

Designación y autorización de medicamentos especiales en la UE

NUEVOS MEDICAMENTOS DE TERAPIAS AVANZADAS

Los medicamentos de terapia avanzada (MTA o *Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP*) ofrecen nuevos e innovadores tratamientos para las enfermedades. Están basados en la terapia génica, la terapia celular somática o la ingeniería tisular. El marco legal para las ATMP en la Unión Europea está establecido en la *Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products* que asegura el libre movimiento de estas medicinas dentro de la Unión Europea y el acceso a los mercados. La regulación (EC) n° 1394/2007 también establece el nuevo *Comité en Terapias avanzadas (CAT)* cuya responsabilidad fundamental consiste en preparar un proyecto de opinión sobre cada nueva solicitud de medicamento de terapia avanzada planteada a la Agencia Europea de Medicamentos, antes de que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (*CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la misma adopte una opinión definitiva sobre la concesión, modificación, suspensión o revocación de una autorización de comercialización para el medicamento en cuestión.

CLASIFICACIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS DE TERAPIA CELULAR SOMÁTICA EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES

| MEDICAMENTO | INDICACIÓN | FECHA |
|---|--|------------|
| Células citotóxicas naturales (<i>natural killer</i>) alogénicas expandidas | Mieloma múltiple | 05/02/2019 |
| Células madre hematopoyéticas de donante humano tratadas <i>ex vivo</i> | Inmunodeficiencia combinada severa | 17/12/2018 |
| Células T citotóxicas específicas del virus de Epstein-Barr (EBV) | Enfermedad linfoproliferativa postrasplante refractaria/recidivante asociada a EBV | 15/11/2018 |

CLASIFICACIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS DE INGENIERÍA TISULAR EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES

| MEDICAMENTO | INDICACIÓN | FECHA |
|---|--|------------|
| Células regenerativas autólogas derivadas de tejido adiposo combinadas con lipoaspirado completo | Atrofia hemifacial progresiva (síndrome de Parry-Romberg) | 27/02/2019 |
| Lipoaspirado completo con células regenerativas autólogas derivadas de tejido adiposo | Cicatrices por quemaduras | 27/02/2019 |
| Células regenerativas autólogas viables derivadas de tejido adiposo | Cicatrices por quemaduras | 27/02/2019 |
| Células nucleadas autólogas de sangre del cordón umbilical | Daño cerebral pediátrico, encefalopatía hipóxico-isquémica y parálisis cerebral | 27/02/2019 |
| Producto derivado del cultivo tisular alogénico del timo posnatal | Arritmia congénita (para la reconstitución inmunitaria) | 05/02/2019 |
| Suspensión de células humanas olfativas envainadas y fibroblastos del nervio olfatorio | Tratamiento de lesiones completas o incompletas de la médula espinal, enfocado a apoyar la neurodegeneración | 17/12/2018 |
| Células madre mesenquimales derivadas de la <i>gelatina alogénica de Wharton</i> en una estructura dérmica | Epidermolisis ampollosa | 17/12/2018 |
| Células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea autólogas | Ictus isquémico | 15/11/2018 |
| Células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea autólogas | Regeneración de cartilago, ligamento, hueso y defectos musculares | 15/11/2018 |
| Células madre/progenitoras endoteliales y hematopoyéticas derivadas de sangre autólogas | Pacientes sin opción con enfermedad arterial periférica e isquemia crítica de la extremidad | 19/9/2018 |
| Células quiméricas obtenidas por fusión <i>ex vivo</i> de mioblastos alogénicos humanos que expresan distrofina | Distrofia muscular de Duchenne | 27/7/2018 |

CLASIFICACIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS DE INGENIERÍA TISULAR EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES (Cont.)

