



El reto de desarrollar una terapia avanzada

MARTA RIESGO

Jefa de sección de El Global

Actualmente sólo existen 10 terapias avanzadas aprobadas por la Comisión Europea y, de estas, cuatro se han retirado de la comercialización. Además del tiempo para su desarrollo, los costes también suponen una barrera. Una de las mayores inversiones se destina a cumplir con los estándares de calidad, seguridad y eficacia establecidos por las autoridades reguladoras, y esto representa uno de los mayores desafíos. Desde el sector abogan por trabajar en una armonización que facilite la rápida incorporación de estas terapias en el mercado.

KEY WORDS: terapias avanzadas, investigación, reembolso, industria farmacéutica, regulación, Unión Europea.

La investigación y el desarrollo de medicamentos de terapias avanzadas (ATMPs) supone toda una carrera de fondo. De hecho, en los últimos 10 años tan sólo se han aprobado por parte de la Comisión Europea 10 de estas terapias (tabla 1), lo que muestra las dificultades a las que se enfrentan las compañías farmacéuticas para lograr que estas lleguen al mercado.

En los últimos años se solicitaron aproximadamente 500 ensayos clínicos en Europa, de los que 290 fueron clasificados como terapias avanzadas. De estas investigaciones, 19 recibieron recomendaciones de autorizaciones de comercialización y 10 fueron autorizados. Además, a finales de 2017 sólo 6 fármacos de este tipo continúan en el mercado.

Aunque el avance investigador en este campo es una realidad, estas se encuentran con barreras que dificultan su éxito en la práctica clínica. Las dificultades en los procesos de investigación, el alto coste de las tecnologías empleadas en estas terapias, la falta de regulaciones específicas para estos fármacos y las barreras en lo referente a la financiación hacen que su incorporación al mercado sea dificultosa.

La mayoría de estas tecnologías son completamente nuevas y los descubrimientos que se realizaron hace décadas acaban de llegar, como quien dice, al mercado. Por ejemplo, el desarrollo de Strimvelis, de la compañía GSK, llevó más de 20 años de desarrollo y no fue hasta 2016 cuando obtuvo la aprobación.

Además del tiempo, los costes para su desarrollo también suponen una barrera. Una de las mayores inversiones se destina a cumplir con los estándares de calidad, seguridad y eficacia establecidos por las autoridades reguladoras, y esto representa uno de los mayores

desafíos para los desarrolladores, aunque bien es cierto que se ha avanzado en este aspecto.

En este sentido, el pasado octubre, la Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria de la Comisión Europea (DG Sante) y la Agencia





TABLA 1

TERAPIAS AVANZADAS APROBADAS EN LA UE

Nombre	Compañía	Indicación	Fecha de aprobación	Estatus
Alofisel	TiGenix	Tratamiento de las fístulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal inactiva o leve.	Marzo de 2018	Aprobado
Spherox	CO.DON	Reparación de lesiones sintomáticas del cartílago articular del cóndilo femoral y la rótula de la rodilla	Mayo de 2017	Aprobado
Zalmoxis	MolMed	Tratamiento adyuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) haploidénticas de pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo	Junio 2016	Aprobado
Strimvelis	GSK	ADA-SCID	Abril de 2016	Aprobado
Imlygic	Amgen	Melanoma irreseccable metastásico	Octubre de 2015	Aprobado
Holoclax	Chiesi	Deficiencia de células madre limbares	Marzo de 2015	Aprobado
Provenge	Dendreon	Cáncer de próstata metastásico	Octubre de 2013	Retirado en 2015
MACI	Vericel	Reparación de lesiones de espesor total del cartílago de la rodilla	Julio de 2013	Retirado en 2014
Glybera	uniQure	Deficiencia de lipoproteína lipasa (DLPL) hereditaria	Noviembre de 2012	Retirado en 2017
Chondrolect	TiGenix	Defectos de cartílago	Noviembre de 2009	Retirado en 2016

Fuente: EMA.

