

# Nuevas terapias avanzadas

## Introducción

El progreso biotecnológico ha llevado al desarrollo de tratamientos avanzados, como la terapia génica, la terapia con células somáticas y la terapia con ingeniería de tejidos. Este campo naciente de la biomedicina ofrece nuevas oportunidades para el tratamiento de las enfermedades y las alteraciones funcionales del cuerpo humano. Los productos medicinales de terapia avanzada (ATMP por sus siglas en inglés *Advanced therapy medicinal products*) son medicamentos para uso humano basados en genes, tejidos o células. Estas terapias se asocian con importantes beneficios, pero también representan un desafío para los sistemas de salud para lograr el acceso a las mismas.<sup>1</sup>

**Los ATMP representan una innovación disruptiva**, debido a su mecanismo de acción, su elevada eficacia, su conveniencia y a que, en general, es necesaria una única aplicación, a diferencia de los tratamientos crónicos estándar. Los ATMP ejercen una acción farmacológica, inmunológica o metabólica específica y se encuentran comprendidos en la definición de productos biológicos, por lo que la solicitud de autorización de comercialización debe cumplir con los requisitos establecidos para dichos productos.

Los ATMP se pueden clasificar en tres tipos principales:<sup>2</sup>

[1] Terapia génica:<sup>1-3</sup> son terapias de origen biológico que contienen ADN y que tienen un efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Más específicamente, estas terapias utilizan genes para tratar o prevenir enfermedades, atacando la raíz genética de las mismas, como nunca se había podido realizar en el pasado. La forma más común de terapia génica incluye la inserción de un gen normal para sustituir a uno anormal. Otros tipos incluyen

- Inactivación de un gen que no funciona correctamente y es causante de una enfermedad
- Introducción de un gen nuevo o modificado para tratar una enfermedad
- Reparación de un gen anormal
- Alteración del grado en el que se activa o se desactiva un determinado gen

[2] Terapia celular somática: consiste en la utilización de células somáticas (esto es, células diploides, no germinales), cuyas características biológicas fueron alteradas como resultado de su manipulación, con el fin de alcanzar un objetivo terapéutico.

[3] Terapia tisular o regenerativa: es la utilización de células o tejidos modificados para que puedan emplearse para reparar, regenerar o reemplazar tejidos humanos.

Dada la novedad, complejidad y especificidad técnica de los ATMP, se necesitan reglas especialmente adaptadas y armonizadas para garantizar su uso adecuado. Estas estrategias cuentan con el potencial de mejorar el pronóstico o incluso resolver enfermedades de un modo que era previamente impensado, con profundo impacto en la salud y la calidad de vida de los pacientes afectados.

## Investigación clínica y asuntos regulatorios

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha establecido los requisitos científicos y técnicos, así como las exigencias para la producción, registro, autorización de comercialización y vigilancia de los ATMP, para acreditar su calidad, eficacia y seguridad.<sup>4</sup> La correspondiente disposición de ANMAT la posiciona como una autoridad sanitaria de referencia, al tratarse de la primera regulación específica sobre ATMP de Latinoamérica. La disposición se basa en la Regulación de la Agencia Sanitaria Europea (EMA) sobre los ATMP.<sup>5</sup>

### Investigación clínica y terapias avanzadas

Los avances más significativos que condujeron a mejoras sustantivas en la salud de los pacientes y de la población general son el resultado de los estudios clínicos, los cuales producen mejorías en la detección, el tratamiento temprano y el manejo clínico de las enfermedades, así como nuevos y mejores tratamientos.

La conducción de los estudios clínicos en la Argentina no solo involucra a la industria biofarmacéutica y biotecnológica, sino también a diferentes instituciones dedicadas a la investigación (hospitales, sistemas de salud, Gobierno y otras organizaciones). A pesar del marco que regula la actividad a nivel internacional<sup>6</sup> y nacional<sup>7,8</sup>, la innovación se mueve a pasos agigantados, enfrentándonos a escenarios donde dicho marco regulatorio podría ser insuficiente, sin responder a ciertas “especificidades” ni brindar las definiciones y detalles requeridos para proceder ante estos nuevos paradigmas. No se dispone de un entendimiento claro acerca de la forma en que se conducirá el desarrollo de estas nuevas terapias. La ANMAT menciona que “los estudios de investigación clínica con medicamentos de terapia avanzada deben realizarse ajustándose a los principios fundamentales y los requisitos éticos establecidos en la normativa vigente”, en materia de la realización de ensayos clínicos y de los requisitos para autorizar la fabricación o importación de estos productos.<sup>7</sup>

Consideramos que aún hay muchos interrogantes que requieren ser definidos. **Con ese objetivo, proponemos generar espacios de diálogo, donde los diferentes actores involucrados puedan compartir sus contribuciones e inquietudes, con el fin de delinear aquellos elementos necesarios que promuevan y faciliten la conducción de estudios clínicos con terapias avanzadas en nuestro país.** Nuestras propuestas están en línea con lo que otras regiones, como Europa, han realizado a través de sus agencias sanitarias.<sup>9-10</sup> Si existiese la posibilidad de designar una Comisión de Terapias Avanzadas trabajando junto a la ANMAT y al Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), consideramos que la misma debería trabajar sobre las siguientes áreas:

