

xxx. MEDICAMENTOS DE TERAPIA DE AVANZADA

INTRODUCCIÓN

El notable avance de la ciencia y la tecnología ha permitido contar con nuevas estrategias para el tratamiento de enfermedades humanas, basadas en células, tejidos e incluso terapia génica.

Frecuentemente se utilizan células y tejidos humanos que no han sido sometidos a una manipulación sustancial para cumplir las mismas funciones en el receptor que en el donante, lo que se conoce como uso homólogo. Ejemplo de esto son los injertos de piel (convencionales, sin manipulación sustancial) para el tratamiento de quemaduras y las células hematopoyéticas pluripotenciales para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas.

En contraposición con los anteriores, se definen como medicamentos de terapia de avanzada (MTAs) las células, productos de terapia génica y de ingeniería de tejidos que han sido manipulados de manera sustancial y/o llevan a cabo funciones diferentes en el receptor que en el donante. Los MTAs abarcan una gran variedad de medicamentos, que representan una amplia gama de estrategias terapéuticas y de propiedades, constituyendo un campo emergente en las ciencias biomédicas que ofrece nuevas oportunidades para el tratamiento de enfermedades, muchas de ellas graves y poco frecuentes, para las cuales no existen alternativas terapéuticas.

Este tipo de medicamentos, dada su naturaleza, se encuentra comprendido en la definición de medicamentos biológicos, por lo que se deben cumplimentar los requerimientos regulatorios establecidos para estos productos. Sin embargo, considerando su alta complejidad, es necesario tener en cuenta pautas específicas respecto a los aspectos de calidad, evaluación no clínica y desarrollo clínico, así como también su seguimiento post-comercialización.

Los MTAs se clasifican en las siguientes categorías:

- Medicamento de terapia génica,
- Medicamento de terapia celular somática,
- Producto de ingeniería tisular,
- Medicamento combinado de terapia de avanzada.

Cada uno de ellos posee características particulares.

A continuación, se mencionan algunos de los aspectos únicos de estos productos que requieren especial atención.

ASPECTOS DE CALIDAD

En la elaboración de los MTAs hay que considerar que no siempre es posible distinguir claramente el principio activo y el producto terminado y, dependiendo de la modalidad, algunos MTAs pueden tener múltiples materiales de partida, intermediarios críticos o materiales que no necesariamente se ajustan a los requisitos regulatorios de los productos biológicos.

La alta variabilidad y limitada caracterización para algunos MTAs dificultan la demostración de comparabilidad frente a cambios en el proceso de elaboración. Debido a estas características, sumadas a la rápida evolución en el campo de los MTAs, adquiere especial importancia el enfoque basado en plataformas, que consiste en aplicar procedimientos previamente validados (por ejemplo, para la expresión génica, cultivos celulares, purificación, etc.) a nuevos productos, con mínimas adaptaciones. Con el tiempo, y a medida que se acumula experiencia en el desarrollo de estas terapias, resulta cada vez más valioso aprovechar datos y conocimientos generados a partir de productos similares. Este enfoque facilita la estandarización de procesos y metodologías, al tiempo que ofrece la flexibilidad necesaria para ajustarse a distintos tipos de productos. Por ejemplo, esta estrategia puede aplicarse tanto a terapias génicas basadas en vectores virales como a aquellas que utilizan ARN mensajero.

El desarrollo de un proceso de fabricación comercial de medicamentos tiene como objetivo principal lograr una producción consistente con la calidad deseada. Si bien existen diversas estrategias, el enfoque debe basarse en principios científicos y de gestión de riesgo. Considerando los desafíos inherentes al desarrollo de los MTAs, los estudios de desarrollo al momento de la presentación del registro podrían ser menos extensos de lo esperado. En este contexto, es importante implementar soluciones prácticas basadas en conocimientos previos y gestión de riesgos para seleccionar cuidadosamente los datos que se generarán antes y después de la presentación regulatoria.

La escasez de materiales representa un desafío común en el desarrollo de MTAs de terapias celulares,

principalmente en terapias autólogas, afectando tanto las muestras de principio activo y producto terminado como el material de partida. Esta restricción, que en muchos casos comienza desde la adquisición del material de partida, limita la disponibilidad de material para realizar las pruebas de control necesarias. A su vez, el tamaño de los lotes de MTAs suele ser mucho menor que el de los productos sintéticos o biológicos tradicionales. Esta escala de producción reducida exige una gestión rigurosa de la cantidad de material asignado a los estudios analíticos (ensayos de liberación, establecimiento de estándares de referencia, validación, comparabilidad o estudios de estabilidad) en relación con la porción destinada al uso clínico. Dada la escasez de material como factor limitante en los ensayos, es fundamental desarrollar herramientas analíticas no destructivas y enfoques alternativos que reduzcan su uso. En este contexto, resulta imprescindible una evaluación crítica que tome en cuenta estas limitaciones. Sin embargo, por su propia naturaleza, es imprescindible contar con las más altas garantías de esterilidad, controles muy exigentes a lo largo de toda la cadena de producción, lo que puede llegar a incluir las certificaciones de ausencia de organismos patógenos o adventicios habitualmente no incluidos en los controles de esterilidad, como diferentes virus humanos y animales, (y priones) utilizando herramientas modernas de detección hasta de análisis metagenómico.

