

Terapias avanzadas en patologías musculares, articulares e inmunológicas

Durante los últimos 10 años han sido autorizados nuevos medicamentos basados en terapia génica, celular e ingeniería tisular, y referidos en la legislación europea como **medicamentos de terapia avanzada** o ATMP. Estos productos de terapia génica o celular se consideran medicamentos biológicos, tal como define el anexo I de la Directiva 2001/83/CE.

Los medicamentos basados en **terapia génica** tienen como objetivo conseguir un efecto terapéutico en el paciente mediante la expresión de un gen determinado en las células diana. Los de **terapia celular somática** se administran para prevenir, tratar o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de las células o tejidos. Los **productos de ingeniería tisular** se utilizan para el reemplazo, sustitución o reparación estructural del tejido. Si las células o tejidos viables incorporan un producto sanitario podría considerarse como **medicamento combinado de terapia avanzada**.

Regulación en la Unión Europea (UE): la legislación sobre medicamentos de terapia avanzada en la UE está principalmente recogida en un Reglamento y varias Directivas. Están regulados por el **Reglamento (CE) Nº 1394/2007** que establece normas específicas para la autorización, supervisión y farmacovigilancia de estos medicamentos e incluye incentivos para promover la competitividad de las empresas europeas en esta área. Para solicitar una autorización de comercialización se deben seguir los requisitos generales para documentar la calidad, el desarrollo no clínico y clínico del producto según el anexo I de la Directiva 2001/83/CE, modificada por la Directiva 2009/120/CE.

Procedimiento de evaluación: la autorización de comercialización de

los medicamentos de terapia avanzada en la UE debe seguir el procedimiento centralizado de evaluación coordinado por la EMA. Una vez que finaliza el periodo de evaluación, la EMA emite una opinión que da como resultado una única autorización de comercialización para el conjunto de la UE y estados asociados. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) emite la opinión final sobre la eficacia y seguridad para todos los medicamentos de uso humano que sigan el procedimiento centralizado de evaluación. Para los medicamentos de terapia avanzada, el Comité de Terapias Avanzadas (CAT) prepara un borrador de opinión, que se envía al CHMP para que adopte la opinión final. La evaluación de una solicitud de un nuevo medicamento puede durar hasta 210 días "activos". El Reglamento excluye de su ámbito de aplicación los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial y elaborados para un paciente específico. Estos medicamentos son regulados en cada país miembro.

Regulación en España: los medicamentos excluidos del ámbito de aplicación del Reglamento, están regulados en España a través del **Real Decreto 477/2014** que establece los requisitos y garantías de calidad, seguridad y eficacia que deben cumplir los **medicamentos de terapia avanzada y fabricación no industrial**. Los medicamentos autorizados según el RD no podrán utilizarse fuera del marco de la institución hospitalaria a la que se haya concedido la autorización y no podrán ser exportados. La autorización de ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada es también competencia de las agencias nacionales, aunque los requisitos generales los establece la legislación europea.

Medicamentos de terapia avanzada autorizados: hasta el final de 2017 se han autorizado por procedimiento centralizado 10 medicamentos de terapia avanzada (4 basados en terapia génica y 6 basados en terapia celular).

- **ChondroCelect®:** es una suspensión de condrocitos autólogos, viables y caracterizados, cultivados *ex vivo*, que expresan proteínas marcadoras específicas. Está indicado para la reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla (grado III o IV de la clasificación de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago [ICRS]) en adultos. El 29 de julio de 2016, la Comisión Europea retiró la autorización de comercialización en la UE que fue previamente solicitada por el titular de la autorización por motivos comerciales.

- **Glybera®:** ha sido el primer medicamento de terapia génica que ha conseguido la autorización de comercialización en la UE. Está indicado para pacientes adultos con deficiencia de lipoproteína lipasa hereditaria (DLPL) que hayan presentado ataques múltiples o graves de pancreatitis a pesar de seguir una dieta baja en grasas. Su principio activo es alipogén tiparvovec que contiene una variante del gen de la lipoproteínilipasa humana en un vector viral que es deficiente para replicación. Durante los 5 años siguientes a la autorización de comercialización solamente un paciente parece haber sido tratado con Glybera®. Este medicamento ya no se encuentra disponible ya que su autorización de comercialización expiró el 28 de octubre de 2017 a raíz de la decisión de la compañía de no solicitar su renovación debido a la falta de demanda de este producto.