<p><b>Objetivos</b></p> <p>Claridad en el proceso de aprobación de los estudios clínicos.</p> <p>Requerimientos para la selección de los centros donde realizarlos</p>	<p><b>Proceso de evaluación de un estudio clínico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta expertise en el proceso de evaluación y aprobación</li> <li>• Delinear una regulación específica para estudios clínicos de terapias avanzadas (similar a la adaptación a las GCP)</li> <li>• Eliminación del proceso de 12 puntos para el “desaduanaje” (rol de la Aduana, la ANMAT y la experiencia del INCUCAI)</li> <li>• Definiciones en cuanto a la protección de datos personales (<i>data privacy</i>) (por ejemplo, la implementación de sistemas de trazabilidad)</li> <li>• Evaluación del diseño de estudios clínicos (seguimiento a largo plazo posterior al estudio, uso de placebo, estudios en poblaciones pediátricas, etc.)</li> </ul>
<p>Proceso expedito para el manejo del IMP (egreso/ingreso)</p> <p>Desarrollo de expertise en el proceso de evaluación y aprobación</p>	<p><b>Definición sobre la validación de Instituciones para la conducción de estudios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad de alguna certificación internacional o de certificaciones locales disponibles (ejemplo: INCUCAI y trasplante de órganos)</li> <li>• Relevamiento de las instituciones con potencial (ejemplo: requerimientos que deben reunir las instituciones que realicen este tipo de ensayos)</li> <li>• Definición en relación a los requerimientos tanto en recursos humanos (ejemplo: formación requerida, entrenamiento, áreas a desarrollar) como en tecnología (ejemplo: en caso de producción local)</li> </ul>

## Cadena de suministros (*Supply Chain*)

En Argentina, el “*just in time*” es de difícil caracterización, dados los procesos burocráticos para la importación, la reducida durabilidad de estos medicamentos (en la mayoría de los casos menor a 7 días desde su llegada al país) y las deficiencias estructurales de los centros logísticos donde operan los medios de transportes nacionales e internacionales, con costo añadido para las compañías especializadas en el desarrollo de estas terapias de avanzada. Sin embargo, como precedente destacado, en un caso “a medida”, fue posible conformar una mesa de trabajo con las autoridades gubernamentales donde se expusieron las carencias de las normas internas relacionadas a una novedosa terapia oncológica que se pretendía importar. En el marco de un trabajo colaborativo entre los sectores público y privado, se mantuvieron reuniones con la Aduana Argentina, explicando las características del producto (radiofármaco) para que, en función de ello, se le brindara un tratamiento diferencial y, dada su reducida vida útil, poder liberarlo en horas. Lo propio se realizó con la Autoridad Regulatoria Nuclear y con la ANMAT.

Las compañías farmacéuticas precisan del apoyo y la flexibilidad de los organismos del Estado para lograr procesos dinámicos y una adaptación de las normativas para agilizar el abastecimiento de los productos innovadores, indispensables para la vida de los pacientes. Consideramos que las autoridades cuentan con las herramientas necesarias para facilitar estos procesos, como el programa de “Operador Económico Autorizado” (OEA)<sup>1</sup>, que reduce los tiempos operativos-aduaneros y mejora la logística de las compañías que cuentan con la certificación.

**A modo de conclusión, resulta esencial que los organismos públicos y/o privados que intervienen en el proceso de importación y exportación se adecúen a los productos farmacéuticos desarrollados con nuevas tecnologías, que requieren de un tratamiento logístico, aduanero y de Salud Pública diferente a los convencionales. A tal fin, nos ponemos a disposición para generar una mesa de trabajo conjunta que permita que el abordaje de los procesos de abastecimiento de estos medicamentos tenga un enfoque diferencial al resto de las mercaderías de importación y exportación.**

## Acceso y desafío de la cobertura de las enfermedades catastróficas

Como se ha mencionado, los ATMP constituyen una innovación disruptiva por su mecanismo de acción, sus importantes beneficios y su potencial impacto sobre el sistema de salud.<sup>1</sup> A diferencia de las terapias tradicionales, que requieren una administración frecuente y/o crónica y se centran en el manejo de los síntomas y la progresión de la enfermedad, las terapias génicas se diseñan como un tratamiento potencial, único, dirigido a la causa subyacente de una enfermedad a nivel genético y con el potencial de transformar drásticamente su historia natural. Muchas de estas terapias entregan todo el valor en una sola dosis, lo cual es muy valioso para el paciente en términos de adherencia, calidad de vida y comodidad, pero obliga a los financiadores a buscar soluciones diferentes para su cobertura.