| MEDICAMENTO | INDICACIÓN | FECHA |
|---|---|-----------|
| Células quiméricas obtenidas por fusión ex vivo de mioblastos defectuosos de un paciente con distrofia muscular de Duchenne con mioblastos normales que expresan distrofina | Distrofia muscular de Duchenne | 27/7/2018 |
| Homogeneizado de células madre antierogénicas | Síndrome erosivo corneal recurrente | 27/7/2018 |
| Homogeneizado de células madre antierogénicas | Tratamiento de soporte de lesiones de la médula espinal | 27/7/2018 |
| Células de ensanchamiento olfativas humanas y fibroblastos de olfatos humanos olfatorios | Lesión completa de la médula espinal | 27/6/2018 |
| Células adiposas autólogas | Fístula anal | 1/6/2018 |
| Células madre neurales fetales alogénicas | Esclerosis lateral amiotrófica | 1/6/2018 |
| Células madre neurales fetales alogénicas | Lesiones de la médula espinal | 1/6/2018 |
| Células madre mesenquimales derivadas de médula ósea autóloga | Esclerosis múltiple | 26/4/2018 |
| Células madre mesenquimales derivadas de médula ósea autóloga | Daños articulares y lesiones de tendones | 26/4/2018 |
| Células madre mesenquimales derivadas de médula ósea autóloga fusionadas ex vivo con mioblastos humanos alogénicos | Distrofia muscular de Duchenne | 26/4/2018 |
| Células madre mesenquimales derivadas del cordón umbilical alogénico | Esclerosis múltiple | 26/4/2018 |
| Células madre neurales humanas alogénicas | Daños traumáticos cerebrales e ictus | 26/4/2018 |

CLASIFICACIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS DE TERAPIA GÉNICA EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES

| MEDICAMENTO | INDICACIÓN | FECHA |
|--|---|------------|
| Vector de virus adenoasociado recombinante (serotipo 5) que codifica el gen de la guanilato ciclasa 1 (GUCY2D) humana | Enfermedad retiniana congénita causada por mutaciones bialélicas en el gen GUCY2D, incluyendo la amaurosis congénita de Leber tipo 1 (GUCY2D-LCA) | 27/02/2019 |
| Vector de virus adenoasociado recombinante (serotipo 9) que codifica el gen de la α -L-iduronidasa humana (HIDUA) | Mucopolisacaridosis tipo 1 | 27/02/2019 |
| Virus adenoasociado recombinante (serotipo rh10) que contiene un transgén codificante para un micro ARN (miRNA) dirigido contra el ARN mensajero (ARNm) de la superóxido dismutasa 1 (SOD-1) | Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) debida a mutaciones en el gen de la SOD-1 | 27/02/2019 |
| Células hematopoyéticas CD34+ autólogas transfectadas con un vector lentiviral que codifica la subunidad β de CD18 de la integrina humana β 2 | Deficiencia severa de adhesión de leucocitos tipo I | 05/02/2019 |
| Cápside de bacteriófago conteniendo ADN que codifica para nucleasas guiadas por ARN y las guías de ARN asociadas, dirigidas frente a los genes de la toxina shiga | Infecciones por <i>Escherichia coli</i> productoras de toxinas shiga | 05/02/2019 |
| Células madre mesenquimales alogénicas derivadas de la médula ósea y modificadas genéticamente para expresar alfa-1 antitripsina humana | Enfermedad de injerto contra huésped aguda y refractaria a esteroides | 17/12/2018 |
| Vector de virus adenoasociado que contiene un transgén codificante para un microARN dirigido frente a la huntingtina | Enfermedad de Huntington | 17/12/2018 |
| Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística humana optimizado con codón ARNm complejo con nanopartículas basadas en lípidos | Mucoviscidosis (fibrosis quística) | 15/11/2018 |
| Vector de virus adenoasociado que contiene un casete de expresión de lipofuscinosis cerioide neuronal humana que codifica la enzima lisosómica soluble tripeptidil-peptidasa 1 | Lipofuscinosis cerioide neuronal infantil tardía infantil | 15/11/2018 |

CLASIFICACIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS DE TERAPIA GÉNICA EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES (Cont.)

| MEDICAMENTO | INDICACIÓN | FECHA |
|---|--|------------|
| Virus adenoasociado genéticamente modificado que expresa ARN en horquilla corta (shRNA) dirigido a la proteína de unión a ARN poliadenilato mutante nuclear 1 (PABPN1), así como una proteína (1) de unión a poli (A) de tipo salvaje insensible al shRNA optimizada para codones | Distrofia muscular oculofaríngea | 19/10/2018 |
| Combinación de ácidos ribonucleicos monocatenarios protegidos en 5' que codifican un antígeno asociado a tumor compartido | Melanoma maligno | 19/9/2018 |
| Vector viral adenoasociado serotipo 2 que codifica la proteína canal rodopsina-2 | Retinosis pigmentaria | 19/9/2018 |
| Células T humanas autólogas diseñadas genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico para el antígeno de maduración de células B | Mieloma múltiple recurrente o refractario | 27/7/2018 |
| Codón optimizado de ornitina humana optimizada transcarbamilasa que codifica el ácido ribonucleico mensajero | Deficiencia de ornitina transcarbamilasa | 27/7/2018 |
| Vector viral adenoasociado recombinante que codifica el gen iduronato-2-sulfatasa humano | Mucopolisacaridosis tipo II (síndrome de Hunter) | 27/7/2018 |
| Células CD34 + transducidas con un vector lentiviral que codifica el gen del grupo de complementación A de anemia de Fanconi (FANCA) | Anemia de Fanconi tipo A | 27/6/2018 |
| Ácido ribonucleico monocatenario 5'capsulado que codifica neoantígenos específicos de tumor | Tumores localmente avanzados o metastásicos | 19/6/2018 |
| Exosomas que portan ARNm regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística recombinante y micro ARN-17 | Fibrosis quística | 1/6/2018 |

CLASIFICACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS COMBINADOS DE TERAPIA AVANZADA EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES

| MEDICAMENTO | INDICACIÓN | FECHA |
|---|---|------------|
| Células madre autólogas derivadas de tejido adiposo | Tratamiento del desvío urinario en pacientes que requieren cistectomía radical para el tratamiento del cáncer de vejiga | 27/02/2019 |

EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DE LAS CLASIFICACIONES Y EVALUACIONES DE LAS TERAPIAS AVANZADAS POR LA EMA

| AÑO | CLASIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS | | MEDICAMENTOS EVALUADOS | |
|-------|-------------------------------|-----------|------------------------|------------|
| | REMITIDOS | ADOPTADOS | REMITIDOS | FAVORABLES |
| 2019 | 11 | 15 | 0 | 0 |
| 2018 | 55 | 43 | 3 | 3 |
| 2017 | 46 | 49 | 4 | 2 |
| 2016 | 60 | 87 | 1 | 2 |
| 2015 | 61 | 31 | 1 | 1 |
| 2014 | 28 | 29 | 2 | 1 |
| 2013 | 20 | 23 | 2 | 2 |
| 2012 | 22 | 16 | 3 | 1 |
| 2011 | 12 | 12 | 2 | 1 |
| 2010 | 19 | 27 | 1 | 0 |
| 2009 | 22 | 12 | 3 | 1 |
| TOTAL | 351 | 339 | 22 | 14 |

NUEVOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Los medicamentos huérfanos son aquellos que sirven para diagnosticar, prevenir o tratar enfermedades raras de carácter muy grave o con riesgo para la vida. En la Unión Europea, la calificación de enfermedad rara se aplica a todas aquellas que no afectan a más de 5 de cada 10.000 personas. La **designación** de un medicamento como huérfano no garantiza su uso en la condición designada y no implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia, seguridad y calidad necesarios para la concesión de la **autorización de comercialización**. Como para cualquier medicamento, estos criterios sólo pueden ser evaluados una vez que la solicitud de autorización de comercialización haya sido presentada.