Europea de Medicamentos (EMA) anunciaba el lanzamiento de un plan de acción conjunto para fomentar el desarrollo de los medicamentos de terapia avanzada. El objetivo principal es simplificar los procedimientos y abordar mejor los requisitos específicos de los desarrolladores de ATMPs. El plan incluye un total de 19 acciones en diferentes áreas clave. Algunas de las acciones ya están en marcha, otras son nuevas. Las acciones también fueron informadas por las ideas recogidas durante un taller de múltiples partes interesadas organi-

zado por la EMA el 27 de mayo de 2016. El taller tuvo como objetivo explorar soluciones a los desafíos identificados en el desarrollo de ATMPs.

En este foro se debatieron diversos temas; desde la necesidad de una interacción temprana y de proporcionar orientación a los reguladores, hasta la importancia de una mayor transparencia e intercambio de información. Asimismo, se planteó el siempre deseado incremento de la armonización entre los Estados miembros, tanto en los aspectos regulatorios de

La industria farmacéutica pide una armonización a nivel europeo en materia de reembolso que facilite la comercialización de estas terapias en todos los países

los ATMPs, como en lo relativo al abordaje de las desigualdades en el acceso de los pacientes.

El nuevo plan de acción incluye varias acciones futuras. Entre ellas, plantea la publicación de una guía de la Comisión Europea sobre buenas prácticas de fabricación para los ATMPs, con ello trata de reducirse la carga administrativa y adaptar los requisitos de fabricación a estos tratamientos. También arrancar el diálogo con las autoridades nacionales competentes, que abordará la interacción entre la legislación sobre organismos modificados genéticamente (GMO, por sus siglas en inglés) y

medicamentos, para reducir las discrepancias en la Unión Europea (UE).

Además, se plantean nuevas directrices científicas de la EMA sobre ATMPs, para aclarar las expectativas normativas. Precisamente en febrero la agencia publicó la guía revisada sobre seguimiento de la seguridad y la eficacia y el control del riesgo de terapias avanzadas (ATMPs), con el objetivo de agilizar los procedimientos y abordar mejor las necesidades específicas de los desarrolladores de terapias avanzadas. Esta nueva guía tiene en cuenta la experiencia adquirida con la autorización de estos medicamentos, así como la experiencia con el asesoramiento científico y la asistencia protocolaria.

También proporciona asesoramiento sobre la detección precoz de riesgos durante el desarrollo y proporciona un marco para la mitigación efectiva de sus consecuencias para los pacientes. Además, la revisión proporciona asesoramiento metodológico sobre el diseño de estudios apropiados de post-autorización para dar seguimiento a la seguridad y eficacia de estos medicamentos.

Finalmente, el plan de acción contempla la celebración de sesiones continuas de sensibilización y capacitación. La EMA organiza estas sesiones junto con la red europea dedicada a temas relacionados con las terapias avanzadas.

No obstante, desde el sector abogan por trabajar en una armonización que facilite la rápida incorporación de estas terapias en el mercado. “Uno de los objetivos clave es la coherencia y la armonización entre los países de Europa. Hay una serie de diferencias importantes entre los marcos regulatorios de los países europeos, que incluyen cuestiones importantes como la exención hospitalaria y los requisitos de buenas prácticas de fabricación (GMP) para terapias genéticas, así como enfoques de reembolso que crean desafíos para las empresas farmacéuticas que intentan comercializar estas nuevas terapias avanzadas de manera oportuna”, explica Janet Lynch Lambert, CEO de la Alliance for Regenerativa Medicines (ARM).



En este sentido, la organización ha lanzado una serie de recomendaciones para abordar estas barreras. En primer lugar llaman a adoptar un enfoque pragmático en lo referente a los requisitos de licencia para los ATMPs. Aquí, insisten en la necesidad de adoptar modelos de fabricación innovadores. El sistema regulatorio actual, señala la organización, debe tener en cuenta que la producción de estas terapias avanzadas no se desarrollan en instalaciones de fabricación tradicionales y, por tanto, los criterios de cara a lograr la autorización centralizada deberían contar con esta particularidad.