Al no existir un modelo único y óptimo para garantizar el acceso a los tratamientos de las enfermedades de alto costo, los países buscan soluciones condicionadas por el sistema sanitario vigente en cada uno de ellos, incluidas:

- la cobertura universal y el financiamiento estatal, sin discriminación para las enfermedades catastróficas
- la creación de seguros sociales separados de la cobertura universal, financiados por impuestos sobre el salario y aportes estatales especiales (fondos de enfermedades catastróficas)

- la creación de seguros especiales de naturaleza privada

En el sistema de salud argentino no existe al día de hoy un modelo definido para afrontar los costos de las terapias avanzadas que llegarán al país. Asimismo, para dar acceso, los gobiernos y los financiadores intentan basar sus criterios de priorización y decisiones de cobertura o reembolso según las recomendaciones de los organismos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, las cuales están en proceso de acondicionar sus herramientas analíticas a este tipo de innovaciones debido a sus particularidades (en comparación con otras terapias) como, por ejemplo:

- un menor número de pacientes en sus ensayos clínicos (dada la baja incidencia de las patologías),
- la ausencia de un estándar adecuado de comparación (suelen ser las primeras alternativas y son comparadas vs placebo)
- Entrega del valor en una dosis

Las terapias avanzadas proponen una innovación disruptiva y un desafío a la hora de evaluar el valor mediante marcos de valor tradicionales, sin embargo ya existen casos en los cuales mediante una adecuada alineación entre el regulador, el financiador y el productor, fue posible establecer el valor de la tecnología, con la consecuente recomendación positiva de la HTA para su financiamiento dentro de un marco de cuidado de la sustentabilidad del sistema.<sup>12,13,14</sup>

Las terapias avanzadas tienen el potencial de transformar vidas y mejorar la eficiencia de los financiadores y los sistemas de atención médica. No obstante, requieren nuevos enfoques para el reembolso, el financiamiento, la coordinación de la atención y la gestión de datos. Desde 2016, entre la EMA y la *Food and Drug Administration* (FDA) fueron aprobadas seis terapias génicas, incluidas cuatro terapias de reemplazo génico y dos terapias ex vivo de antígenos para receptores T. Algunas de estas terapias ya han sido sometidas para evaluación por parte de las autoridades regulatorias locales. Asimismo, a la fecha, se encuentran en desarrollo clínico cerca de 800 programas para terapias avanzadas.

**Por lo tanto, la gestión de la incertidumbre inherente a este tipo de tratamientos y el diálogo temprano y de calidad entre los distintos actores del sistema de salud será fundamental para permitir que estas terapias, cuya evidencia marca un aporte de valor sin precedentes a los pacientes, puedan ser incorporadas al sistema de salud y lleguen a quienes las necesitan, siendo imprescindible la implementación de políticas claras y la colaboración proactiva de todo el sistema.**

### Referencias bibliográficas

1. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, et al. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Health Policy*. 2016; 4: 10.3402.
2. Human Tissue Authority. Regenerative medicine and the regulation of advanced therapies medicinal products (ATMPs), June 2019. Disponible en: <https://www.hta.gov.uk/policies/regenerative-medicine-and-regulation-advanced-therapies-medicinal-products-atmps> (consultado en febrero de 2020)
3. European Medicines Agency. Committee for advanced therapies (CAT). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000266.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000266.jsp) (consultado en febrero de 2020)
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 179/18. Medicamentos de terapia avanzada - Requisitos, exigencias y clasificación. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/191730/20180920> (consultado en febrero de 2020).
5. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products. Disponible en: <https://bit.ly/2UQpkfp> (consultado en febrero de 2020)
6. European Medicines Agency. ICH E6 (R2) Good clinical practice. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice> (consultado en febrero de 2020)
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 6677/10. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo\\_6677-10.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Dispo_6677-10.pdf) (consultado en febrero de 2020)
8. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 1480/2011. Guía para Investigaciones con Seres Humanos. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Resolucion\\_1480-2011.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Resolucion_1480-2011.pdf) (consultado en febrero de 2020)
9. European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. Summary Report of the Targeted Stakeholder Consultation on the Draft Guidelines on Good Clinical Practice for Advanced Therapy Medicinal Products, February 2019. Disponible en: <http://bit.ly/387Ocnh> (consultado en febrero de 2020)
10. European Commission. Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products (7140/2019). Disponible en: <http://bit.ly/2SrOcrx> (consultado en febrero de 2020)
11. Administración Federal de Ingresos Públicos. Operador económico autorizado. Disponible en:
12. NICE recommends the use of Luxturna. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-novel-gene-therapy-treatment-for-ra-re-inherited-eye-disorder> (consultado en Mayo de 2020)
12. European Medicines Agency. ChondroCelect. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chondrocelect> (consultado en abril de 2020)
14. Food and Drug Administration. Approved Cellular and Gene Therapy Products. PROVENGE (sipuleucel-T). Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/provenge-sipuleucel-t> (consultado en abril de 2020)