

Fases del ciclo de vida de un medicamento de terapia avanzada y tipos de autorización regulatoria

Eulàlia Olesti^{1,2}, Sara Varea^{1,2} y Gonzalo Calvo^{1,2}

¹Servicio de Farmacología Clínica, Área del Medicamento, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona

²Grupo de Investigación Transversal en Farmacología Clínica, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer, Barcelona

Resumen

En 2007, la Comisión Europea estableció que las terapias avanzadas (productos celulares, ingeniería de tejidos y terapia génica) debían ser consideradas medicamentos y, por lo tanto, cumplir con los estándares regulatorios europeos. Así, para poder tratar pacientes con este tipo de terapias se deben seguir las distintas fases del desarrollo de fármacos. La primera fase es la de investigación básica, que incluye el desarrollo del producto, pruebas de fabricación de la terapia y distintos estudios preclínicos que evalúen la eficacia, la toxicidad y la farmacocinética del producto.

Tras una primera evaluación favorable del riesgo-beneficio se puede solicitar el primer ensayo clínico en humanos con el fin de evaluar la seguridad del producto. Posteriormente, si los resultados son los esperados, se pueden realizar más estudios para evaluar la eficacia del tratamiento y confirmar la indicación clínica. Si la relación riesgo-beneficio es favorable, se puede solicitar la autorización para la comercialización del producto mediante el procedimiento centralizado en la Agencia Europea de Medicamentos. Existen diferentes tipos de aprobación regulatoria (estándar, condicional o en circunstancias excepcionales) dependiendo de la enfermedad y de los datos disponibles. Tras la autorización, el titular del medicamento debe presentar informes periódicos de seguridad y eficacia, y realizar un extenso seguimiento de los resultados obtenidos del producto en el mercado.

Palabras clave: regulación de terapias avanzadas, autorización de comercialización, experimentos preclínicos, fabricación de terapias avanzadas, desarrollo clínico.

Regulación en terapias avanzadas

En el año 2007, las Instituciones Europeas publicaron un Reglamento (1394/2007) que tuvo una gran trascendencia en el desarrollo de productos celulares y de terapia génica¹, al establecer que las terapias avanzadas eran «productos medicinales» y por lo tanto debían seguir el mismo camino regulatorio que los fármacos tradicionales de síntesis química y los biológicos (como los anticuerpos monoclonales o las insulinas). Así, el desarrollo de productos celulares, de ingeniería de tejidos y las terapias génicas deben cumplir con los estándares regulatorios y las normativas de buenas prácticas establecidas (ya sea durante la fabricación del producto bajo las *Good Manufacturing Practices* o bien durante los ensayos clínicos bajo las *Good Clinical Practices*)².

El término «terapias avanzadas» incluye muchos tipos de productos medicinales, tanto puramente celulares (p.ej., los TIL [linfocitos infiltrantes de tumores]) como productos celulares modificados genéticamente (p.ej., la terapia celular CAR [receptor de antígeno quimérico]) y terapias

puramente genéticas (p.ej., vectores virales como los adenoasociados o los lentivirus). En el Reglamento de 2007 se oficializó el Comité de Terapias Avanzadas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) con el fin de dar soporte a la evaluación de medicamentos de terapia avanzada en Europa. Una de las tareas de este comité es proporcionar recomendaciones científicas para una correcta clasificación regulatoria del tipo de producto de terapia avanzada³.

De esta manera, desde el año 2007, las nuevas terapias celulares, génicas y de tejidos deben seguir las distintas fases del desarrollo farmacéutico para un producto medicinal, según la clasificación regulatoria correspondiente. Las fases del ciclo de vida de un medicamento de terapia avanzada se muestran en la figura 1 y se exponen a continuación.