Además, abogan por la adopción de 'master files'. Se trata de apostar por la creación de un archivo celular que actúe como pasaporte sobre la historia y procedencia de las células. Este ya ha sido respaldado en Reino Unido y la organización considera que adoptarlo a nivel europeo eliminaría parte de la carga administrativa para los solicitantes de autorización.

Los productos de terapia génica y algunos medicamentos de terapia celular somática entran dentro de la definición de GMO y deben cumplir con los requisitos de las Directivas y Regulaciones GMO cuando los ensayos clínicos para medicamentos genéticos se lleven a cabo en Europa. Las dos directivas que se aplican son: Directiva 2001/18 / CE y Directiva 2009/41 / CE. No obstante, apuntan desde la ARM, estas no están específicamente diseñadas para todas las particularidades de estos medicamentos, planteando una serie de cuestiones específicas cuando los medicamentos de terapia génica necesitan la aprobación de las autoridades a nivel nacional o niveles regionales. Además, existen amplias divergencias en su aplicación en los Estados miembros. Dado que los requisitos difieren entre los Estados miembros, la autorización de ensayos clínicos plantea un desafío, especialmente en el contexto de ensayos clínicos multicéntricos.

En este sentido, tanto la ARM, como las patronales EFPIA, EBE y EuropaBio creen que, para mantener la competitividad de la UE, promover el desarrollo de ATMPs innovadores y permitir el acceso del paciente a estos medica-



mentos sería necesario tratar a los materiales de partida en función de sus particularidades, debido a su origen humano y desarrollar estándares específicos.

En materia regulatoria, la patronal considera necesario que el procedimiento de certificación se extienda también, a parte de a las Pymes, a instituciones académicas y las incubadoras de spin-offs, así como para las empresas más grandes. También se propone que no se exija la certificación GMP antes de solicitar una autori-

zación para un ensayo clínico y que la inspección y certificación GMP pueda llevarse a cabo en paralelo a la evaluación del ensayos clínicos por parte de las agencias reguladoras. Asimismo, en lo referente a la exención hospitalaria, consideran que la Comisión Europea debería considerar la emisión de directrices que definan más específicamente el alcance y los requisitos de este procedimiento para los ATMPs, A pesar de todas estas peticiones, tal y como apunta Lambert, "los reguladores en Europa y



en todo el mundo están haciendo un excelente trabajo al contar con la colaboración de la industria y de otros agentes implicados en los Atmp". Un trabajo que viene impulsado por el "optimismo generado sobre lo que estas terapias podrán aportar para los pacientes, lo que impulsa una atmósfera constructiva y comprometida; el plan de acción en ATMP lanzado por la UE es un ejemplo de un trabajo realmente colaborativo entre la EMA, la Comisión y las agencias nacionales".

AVANCE INVESTIGADOR

Con todo, es cierto que la I+D en este campo está creciendo de forma exponencial. Tal y como se desprende del último informe publicado por ARM, a día de hoy existen un total de 959 ensayos clínicos de terapias avanzadas en el mundo (Figura 1). Y es que en los últimos años estos estudios han aumentado más de un 33 por ciento. En concreto, en 2015 se encontraban activos un total de 631 ensayos clínicos en medicina regenerativa.

Del total de ensayos activos hasta el momento, 320 se encuentran en fase I de desarrollo, 549 en fase II y 90 en fase III. Además, el informe especifica los ensayos por tipo de tratamiento. De este modo, 319 corresponden a terapias génicas, 284 a terapias con genes modificados, 332 a terapia celular y 24 a ingeniería de tejidos.

En cuanto a las áreas terapéuticas, el 53 por ciento (509 en total) de todos los ensayos se centran en oncología. Concretamente, la organización destaca ensayos centrados en leucemia, linfoma, cáncer de mama, vejiga, útero, ovarios, colon y páncreas. Además, casi 1 de cada 10 se centra en trastornos cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio. Un seis por ciento (58 ensayos clínicos) se centran en enfermedades del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple, Alzheimer o Parkinson.

