



## EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

**Terapias avanzadas****Advanced therapies**María Jesús Lamas-Díaz<sup>1</sup>, Hernández-García-García<sup>2</sup><sup>1</sup>Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España. <sup>2</sup>Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España.**Autor para correspondencia**

María Jesús Lamas Díaz  
Agencia Española de Medicamentos  
y Productos Sanitarios (AEMPS)  
Calle Campezo 1, Edificio 8 E  
28022 Madrid, España.

Correo electrónico:  
sdaem@aemps.es

Recibido el 22 de noviembre de 2019;  
aceptado el 29 de noviembre de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11373

**Cómo citar este trabajo**

Lamas-Díaz MJ, Hernández-García C. Terapias avanzadas. Farm Hosp. 2020;44(1):1-2.

Vivimos una época emocionante de la farmacología. En los últimos años hemos visto cómo estrategias terapéuticas nuevas en el abordaje de neoplasias o de enfermedades raras han cambiado el curso de la vida de estos enfermos. En concreto, la aparición de los medicamentos de terapias avanzadas (MTA) han supuesto, en casos como leucemias agudas refractarias o linfomas de célula grande difusa refractarios, una expectativa realista de curación. Igualmente, patologías anteriormente huérfanas y devastadoras, como la atrofia muscular espinal, disponen ahora de prometedoras terapias génicas. La investigación y desarrollo de los MTA tienen una saludable vitalidad. Algunos factores catalizadores de este movimiento surgen de un favorable y acertado marco regulatorio que ha permitido por una parte, con el Reglamento de Terapias Avanzadas, dotar a su desarrollo de un alto nivel de protección de la salud humana y, al mismo tiempo, asegurar que toda la Unión Europea (UE) se beneficiaba de un desarrollo común, armonizado y con garantías; y por otro, el programa Priority Medicines (PRIME), habilitado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha permitido un desarrollo guiado y rápido para aquellos MTA prometedores dirigidos a necesidades médicas no cubiertas.

El Reglamento (EC) n.º 1394/2007<sup>1</sup> somete a los MTA, por un lado, a los mismos principios que el resto de los medicamentos; a saber, autorización previa a la comercialización del medicamento, necesidad de demostrar calidad, seguridad y eficacia con un balance beneficio-riesgo positivo, y vigilancia postautorización. Por otro, para garantizar esos requerimientos y evaluación armonizados a lo largo de toda la UE, establece que estos medicamentos tienen que seguir el procedimiento de autorización centralizado que coordina la EMA y que concede, para toda la UE al mismo tiempo, la Comisión Europea. Además, este Reglamento crea el Comité de Terapias Avanzadas (CAT) con el fin de evaluar, certificar y clasificar estos MTA. Clasificar un tratamiento a base de células como un medicamento o no, se fundamenta en el grado de manipulación que sufra y de que la función que ejerce sea o no la que inicialmente tenía esta célula. El primer concepto, la manipulación sustancial, se ha ido dilucidando a luz del conocimiento científico. Sin embargo, decidir si una célula, que muchas veces es pluripotencial, ejerce o no la misma función esencial en el receptor que en el donante se vuelve en ocasiones bastante difícil. El procedimiento de certificación que aparece en la legislación es, realmente, un instrumento desarrollado como incentivo a las pequeñas y medianas empresas que están a menudo involucradas en las primeras fases de desarrollo de los MTA,

pero que carecen de los recursos para llevar a cabo ensayos clínicos. Esta certificación garantiza de alguna manera que el desarrollo preclínico y la calidad del producto están correctamente alineados con lo que se esperaría que fuera el desarrollo regulatorio de un producto. Esta medida tiene mucho sentido, porque este tipo de medicamentos inicia su desarrollo en grupos académicos o micro, pequeñas y medianas empresas con frecuencia. De hecho, el ámbito de aplicación del reglamento son los MTA preparados industrialmente o fabricados por un método que supone un proceso industrial. Sin embargo, la propia regulación excluye de este ámbito a los MTA que son preparados de forma no rutinaria de acuerdo con estándares de calidad específicos, usados dentro del mismo Estado miembro en un hospital, bajo la exclusiva responsabilidad profesional de un facultativo para hacer frente a una prescripción médica individual de un producto a medida para un paciente concreto. Esto es lo que se conoce como la cláusula de exención hospitalaria o cláusula de exclusión hospitalaria que da origen a la regulación nacional de los MTA de fabricación no industrial.