Fase de investigación preclínica y de calidad

Desarrollo preclínico

El ciclo de vida de un medicamento empieza con un primer periodo de

Figura 1. Descripción general del ciclo de vida de un medicamento de terapia avanzada. (Adaptada del proyecto STARS Pilot III Regulatory Support⁴.)



investigación básica y desarrollo preclínico del producto medicinal. En este momento del desarrollo, los investigadores, a partir de una hipótesis clínica, diseñan el producto y realizan los experimentos que permitan evaluar su actividad biológica, su potencial eficacia terapéutica, sus características farmacocinéticas y la detección de señales de seguridad y toxicidad. Esta fase del desarrollo puede incluir ensayos en células o tejidos (p. ej., el uso de líneas celulares que expresen antígenos tumorales para evaluar la citotoxicidad del producto), ensayos con organismos vivos (p. ej., con ratones que modelen la condición a tratar para evaluar el efecto del producto) o ensayos de modelización computacional (pueden simular o predecir potenciales efectos tóxicos del fármaco evaluado)⁵.

Los resultados preclínicos obtenidos en el laboratorio van a definir los siguientes pasos del desarrollo. En aquellos casos en que los experimentos no obtienen datos beneficiosos es recomendable parar el desarrollo y continuar con la búsqueda de otros productos con perspectivas más favorables.

Fabricación de productos de terapia avanzada

Para continuar con el desarrollo de un producto de terapia avanzada es crucial evaluar la calidad del proceso de fabricación. Así, los medicamentos de terapia avanzada deberán ser producidos bajo normas de correcta fabricación, en salas acreditadas. Antes de la primera administración en humanos, los investigadores deberán realizar distintos experimentos para caracterizar el producto y optimizar su fabricación. Además, deben establecer las especificaciones y los criterios de aceptación que evaluarán para cada lote de producto que se quiera administrar a los pacientes. Habitualmente, las especificaciones deben incluir datos de potencia, de seguridad, de ausencia de impurezas, de características fisicoquímicas y de identidad y fenotipo (en caso de productos celulares). Estas especificaciones deben garantizar la robustez del método de fabricación y la calidad del producto en las distintas fases de producción. En este momento del desarrollo

también se deben presentar estudios de estabilidad del producto, descripciones de los métodos analíticos utilizados, etc.⁶.

Las instituciones académicas están desempeñando un papel fundamental en la fabricación de nuevos productos de terapia avanzada⁷. Para distintos tipos de productos autólogos (como las terapias CAR o los TIL), algunos centros académicos europeos están acreditando salas de fabricación bajo las normas de correcta fabricación con el fin de poder ofrecer a sus pacientes nuevos productos de terapia avanzada. La academia, al igual que la industria, debe proporcionar datos a las agencias reguladoras para acreditar el uso de un producto medicinal bajo unos estrictos estándares de calidad.

Solicitud del primer ensayo clínico

Una vez realizados los experimentos preclínicos y tras una evaluación de la fabricación y la calidad del producto de terapia avanzada, los investigadores pueden plantearse pasar a la siguiente fase del desarrollo: la solicitud de autorización del primer ensayo clínico. Para ello, los datos de los experimentos

preclínicos deben ser favorables y la fabricación del producto factible y consistentemente acreditada.

Para solicitar la autorización de un primer ensayo clínico en humanos se debe presentar un paquete de información que incluye el protocolo clínico, donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización del ensayo clínico. También se debe presentar la hoja de información al paciente, que le debe trasladar de manera comprensible y antes de iniciar su participación la voluntariedad de esta, qué objetivos tiene el ensayo, los posibles riesgos, en qué consiste su participación, el tratamiento de sus datos, etc.

Uno de los documentos principales de la solicitud de autorización de ensayo clínico es el IMPD (*Investigational Medicinal Product Dossier*). Este documento contiene la información preclínica y de calidad acumulada durante la fase de investigación básica y debe hacer un primer ejercicio de evaluación del riesgo-beneficio⁸. Antes de la primera administración en humanos, las potenciales ventajas del

medicamento suelen ser teóricas y, por lo tanto, con el ensayo se pretende comprobar una hipótesis (científicamente justificada) en una indicación en concreto y contextualizada con las distintas alternativas terapéuticas. En cuanto a la evaluación de los riesgos, estos pueden identificarse durante el desarrollo preclínico del producto, y hay otros que se pueden deducir del mecanismo de acción del fármaco y de su aparición con productos similares. La monitorización y la vigilancia de los riesgos debe ser constante a lo largo del desarrollo, e integral, para poder asesorar sobre el potencial riesgo-beneficio del producto antes de su administración en humanos.