MEDICAMENTOS HUÉRFANOS AUTORIZADOS EN LOS ÚLTIMOS DOCE MESES

| MEDICAMENTO® | PRINCIPIO ACTIVO | LABORATORIO | AUTORIZACIÓN | INDICACIÓN |
|--------------|------------------------|-----------------|--------------|--|
| Takhzyro | Lanadelumab | Shire | 22/11/2018 | Angioedema hereditario |
| Symkevi | Tezacaftor/Ivacaftor | Vertex | 31/10/2018 | Mucoviscidosis (fibrosis quística) |
| Namuscla | Mexiletina | Lupin | 18/10/2018 | Miotonía no distrófica |
| Poteligeo | Mogamulizumab | Kyowa Kirin | 20/9/2018 | Micosis fungoide, síndrome de Sézary |
| Luxturna | Voretigene Neparvovec | Spark | 20/9/2018 | Distrofia retiniana |
| Cablivi | Caplacizumab | Ablynx | 31/8/2018 | Púrpura trombótica trombocitopénica |
| Yescarta | Axicabtagene | Kite | 23/8/2018 | Linfoma de células B grandes, linfoma folicular |
| Kymriah | Tisagenlecleucel | Novartis | 23/8/2018 | Linfoma de células B grandes, leucemia/linfoma linfoblástica |
| Mepsevii | Vestronidasa alfa | Ultragenyx | 23/8/2018 | Mucopolisacaridosis VII |
| Myalepta | Metreleptina | Aegerion | 30/7/2018 | Lipodistrofia familiar |
| Verkazia | Ciclosporina | Santen | 6/7/2018 | Conjuntivitis, queratitis |
| Tegsedi | Inotersen | Ionis | 6/7/2018 | Amiloidosis |
| Rubraca | Rubacarib | Clovis Oncology | 24/5/2018 | Cáncer de ovario |
| Amglidia | Glibenclamida | Ammtek | 14/5/2018 | Diabetes neonatal |
| Mylotarg | Gemtuzumab ozogamicina | Pfizer | 19/4/2018 | Leucemia mieloide aguda |

ESTADÍSTICA DE DESIGNACIÓN Y AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN LA UNIÓN EUROPEA

| Año | Solicitudes remitidas | Solicitudes evaluadas | Opiniones positivas | (%) | Solicitudes retiradas | (%) | Opiniones negativas finales | (%) | Designaciones | Fármacos huérfanos autorizados | Designaciones huérfanas autorizadas ¹ |
|------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----|-----------------------|-----|-----------------------------|-----|---------------|--------------------------------|--|
| 2018 | 236 | 258 | 163 | 63% | 92 | 36% | 3 | 1% | 169 | 22 | 28 |
| 2017 | 260 | 241 | 144 | 60% | 96 | 40% | 1 | 1% | 138 | 14 | 15 |
| 2016 | 330 | 304 | 220 | 72% | 82 | 27% | 2 | 1% | 209 | 14 | 14 |
| 2015 | 258 | 272 | 177 | 65% | 94 | 35% | 1 | 1% | 190 | 14 | 21 |
| 2014 | 329 | 259 | 196 | 76% | 62 | 24% | 2 | 1% | 187 | 15 | 16 |
| 2013 | 201 | 197 | 136 | 69% | 60 | 30% | 1 | 1% | 136 | 7 | 8 |
| 2012 | 197 | 192 | 139 | 72% | 52 | 27% | 1 | 1% | 148 | 10 | 12 |
| 2011 | 166 | 158 | 111 | 70% | 45 | 29% | 2 | 1% | 107 | 5 | 5 |
| 2010 | 174 | 176 | 123 | 70% | 51 | 29% | 2 | 1% | 128 | 4 | 4 |