En algunos casos, como el de las terapias basadas en células, los materiales de partida requieren consideraciones específicas debido al riesgo potencial de contaminación por agentes adventicios en el producto terminado que podrían tener consecuencias severas en el paciente. Esto se hace aún más evidente cuando los materiales de partida resultan ser de origen alogénico o xenogénico.

La calidad de las materias primas impacta en la calidad del producto terminado. Sin embargo, debido a que el desarrollo y el conocimiento de los MTAs se encuentran en evolución constante, frecuentemente no es claro cuáles atributos de las materias primas pueden impactar de forma crítica en la calidad, pureza y seguridad del principio activo y del producto terminado. Por lo tanto, los desarrolladores deberán tener en cuenta estas consideraciones al seleccionar, caracterizar y controlar las materias primas utilizadas en el proceso de fabricación. Adicionalmente, al abordar estos aspectos, es fundamental considerar el marco regulatorio vigente aplicable en cada jurisdicción, incluyendo, cuando corresponda, otras legislaciones nacionales específicas relacionadas con los materiales de partida, como por ejemplo:

- Las células y tejidos utilizados como materiales de partida en los MTAs se encuentran sujetos a la legislación nacional que incumbe a la donación, adquisición, pruebas, procesamiento, conservación, almacenamiento y distribución.
- La utilización de sangre o componentes de la sangre como materiales de partida en los MTAs se encuentran sujetos a la legislación nacional que establece los requisitos técnicos para la selección de donantes, recolección y análisis de sangre y componentes de la sangre.

ASPECTOS NO CLÍNICOS

En cuanto a la evaluación no clínica de este tipo de medicamentos, la carencia en muchos casos de modelos animales relevantes es una importante limitación. Por ejemplo, para productos de terapia génica basadas en vectores virales, las diferencias en el tropismo tisular entre especies resultan ser un limitante ya que el vector viral puede no infectar a distintas especies animales. Por otro lado, considerando los productos basados en células, pueden existir diferencias respecto a las respuestas inmunológicas y/o fisiológicas entre el modelo animal y el humano inherentes a la heterogeneidad interespecie. A su vez, para muchos MTAs, los estudios tradicionales de farmacocinética no son relevantes, y los estudios de toxicidad por dosis repetida no siempre son aplicables, sobre todo si el tratamiento es de dosis única. Es por ello que el desarrollo del plan de investigación no clínica debe ser realizado en consideración de estos aspectos, entre otros.

ASPECTOS CLÍNICOS

Debido a la naturaleza y características particulares de los MTAs el diseño de los estudios clínicos también presenta desafíos significativos. Aunque los principios generales de desarrollo clínico deben estar alineados con los de los medicamentos convencionales, las fases I, II y III no siempre se aplican de manera tradicional. La utilidad limitada de los modelos animales hace que los estudios clínicos tempranos en humanos sean fundamentales para definir la dosis adecuada y evaluar la seguridad del medicamento. Entre otros aspectos a

233 tener en cuenta, en el caso de las enfermedades
 234 raras o poco frecuentes, los estudios clínicos
 235 pueden ser realizados con bajo número de
 236 participantes, impactando de esta manera en su
 237 análisis estadístico y la necesidad de reclutar
 238 pacientes a nivel global. Además, para este tipo
 239 de enfermedades, se carece de datos bien
 240 documentados sobre la enfermedad y, por lo
 241 tanto, no resulta claro cuáles serán los efectos
 242 terapéuticos a determinar. La ausencia de un
 243 grupo control con placebo, en determinadas
 244 circunstancias, requiere la adaptación del diseño
 245 de los estudios clínicos. Asimismo, la falta de un
 246 comparador adecuado, como ocurre cuando no
 247 existe una alternativa terapéutica disponible,
 248 puede dificultar la evaluación de la eficacia.

249 Debe tenerse en cuenta además que, en
 250 algunos casos, los efectos del medicamento
 251 pueden durar varios años y, por lo tanto, es
 252 esencial el seguimiento a largo plazo del
 253 paciente. Esto último requiere de un sistema
 254 robusto de trazabilidad que abarque desde la
 255 obtención de las células (según el tipo del
 256 producto) hasta la administración del producto y
 257 su efecto clínico, donde pueda asociarse cada lote
 258 del producto a un paciente específico incluso
 259 muchos años después del tratamiento.