Otra de las principales barreras para estas terapias avanzadas tiene que ver con el aspecto comercial y económico. De hecho, de las 10 terapias aprobadas hasta el momento por la Unión Europea, cuatro se han retirado de la comercialización. Uno de estos fármacos es Glybera, aprobado en 2012 para pacientes adultos con diagnóstico de deficiencia de lipoproteína lipasa (DLPL) hereditaria, y que en 2017 la compañía uniQure decidió retirar la solicitud en curso para la renovación de la autorización de comercialización. En 2016 la farmacéutica TiGenix autorizaba la retirada de ChondroCelect al no obtener los resultados comerciales previstos. En abril de 2015 Dendreon UK Limited retiró la autorización de comercialización del medicamento Provenge (Células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con FAP-GM-CSF). Además, la autorización de comercialización para MACI (Matriz compuesta por cultivo de condrocitos autólogos) fue suspendida al cerrar las instalaciones de producción de esta terapia en la Unión Europea.

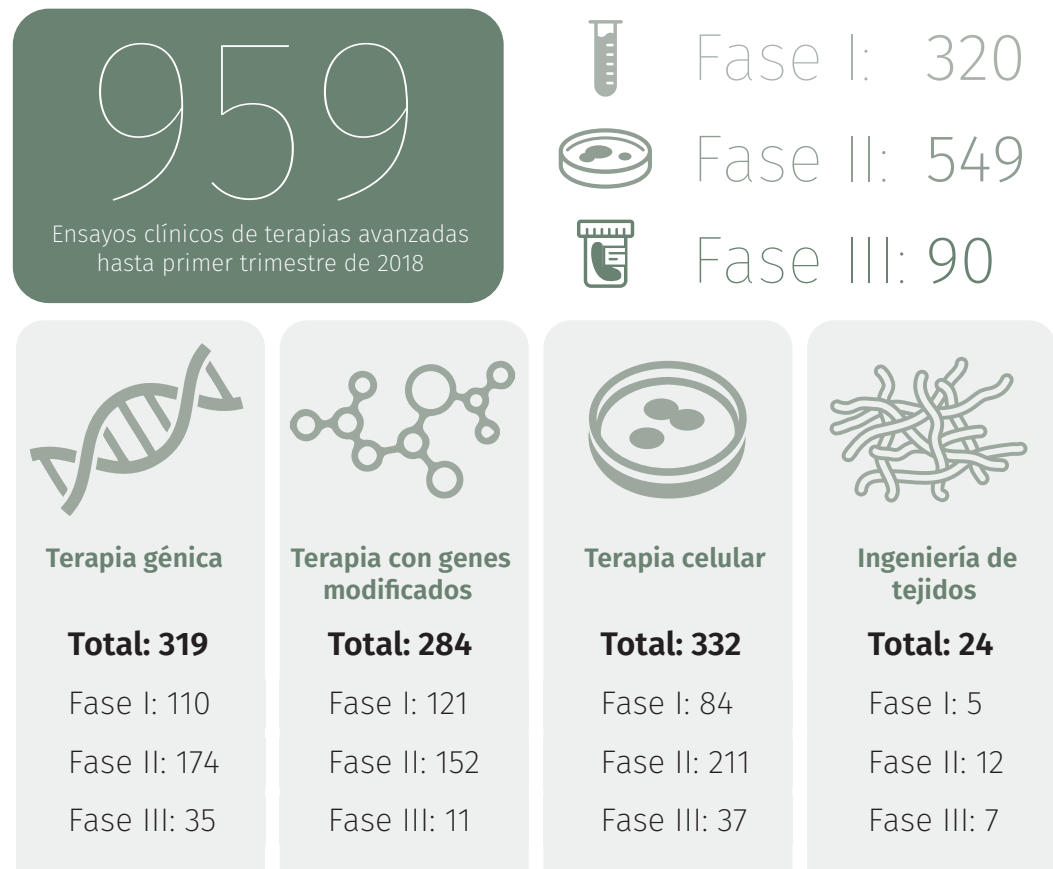
En este sentido, desde la ARM confirman que el principal desafío al que se enfrentan esta terapia es el entorno de reembolso. "Este es un desafío en Europa y en otras partes del mundo", explica Lambert. "Aunque los pacientes, los legisladores y los

contribuyentes generalmente están muy interesados y entusiasmados con los ATMP, la infraestructura para el reembolso no fue diseñada para tratar con terapias que se espera que proporcionen beneficios potencialmente curativos a largo plazo después de una administración inicial de la terapia", puntualiza. Por ello, considera que los sistemas de reembolso "deben evolucionar para manejar tratamientos transformadores únicos porque, en general, fueron diseñados para el tratamiento de enfermedades crónicas; estas terapias tienen un inmenso valor potencial para los pacientes y nuestro sistema de atención médica".