Los productos fabricados y administrados al amparo de la exención hospitalaria deben cumplir normas de calidad (la Comisión Europea publicó en 2017 las Directrices de Normas de Correcta Fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada<sup>2</sup>), serán autorizados por la autoridad competente de cada Estado miembro, en nuestro caso la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y los centros autorizados deben asegurar la trazabilidad nacional y los requerimientos de farmacovigilancia, así como estándares específicos de calidad, que serán equivalentes a los que se ofrecen a nivel de la UE para los MTA que siguen el procedimiento centralizado de autorización.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

En nuestro país, esto se ha regulado a través 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. El procedimiento para la solicitud de una autorización requiere la presentación de un dossier que acredite –con las especificidades propias de los MTA– los elementos preclínicos, clínicos y de calidad que permitan evaluar que el balance beneficio/riesgo es positivo. Esto supone, por tanto, que el equipo investigador dispone de datos obtenidos de ensayos clínicos que avalan un provisional balance beneficio/riesgo positivo, y que mientras se amplía el conocimiento del medicamento, se permite el acceso a pacientes que de otra manera no podrían tratarse.

La autorización, como se ha mencionado, se otorga a un hospital, en la figura de su gerente, pero el medicamento no tiene por qué ser fabricado en ese hospital, por cuanto se permite la fabricación por terceros. Ello quiere decir que el centro titular de la autorización de uso es aquel en el que se administra la terapia, pudiendo producirse la fabricación en este mismo centro o en un tercero, siempre y cuando éste haya cedido los datos de calidad del producto al hospital que presenta la solicitud de autorización. La autorización de uso tiene una validez inicial de tres años y puede ser renovada periódicamente, pero es posible incluir la condición de revisión anual. La salida natural de un MTA con autorización de uso es su autorización de comercialización por procedimiento centralizado, pues se entiende que, si puede probar con evidencia suficiente su calidad, eficacia y seguridad, debe favorecerse que todo paciente que lo necesite pueda acceder a él, sin quedar restringido al centro hospitalario de origen.

En España, la cláusula de exclusión hospitalaria es especialmente relevante, ya que existe un tejido investigador potente con una infraestructura de salas blancas adecuada gracias a la inversión y financiación pública de investigación clínica independiente con MTA que alentó a grupos de investigadores como los de la Red de Terapia Celular (TERCEL) del Instituto de Salud Carlos III. Esta infraestructura puede y debe proveer al sistema de ensayos clínicos, así como dar soporte a la producción de medicamentos de terapia avanzada con autorización de uso.

Otro factor determinante en la disponibilidad de MTA es la vía PRIME de la EMA. Este esquema voluntario se basa en una interacción mejorada y un diálogo temprano con los desarrolladores de medicamentos que pueden ofrecer una gran ventaja terapéutica sobre los tratamientos existentes, o beneficiar a los pacientes sin opciones de tratamiento. PRIME se apoya en el marco regulatorio existente y las herramientas ya disponibles, como el asesoramiento científico y la evaluación acelerada. Con el diálogo temprano con los desarrolladores de medicamentos, se pretende mejorar los diseños de ensayos clínicos y que los pacientes solo participen en ensayos diseñados para proporcionar los datos necesarios. Para ser aceptado en PRIME, un medicamento debe mostrar su potencial con base en datos clínicos tempranos. En este momento, hay 21 MTA en los 45 incluidos en PRIME, y cubren indicaciones hematológicas, tumores sólidos, hemofilia y enfermedades (ultra)raras. Sirva de ejemplo de la importancia de esta vía que en el año 2018 se autorizaron los primeros medicamentos que se habían adherido a PRIME, Yescarta® y Kimryah®, dos terapias avanzadas.

Por último, la aprobación del Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: Medicamentos CAR en 2018<sup>3</sup>, ha establecido un modelo organizativo y asistencial dirigido a conseguir la utilización óptima de estos medicamentos y garantizar el acceso equitativo, seguro y eficiente. Es preciso reconocer el importante papel que los especialistas en farmacia hospitalaria desempeñan en el sostenimiento de este modelo organizativo como actores protagonistas de una asistencia de calidad: formando parte de los equipos médicos, investigadores, y garantizando la selección del medicamento más adecuado, para el paciente indicado, en el momento oportuno, bajo los más altos estándares de calidad en todo su proceso<sup>4</sup>. En definitiva, sobre los cimientos de una regulación que da solidez y aliento al desarrollo industrial y no industrial de terapias avanzadas, con una vibrante actividad investigadora y un Plan de acceso en el Sistema Nacional de Salud, veremos medicamentos verdaderamente innovadores en el beneficio de nuestros pacientes.

## Bibliografía

1. Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 324 (10 de diciembre de 2007).
2. European Commission. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Bruselas: European Commission; 2017 [consultado 28/10/2019]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017\\_11\\_22\\_guidelines\\_gmp\\_for\\_atmps.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf)
3. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan de abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS): medicamentos CAR [consultado 28/10/2019]. Disponible en: [https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan\\_Abordaje\\_Terapias\\_Avanzadas\\_SNS\\_15112018.pdf](https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf)
4. Moreno-Martínez ME, Vinent-Genestar J, Muñoz-Sánchez C, Carreras-Soler MJ. Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CART. Farm Hosp. 2020;44(1):26-31.