios en lo relativo a la seguridad, la eficacia o la vigilancia. Por otra parte había el riesgo de que la ausencia de reglamentación permitiera la entrada de terapias celulares en el mercado sin el riguroso proceso de revisión al que están sometidos los medicamentos.

Antes de que se aprobara la norma europea, muchos en España entendían que la legislación sobre trasplante de órganos podía aplicarse a las terapias regenerativas pues en la mayoría de los casos consistían en la extracción de células y el injerto de éstas con una mínima manipulación. Esto creaba situaciones conflictivas pues, en principio la donación de órganos debe ser gratuita, lo cual dificultaba la inversión en el desarrollo de estas terapias al ser incierta la legalidad de cobrar por el servicio terapéutico prestado al paciente. Por otra parte, la normativa nacional de trasplante de órganos no exigía rigurosos estudios de seguridad y eficacia como los que deben aportarse para el registro de un fármaco.

La reglamentación de los MTA se diseñó para asegurar un elevado nivel de protección de la salud humana así como su libre circulación por la UE. Debido a diferencias fundamentales de unos países miembros a otros acerca de la legalidad o la ética del empleo de células embrionarias en el desarrollo de estas terapias, la norma europea no entra en la autorización o prohibición de su uso. En cambio sí establece un procedimiento centralizado para la revisión de la calidad, seguridad y eficacia de estas terapias y para su supervisión.

Debido a que el riesgo en su desarrollo es mayor y a que muchas de estas terapias las han patrocinado PYMES y entidades sin ánimo de lucro, la UE ha creado incentivos para estimular su desarrollo

Debido a que existe menos experiencia y que, por tanto, el riesgo en su desarrollo es mayor y a que muchas de estas terapias las han patrocinado PYMES y entidades sin ánimo de lucro, la UE también ha creado incentivos para estimular su desarrollo. Entre éstos se pueden citar tasas reducidas para las reuniones de asesoramiento científico de la AME, recomendaciones científicas sobre la clasificación de los medicamentos de terapias avanzadas o la evaluación y certificación de los datos

de calidad y no-clínicos. La AME puede realizar recomendaciones científicas acerca de si un medicamento puede clasificarse como un MTA. Además instrumenta un procedimiento de certificado que se ha diseñado como un incentivo para las PYMES que desarrollan MTA, pero carecen de los recursos necesarios para realizar los ensayos clínicos.

Desde 2007 la AME ha recibido 87 solicitudes de clasificación y ha realizado 81 recomendaciones de clasificación, la mayoría procedentes de PYMES y un 15% de entidades sin ánimo de lucro. Los grandes laboratorios farmacéuticos presentaron apenas el 5% de las solicitudes.

Desde la entrada en vigor de la norma hasta la fecha se han presentado a la AME diez solicitudes de comercialización de MTA. De éstas solicitudes las siguientes han conseguido el registro:

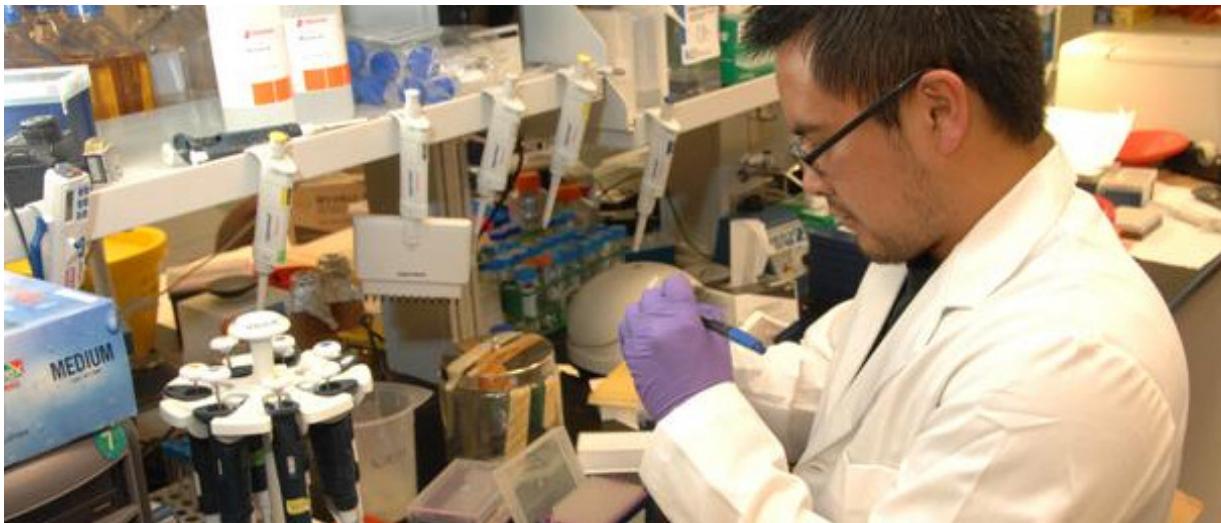
- **ChondroCelect**, un producto de la ingeniería tisular indicado para la reparación de los defectos de cartílago sintomáticos en el cóndilo femoral de la rodilla de adultos. La empresa hispano-belga TiGenix comercializa este producto.
- **Glybera**, una terapia génica indicada para pacientes diagnosticados con la deficiencia familiar de la lipasa de lipoproteínas y que padecen ataques de pancreatitis severas y múltiples incluso a pesar de someterse a dietas restringidas en grasas.
- **MACI**, un medicamento combinado de terapia avanzada indicado para la reparación de anomalías sintomáticas de espesor total del cartílago de la rodilla (grados III y IV de la escala Outerbridge modificada) de 3-20 cm² en adultos con esqueleto maduro.
- **Provenge**, un medicamento de terapia celular somática indicada para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico y sintomático (no visceral) en varones adultos para los que la quimioterapia no está todavía indicada clínicamente.