260 ENFOQUE BASADO EN RIESGO

261 El enfoque basado en riesgos implica la
 262 identificación y evaluación sistemática de todos
 263 los riesgos potenciales que pueden afectar la
 264 calidad, seguridad y eficacia del producto, desde
 265 su desarrollo hasta su uso en pacientes. Este
 266 enfoque, basado en la ciencia y la evidencia,
 267 deberá considerar factores inherentes a los
 268 MTAs, como la manipulación de células y
 269 tejidos, la terapia génica y celular, que pueden
 270 aumentar riesgos como la transformación
 271 tumoral, la inmunogenicidad y la toxicidad. Es
 272 crucial identificar y mitigar estos riesgos para
 273 garantizar la protección de los pacientes y
 274 asegurar que los MTAs cumplan con los
 275 estándares de calidad y seguridad.

276 GLOSARIO

277 **Alogénico:** se refiere a células y tejidos
 278 donados por una persona que se utilizan para
 279 tratar una condición médica en otra persona.

280 **Autólogo:** se refiere a células y tejidos
 281 obtenidos de una persona y que se utilizan para
 282 tratar una afección médica en esa misma persona.

283 **Donante:** persona viva o fallecida que es la
 284 fuente de células o tejidos para un producto de
 285 células, tejidos o productos basados en células o
 286 tejidos.

287 **Manipulación mínima o no sustancial:**
 288 concepto según el cual las células o tejidos no
 289 pasan por etapas de procesamiento que podrían
 290 alterar sustancialmente su perfil de riesgo (que

291 podría incluir características tales como
 292 propiedades estructurales y
 293 funcionalidad), o que podrían inducir su
 294 diferenciación, activación, potencial de
 295 proliferación o actividad metabólica. Las
 296 células y tejidos mínimamente
 297 manipulados no deben tener un efecto
 298 sistémico y deben depender de su propia
 299 actividad metabólica para su función
 300 primaria.

301 **Medicamento combinado de**
 302 **terapia avanzada:** medicamento de
 303 terapia avanzada que cumple las
 304 siguientes condiciones:

305 a. tiene que incorporar, como parte
 306 integrante del mismo, uno o más
 307 productos médicos, o uno o más
 308 productos médicos implantables activos;
 309 y

310 b. su parte celular o tisular tiene que
 311 contener células o tejidos viables, o su
 312 parte celular o tisular que contenga
 313 células o tejidos no viables tiene que
 314 poder ejercer en el organismo humano
 315 una acción que pueda considerarse
 316 fundamental respecto de la de los
 317 productos médicos mencionados.

318 **Medicamento de terapia celular**
 319 **somática:** medicamento de terapia de
 320 avanzada con las características
 321 siguientes:

322 a. Contiene células o tejidos, o está
 323 constituido por ellos, que han sido objeto
 324 de manipulación sustancial de modo que
 325 se hayan alterado sus características
 326 biológicas, funciones fisiológicas o
 327 propiedades estructurales pertinentes
 328 para el uso clínico previsto, o por células
 329 o tejidos que no se pretende destinar a la
 330 misma función esencial en el receptor y
 331 en el donante;

332 b. Se presenta con propiedades para
 333 ser administrado a seres humanos con el
 334 objeto de tratar, prevenir o diagnosticar
 335 una enfermedad mediante la acción
 336 farmacológica, inmunológica o
 337 metabólica de sus células o tejidos.

338 **Medicamento de terapia génica:**
 339 medicamento de terapia de avanzada con
 340 las características siguientes:

341 a. incluye un principio activo que
 342 contiene un ácido nucleico recombinante,
 343 o está constituido por él, utilizado en
 344 seres humanos, o administrado a los
 345 mismos, con objeto de regular, reparar,
 346 sustituir, añadir o eliminar una secuencia
 347 génica;

348 b. su efecto terapéutico, profiláctico o
 349 su uso diagnóstico depende directamente
 350 de la secuencia del ácido nucleico

351 recombinante que contenga, o del producto de la
352 expresión genética de dicha secuencia.

353 Los medicamentos de terapia génica no
354 incluyen las vacunas contra enfermedades
355 infecciosas.

356 **Producto de ingeniería tisular:**
357 medicamento de terapia de avanzada con las
358 características siguientes:

359 a. que contiene o está formado por células o
360 tejidos manipulados por ingeniería, y

361 b. del que se alega que tiene propiedades, se
362 emplea o se administra a las personas para
363 regenerar, restaurar o reemplazar un tejido
364 humano.

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

372 **Uso homólogo (misma función esencial):** se
373 refiere al concepto según el cual células o tejidos
374 trasplantados desempeñan en el receptor la
375 misma función esencial - o una muy similar- a la
376 que cumplen en el organismo del donante. Por
377 ejemplo, la infusión de células de la médula ósea
378 para la reconstitución hematopoyética se
379 consideraría un uso homólogo, mientras que el
380 uso de células mononucleadas derivadas de la
381 médula ósea para el tratamiento de lesiones de la
382 médula espinal, insuficiencia cardíaca u
383 osteoartritis se consideraría un uso no homólogo.

384 **Vector:** agente de transmisión; por ejemplo,
385 un vector de ADN es una molécula de ADN que
386 transmite información genética de una célula u
387 organismo a otro.

388 **Xenogénico:** denota células, tejidos u
389 órganos que se originan de una especie y son
390 administrados a un individuo de otra especie.

391

392

393