ESTADÍSTICA DE DESIGNACIÓN Y AUTORIZACIÓN DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN LA UNIÓN EUROPEA (Cont.)

| Año | Solicitudes remitidas | Solicitudes evaluadas | Opiniones positivas | (%) | Solicitudes retiradas | (%) | Opiniones negativas finales | (%) | Designaciones | Fármacos huérfanos autorizados | Designaciones huérfanas autorizadas ¹ |
|--------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|------------|-----------------------|------------|-----------------------------|-----------|---------------|--------------------------------|--|
| 2009 | 164 | 136 | 113 | 83% | 23 | 17% | 0 | 0% | 106 | 9 | 9 |
| 2008 | 119 | 118 | 86 | 73% | 31 | 26% | 1 | 1% | 73 | 6 | 7 |
| 2007 | 125 | 117 | 97 | 83% | 19 | 16% | 1 | 1% | 98 | 13 | 13 |
| 2006 | 104 | 103 | 81 | 79% | 20 | 19% | 2 | 2% | 80 | 9 | 11 |
| 2005 | 118 | 118 | 88 | 75% | 30 | 25% | 0 | 0% | 88 | 4 | 4 |
| 2004 | 108 | 101 | 75 | 74% | 22 | 22% | 4 | 4% | 73 | 6 | 6 |
| 2003 | 87 | 96 | 54 | 56% | 37 | 40% | 1 | 1% | 55 | 5 | 5 |
| 2002 | 80 | 75 | 43 | 57% | 32 | 42% | 2 | 3% | 49 | 4 | 4 |
| 2001 | 83 | 90 | 62 | 70% | 26 | 29% | 1 | 1% | 64 | 3 | 3 |
| 2000 | 72 | 32 | 26 | 81% | 3 | 10% | 0 | 0% | 14 | 0 | 0 |
| TOTAL | 3.211 | 3.043 | 2.134 | 71% | 877 | 28% | 27 | 1% | 2.112 | 164 | 185 |

¹ Indicaciones designadas que están incluidas en los medicamentos huérfanos autorizados.

PUBLICACIONES Y PÁGINAS WEB DE INTERÉS
A) Instituciones y redes españolas

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III (MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN):

– INSTITUTO DE ENFERMEDADES RARAS:

<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-servicios-aplicados-formacion-investigacion/fd-centros-unidades/instituto-investigacion-enfermedades-raras.shtml>

– CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras):

http://www.isciii.es/htdocs/centros/enfermedadesraras/enfermedadesraras_presentacion.jsp

INSTITUTO DE MAYORES Y SERVICIOS SOCIALES (IMSERSO, MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL):

http://www.imserso.es/imserso_01/index.htm

FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES RARAS (FEDER):

www.enfermedades-raras.org

– ASOCIACIONES DE PACIENTES EN ESPAÑA:

http://www.feder.org.es/asociaciones_listado.php

B) Instituciones y redes europeas

AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA; EUROPEAN MEDICINES AGENCY). APARTADO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (INGLÉS):

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac058002d4eb&jusenabled=true

COMISIÓN EUROPEA: WEB OFICIAL DE LA COMISIÓN EUROPEA SOBRE ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (ESPAÑOL):

http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_es.htm

ORPHANET: PORTAL DE INFORMACIÓN OFICIAL DE LA UNIÓN EUROPEA SOBRE ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (ESPAÑOL):

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

EURORDIS: FEDERACIÓN EUROPEA DE ASOCIACIONES DE PACIENTES CON ENFERMEDADES RARAS (ESPAÑOL):

<http://www.eurordis.org/es>

C) Otras instituciones y redes internacionales

FOOD & DRUG ADMINISTRATION (FDA, ESTADOS UNIDOS). APARTADO DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS (INGLÉS):

<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>

PHARMACEUTICALS & MEDICAL DEVICES AGENCY. AGENCIA DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS, DE JAPÓN (INGLÉS):

<http://www.pmda.go.jp/english/index.html>