Toda esta documentación (juntamente con otra de índole administrativa y local) debe ser enviada tanto a la agencia reguladora correspondiente como a un comité de ética e investigación con medicamentos para su evaluación. En enero de 2023 entró en vigor en Europa un nuevo canal de solicitudes de ensayos clínicos (CTIS, *Clinical Trial Information System*) con el fin de homogeneizar y estandarizar la evaluación de los ensayos clínicos en los

distintos Estados miembros. Este sistema centraliza la evaluación y permite que las distintas agencias reguladoras de los Estados miembros tengan acceso y puedan valorar la documentación regulatoria enviada por el solicitante⁹.

Fase de investigación clínica

Una vez aprobada la documentación para el primer ensayo clínico empieza el desarrollo del producto en pacientes. Hoy en día, las terapias avanzadas suelen ser desarrolladas para pacientes oncológicos (sobre todo con enfermedades hematooncológicas graves) que han recaído o no han respondido a tratamientos anteriores y se encuentran en una fase de la enfermedad muy avanzada o terminal. Para este tipo de indicaciones, el estudio clínico de primera administración ya se suele realizar en pacientes y no en voluntarios sanos. Este primer estudio debe ser exploratorio y las variables clínicas principales deben evaluar la seguridad y el manejo del tratamiento. En aquellos casos en que la terapia tenga resultados favorables de seguridad se puede continuar el desarrollo con otros

estudios clínicos que evalúen la eficacia del producto, ya con una dosis y una indicación claras. Es importante que la población de estudio sea representativa de la población a tratar y que las variables clínicas reflejen el potencial beneficio real para los pacientes.

Finalmente, la realización de estudios confirmatorios con pacientes de distintos hospitales (y hasta en diferentes países) es clave para poder tener los datos adecuados para establecer el balance riesgo-beneficio y, si se obtienen resultados favorables, plantearse la solicitud de autorización de comercialización.

Autorización regulatoria

En caso de que durante el desarrollo clínico el producto de terapia avanzada obtenga resultados favorables y realmente suponga un beneficio para los pacientes, el siguiente paso regulatorio es la solicitud de autorización para la comercialización del medicamento. Para los medicamentos de terapia avanzada, al igual que para otros, como los oncológicos o los medicamentos huérfanos, los solicitantes deben pedir

el procedimiento centralizado en la EMA¹⁰. Dentro de este procedimiento centralizado de la EMA hay distintos tipos de aprobación regulatoria, que dependen de la enfermedad a tratar y de los datos disponibles (Fig. 2). A continuación, se describen los distintos tipos de aprobaciones posibles.

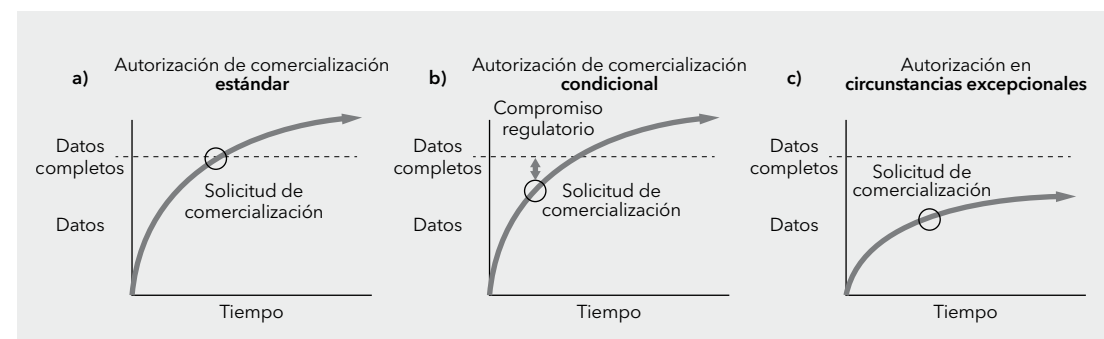
Aprobación estándar

Se deben presentar todos los datos disponibles en el dossier de autorización de uso para su evaluación. La aprobación no caduca y la EMA requiere compromisos de farmacovigilancia tras la aprobación.