Existen un total de 959 ensayos clínicos de terapias avanzadas en el mundo; 320 estudios se encuentran en fase I y 549 en fase II de desarrollo

FIGURA 1

I+D EN TERAPIAS REGENERATIVAS



Fuente: Alliance for Regenerative Medicine.



OPINIÓN

Algunos desafíos del desarrollo de las terapias avanzadas

Tenemos grandes esperanzas en la contribución a la salud que pueden conseguir las terapias avanzadas. Sin embargo, la transformación de los avances científicos en acceso real de los pacientes a tratamientos útiles se está produciendo muy lentamente. En lo que se refiere a productos de fabricación industrial, se ha autorizado ya la comercialización de algunos productos pero, hasta la fecha, ninguno ha conseguido acceso regular financiado en el SNS. La aprobación de usos terapéuticos bajo exención hospitalaria demostrando cumplimiento de las garantías regulatorias necesarias también ha sido muy limitada.

En este contexto, se plantean en la Unión Europea diversas iniciativas para mejorar en los próximos años los procesos de desarrollo, aprobación y acceso final a las terapias avanzadas por los pacientes en los sistemas de salud.

Algunos de los desafíos se refieren al desarrollo clínico de las terapias avanzadas, puesto que éstas deben demostrar su eficacia y utilidad terapéutica de acuerdo con los estándares exigibles para cualquier otro medicamento.

La realización de ensayos clínicos multicéntricos europeos con terapias avanzadas es actualmente un reto y es todavía necesario armonizar los requerimientos de las agencias de medicamentos para la evaluación y aprobación de estos productos en la etapa de investigación. La falta de coherencia dificulta notablemente la realización de ensayos multina-

La transformación de los avances científicos en acceso se está produciendo lentamente



CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ

*Médico especialista en Farmacología Clínica.
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda*



ENRIQUE GÓMEZ BARRENA

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología Hospital Universitario La Paz Catedrático Universidad Autónoma de Madrid

cionales europeos y supone un encarecimiento y entretimiento de su desarrollo.

Además, la complejidad y especificidad de las terapias avanzadas, a veces con utilización concomitante de procedimientos quirúrgicos y a menudo dirigidas además al tratamiento de enfermedades minoritarias, hace que los datos clínicos de eficacia y seguridad deban obtenerse en ensayos clínicos difíciles, en poblaciones pequeñas, en los que es un reto mantener el necesario diseño controlado, en los que a menudo se deben utilizar variables intermedias, y donde existe una alta necesidad de diseños nuevos y adaptativos. Todo un reto para investigadores y reguladores.

Asimismo, no será raro que la eficacia a largo plazo y la eficacia en variables clínicamente relevantes necesite de largos seguimientos tras el tratamiento. Esto podría llevar en algunos casos a proponer que la evaluación final, no sólo de segu-

ridad, sino también de utilidad terapéutica, se complete en el período post autorización, tiempo después de una administración única, sin duda un desafío también para los financiadores.

Otro aspecto es el coste de la producción y transporte de las terapias avanzadas y la complejidad de encajar los modelos industriales con las particularidades de estas terapias, que a menudo serán individualizadas en su concepción y fabricación. Es necesario conjugar además los desarrollos comerciales con la producción no comercial y el uso terapéutico de terapias avanzadas individualizadas bajo la llamada exención hospitalaria. En este sentido debe fomentarse la colaboración público privada para la mejor obtención de conocimiento científico y facilitar la consecución de productos que demuestran ser eficaces y seguros, buscando la complementariedad en el sistema sanitario, con el objetivo de ofrecer a los pacientes el mejor acceso posible. ■