- **MACI®:** el principio activo son condrocitos autólogos viables caracterizados, cultivados *ex vivo* que expresan genes marcadores específicos de condrocitos, sembrados en una membrana de colágeno de tipo I/III (de 14,5 cm²) de origen porcino con marcado CE. Está indicado para la reparación de lesiones del cartílago de la rodilla (grado III o IV de la Escala modificada de Outerbridge) de 3 a 20 cm² en pacientes adultos con esqueleto maduro. No se ha establecido la eficacia y seguridad de MACI en pacientes menores de 18 años. Está suspendido desde finales de 2014 debido al cierre del lugar de fabricación en la UE por razones comerciales.
- **Provenge®:** es un medicamento de inmunoterapia celular autólogo diseñado para estimular una respuesta inmune frente al cáncer de próstata. El principio activo (denominado Sipuleucel-T) consiste en células mononucleares autólogas de sangre periférica que se han activado *ex vivo* con la proteína de fusión recombinante PA2024. El mecanismo de acción propuesto es la inducción de una respuesta inmune al antígeno diana fosfatasa ácida prostática (PAP), una de las principales proteínas secretadas por las células secretoras del epitelio columnar de próstata después de la pubertad. En mayo de 2015, la Comisión Europea retiró la autorización de comercialización de Provenge® (Sipuleucel-T), a solicitud de la compañía, por motivos comerciales.
- **Holoclar®:** es el primer medicamento basado en células madre que ha obtenido autorización de comercialización en la UE. Es un medicamento huérfano. Consiste en una lámina circular transparente de células epiteliales corneales humanas autólogas viables, obtenidas tras cultivo celular y que contienen, aproximadamente, un 3,5% de células madre limbares. El principio activo se define como "células epiteliales corneales humanas autólogas cultivadas *ex vivo* que contienen células madre".
- Se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con deficiencia de células madre limbares de moderada a grave debido a quemaduras oculares. Este medicamento se ha aprobado con una "autorización condicional".
- **Imlygic®:** es el primer medicamento de terapia avanzada autorizado basado en un virus oncolítico (derivado del VHS-1). El principio activo es talimogen laherparepvec, ha sido modificado para replicarse de manera eficiente en el tumor y para producir la proteína estimuladora del sistema inmune humano GM-CSF. La multiplicación del virus produce la muerte de las células tumorales y la liberación de antígenos derivados del tumor que, junto con el GM-CSF, estimulará una respuesta inmune antitumoral sistémica y una respuesta de células T efectoras. 0045n 2015 fue autorizada su comercialización en la UE para el tratamiento de adultos con melanoma irremediable metastásico (estadio IIIB, IIIC y IVM1a) con afectación regional o a distancia y sin metástasis óseas, cerebrales, pulmonares u otras metástasis viscerales.
- **Strimvelis®:** es el segundo medicamento de terapia génica autorizado en la UE. El principio activo consiste en células autólogas CD34+ modificadas genéticamente *ex vivo* mediante un vector retroviral que lleva la secuencia del gen de ADA humano. Está indicado para el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave debida a la deficiencia de adenosin deaminasa (ADA-SCID), para los que no existe un donante de células madre compatible respecto a los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Es un medicamento huérfano.
- **Zalmoxis®:** es un medicamento de terapia avanzada que consiste en linfocitos T alógénicos que han sido modificados genéticamente. Está indicado como tratamiento adyuvante en el trasplante de medula ósea de pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo. En 2016 recibió una autorización de comercialización condicional en la UE.
- **Spherox®:** consiste en esferoides de condrocitos autólogos humanos cultivados *ex vivo* y unidos a una matriz para su implantación intraarticular. Está indicado para la reparación de lesiones sintomáticas del cartílago articular del cóndilo femoral y la rótula de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago -ICRS) con un tamaño de lesión de hasta 10 cm² en adultos. Cada jeringa precargada contiene un número específico de esferoides, dependiendo del tamaño de la lesión que se quiera tratar. Debe ser administrado mediante procedimiento quirúrgico. En la actualidad, se está realizando un ensayo clínico multicéntrico, fase III, prospectivo, aleatorizado y controlado. El objetivo de este ensayo es comparar la eficacia y la seguridad del tratamiento de lesiones condrales en el cóndilo femoral de la articulación de la rodilla con Spherox® y el tratamiento con microfractura durante un período de 5 años. Los eventos adversos más importantes que se han comunicado son casos limitados o únicos de trombosis venosa, embolia pulmonar, retraso en la curación de la lesión, bloqueo de la articulación, derrame articular e inflamación de las articulaciones. Los riesgos más importantes que han sido identificados son delaminación e hipertrofia del trasplante y falta de eficacia como resultado de delaminación.
- **Alofisel®:** es el segundo autorizado basado en células madre y el primero para tratamiento alo-génico. En los próximos meses se espera la autorización de comercialización en la UE. Es un medicamento huérfano. Su principio activo es darvadstrocel y está indicado para el tratamiento de fistulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC ⁽¹⁾		
pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA ⁽²⁾		
secretariatecnicacgcof@redfarma.org	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

DIRECCIONES DE INTERÉS

CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS	CGCOF / PNFC: c/ Villanueva, 11 - 7. ^a 28001 Madrid
SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA	http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
PLATAFORMA DE FORMACIÓN ONLINE	https://formacion.nodofarma.es

CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de inscripción	Inicio	Cierre
Medicamentos biológicos: Innovadores y biosimilares	Hasta 19/11/18	26/11/18	27/5/19
Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos (2.ª ed.)	Hasta el 1/10/18	8/10/18	8/4/19
Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (6.ª ed.)	Hasta el 1/10/18	8/10/18	10/12/18
Productos de autodiagnóstico para la detección del VIH	Hasta el 10/9/18	17/9/18	19/10/18
Uso racional de antibióticos y gestión de residuos (2.ª ed.)	Cerrado	10/9/18	10/12/18
Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos	Cerrado	2/4/18	3/12/18

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
Trastornos oncológicos	12,5
Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5.ª y 6.ª ed.)	Pendiente
Uso racional de antibióticos y gestión de residuos (1.ª y 2.ª ed.)	Pendiente
Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos	Pendiente
Medicamentos biológicos: Innovadores y biosimilares	Pendiente
Productos de autodiagnóstico para la detección del VIH	Microformación**

(*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.

**Las actividades de microformación no se someten a acreditación.