Aprobación condicional

Incluye aquellos casos en que el investigador presenta datos de un producto muy prometedor y con una indicación con una alta necesidad médica no cubierta. Se pueden aportar datos inmaduros, pero con el compromiso de presentar el paquete de datos completo en un tiempo determinado. Así, el titular del medicamento se debe comprometer a seguir realizando estudios para obtener más información sobre el producto y demostrar su beneficio terapéutico.

Figura 2. Tipos de autorización de comercialización para los medicamentos que siguen un procedimiento centralizado en la EMA.



La aprobación es para 1 año renovable y suele ir dirigida a medicamentos huérfanos o para enfermedades muy graves sin alternativas terapéuticas.

Circunstancias excepcionales

Es un escenario donde la indicación clínica suele ser para enfermedades raras o muy raras. El solicitante no puede obtener la cantidad de pacientes que se reclutan en los ensayos clínicos con enfermedades más prevalentes. Así, este tipo de aprobación pretende no dejar sin posibilidades terapéuticas a aquella población de estudio escasa en prevalencia. Este tipo de autorización se debe renovar cada 5 años.

Fase de posautorización

Una vez que el producto ha sido evaluado por la agencia reguladora y ha demostrado un balance riesgo-beneficio positivo, recibe la autorización de comercialización. Tras esta autorización, el titular tiene la obligación de presentar a la agencia reguladora informes que recojan datos de seguridad y eficacia del producto en su uso en la práctica clínica. Los informes de seguridad y eficacia se actualizan periódicamente, de manera que las agencias siguen evaluando el riesgo-beneficio tras la autorización mientras el medicamento siga en el mercado¹¹.

Bibliografía

1. Official Journal of the European Union. 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. Vol. 324, 13 November 2007. 2007. p. 122. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/28/9/2155.abstract%0Ahttps://doi.org/10.1007/BF02968135>.
2. Guidelines on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products. Disponible en: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-04/pharm731_2ib_atmps_guidelines_0.pdf.
3. Barkholt L, Voltz-Girolt C, Raine J, Salmonson T, Schüssler-Lenz M. Regulatory watch: European regulatory experience with advanced therapy medicinal products. *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 18:8-9.
4. AEMPS. Pilot III: Regulatory Support to Spanish Academia from STARS Core to Comprehensive Curriculum. 2022. (Consultado el 20-4-2022.) Disponible en: <https://www.csa-stars.eu/Pilot-III-Implementing-the-Comprehensive-Curriculum-1761.html>.
5. Gastelurrutia P, Prat-Vidal C, Vives J, Coll R, Bayes-Genís A, Gálvez-Montón C. Transitioning from preclinical evidence to advanced therapy medicinal product: a Spanish experience. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:604434.

6. European Medicines Agency. EMA/CAT/80183/2014 Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. EMA; 2018. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact.
7. Alliance for Regenerative Medicine. Clinical trials in Europe: recent trends in ATMP development. 2019. Disponible en: www.alliancerm.org.
8. IMP-Dossier. 2018. European Investigational Medicinal Product Dossiers - IMPD Guidance. Disponible en: https://www.imp-dossier.eu/imdp_guidance/.
9. European Medicines Agency. EMA/299895/2021 Clinical Trials Information System (CTIS) - Sponsor Handbook. 2021. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact.
10. European Medicines Agency. Marketing authorization. (Consultado el 21-7-2023.) Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation>.
11. European Medicines Agency. EMA/816292/2011 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). 2013. Disponible en: www.ema.europa.eu.