La reglamentación de los MTA permite a los estados miembros la autorización del uso de MTA personalizados preparados de forma no-rutinaria en un hospital bajo la responsabilidad del médico. Esta exención hospitalaria obliga a la aplicación de requisitos de calidad, trazabilidad y farmacovigilancia equivalentes a los de los medicamentos autorizados.

La mayoría de los desarrollos en terapias avanzadas han sido acometidos por empresas pequeñas y entidades sin ánimo de lucro. Lo son casi el 70% de los patrocinadores de los ensayos clínicos frente a un 2% que son grandes empresas.¹ El campo de las terapias avanzadas ha abierto oportunidades de negocio a nuevos modelos empresariales.

Pero hay que tener en cuenta que la reducida dimensión de quienes se han lanzado al desarrollo de los MTA dificulta el acceso a la financiación y a recursos adecuados. Por ejemplo, tienen peor acceso al conocimiento regulatorio experto

¹ REPORT FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL in accordance with Article 25 of Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Brussels, 28.3.2014



y hay dificultades adicionales que complican el desarrollo. También podemos citar la variabilidad del material fuente que dificulta la homogeneidad de los productos, los problemas de escalado industrial y los de almacenamiento de los productos.

Además, acometer un ensayo clínico en este campo no es sencillo si la aplicación de la terapia exige la aplicación de un procedimiento quirúrgico, lo cual dificulta que los ensayos clínicos sean randomizados, puesto que no es ético someter a un grupo de control a un método invasivo para implantar un placebo. Todas estas dificultades crean incertidumbres adicionales que retraen aún más al inversor.

Haciendo frente a estos desafíos, han surgido algunas empresas españolas decididas a convertir la oportunidad en negocio. Unas desarrollan terapias avanzadas en el campo de la terapia génica o regenerativa como por ejemplo TiGenix, anteriormente citada; Gri-Cel, filial de Grifols; o Histocell. Otras han apostado por

modelos de negocio que se basan en el desarrollo de productos y tecnologías indispensables para la industrialización. Entre éstas se encuentran empresas como Aglaris, Cellulis y Health Eugenia que ofrece servicios de custodia de células mesenquimales obtenidas de tejido adiposo en previsión de un uso terapéutico futuro.

Un artículo editorial publicado en la prestigiosa revista científica *The Lancet*² situaba a España como el país con mayor número de ensayos clínicos sobre células madre embrionarias en desarrollo en Europa

madre embrionarias en desarrollo en Europa, con un total de 20 sobre 25. Posiblemente nuestra posición de liderazgo mundial en el trasplante de órganos y una apuesta audaz de las administraciones públicas ha creado unas condiciones favorables para el surgimiento de este tipo de negocios en España.

² Realising the potential of stem-cell research in Europe. *The Lancet*. Vol 382 November 16, 2013

Definiciones del Reglamento N° 1394/2007 del Parlamento y del Consejo Europeos

• **TERAPIA GÉNICA:**

“Un medicamento de terapia génica es un medicamento biológico con las características siguientes:

A) incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica;

B) su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.”

• **TERAPIA CELULAR:**

“Un medicamento de terapia celular somática es un medicamento biológico con las características siguientes:

A) contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado 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;

B) se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

A efectos de la letra a), no se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas en concreto en el anexo I del Reglamento (CE) nº 1394/2007.”

• **INGENIERÍA DE TEJIDOS:**

“Por «producto de ingeniería tisular» se entenderá aquel:

- que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y
- del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

Quedrán excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Las células o tejidos se considerarán «manipulados por ingeniería» si cumplen al menos una de las condiciones siguientes:

- las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas. Las manipulaciones enumeradas en particular en el anexo I no se consideran sustanciales,
- las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante;”

• **MEDICAMENTO COMBINADO DE TERAPIA AVANZADA:**

“Por «medicamento combinado de terapia avanzada» se entenderá el medicamento de terapia avanzada que cumple las siguientes condiciones:

- tiene que incorporar, como parte integrante del mismo, uno o más productos sanitarios en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra a), de la Directiva 93/42/CEE, o uno o más productos sanitarios implantables activos en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra c), de la Directiva 90/385/CEE, y
- su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables, o
- su parte celular o tisular que contenga células o tejidos no viables tiene que poder ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos sanitarios mencionados.”