



DESAFÍOS REGULATORIOS EN LA DISTRIBUCIÓN GLOBAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

En los últimos años, la investigación clínica ha servido para desarrollar soluciones innovadoras en medicina que están siendo capaces de dar respuesta a problemáticas que hasta hace no tanto se consideraban irresolubles. Gracias a esto hemos conseguido importantes avances tanto en el diagnóstico como el tratamiento y prevención de muchas enfermedades, que nos están permitiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CRISTINA SALADO,
Advanced Therapies and Innovation Director EU Clinical Trials Hub.

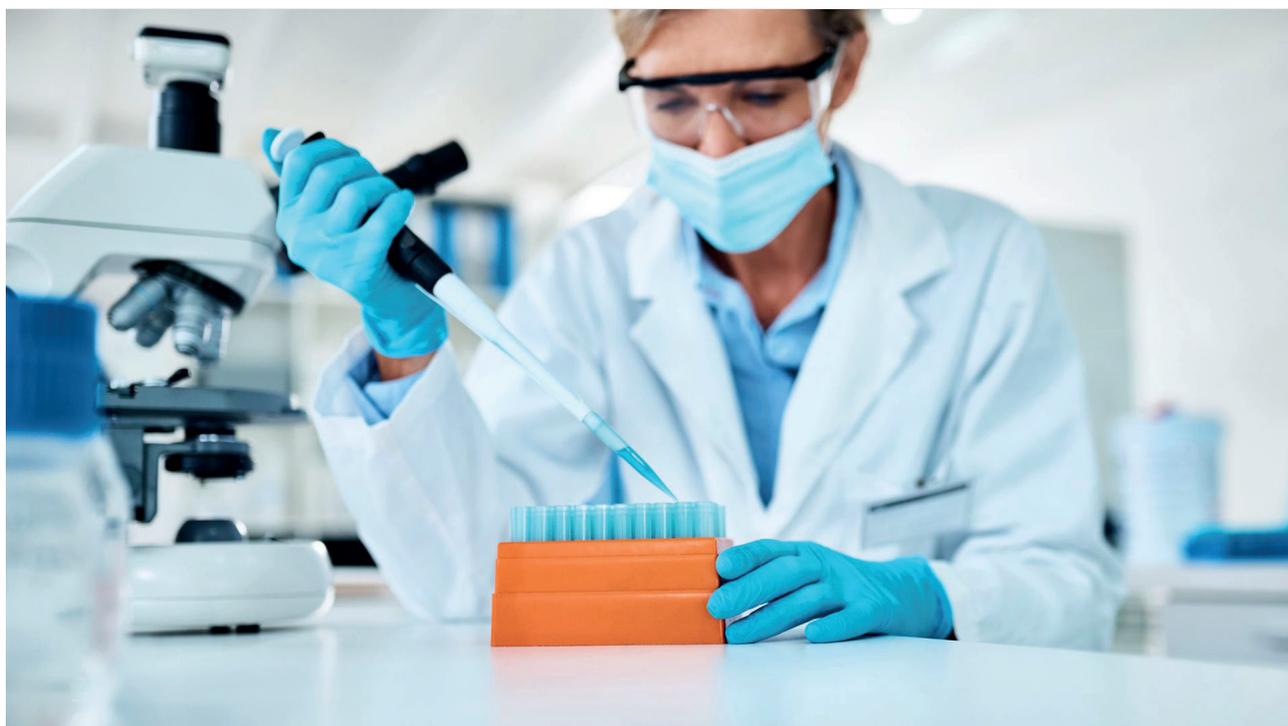
En este sentido, destacan sin duda las terapias avanzadas (ATMPs por sus siglas en inglés) que utilizan genes (terapia génica), células (terapia celular) y matrices, o combinaciones de éstas (ingeniería de tejidos y terapia avanzada combinada) para desarrollar nuevas herramientas que sirvan para tratar o prevenir enfermedades, abordando las causas subyacentes y no solo tratando los síntomas.

Los principales campos de aplicación de estas terapias innovadoras son la oncología, las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, y aquellas enfermedades raras y/o genéticas

Por ejemplo, tratamientos basados en terapia génica como *Zolgensma* (onasemnogén abeparvovec), indicado para la atrofia muscular espinal (AME), son capaces de proporcionar una copia funcional del gen SMN1 (que se encuentra afectado en pacientes con AME, causando muerte motoneural). El gen SMN1 se administra a las

células en las que es necesario, utilizando un virus modificado que no provoca enfermedad en los seres humanos, promoviendo la recuperación de las motoneuronas, mejorando así la función motora y aumentando la supervivencia de los pacientes tras la administración de una única dosis.

En oncología, las terapias CAR-T (células T modificadas con receptores quiméricos), un tipo de terapia génica basada en células (normalmente del propio paciente, en casos de terapia autóloga) están logrando tasas de remisión muy destacadas en leucemias, linfomas y mieloma múltiple. Se está prolongando la tasa de supervivencia en aquellos pacientes que recibieron terapias CAR-T, incluso en aquellos que no habían respondido a tratamientos convencionales. Grupos de investigación en todo el mundo están explorando los avances en terapias CAR-T alogénicas (obteniendo las células de donantes sanos), CAR-T in vivo (mediante la administración directa de un vector



viral con tropismo para transducir únicamente las células diana) y también se está estudiando la ampliación de las indicaciones, con varios estudios centrados en terapia CAR-T para tumores sólidos.

Además, tecnologías como CRISPR, capaz de editar genes de forma precisa y eficiente, utilizando una "tijera molecular" (enzima) llamada Cas9, está transformando el tratamiento de varias enfermedades, especialmente las hematológicas como la anemia falciforme o la beta-talasemia, permitiendo a muchos pacientes abandonar las transfusiones, mediante la corrección de defectos genéticos en células hematopoyéticas.

También se están desarrollando terapias pioneras para trastornos neurológicos, como el Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), donde se están abordando diferentes estrategias: desde terapia celular de reemplazo, para casos que cursan con muerte neuronal masiva, hasta terapias génicas que buscan corregir genes y así evitar la producción de proteínas tóxicas, respectivamente.

El desarrollo de ATMPs no está exento de dificultad. Existen retos regulatorios, logísticos, de transporte, de manufactura, y por supuesto, clínicos. Los riesgos asociados con su distribución global una de las principales barreras que han de superar. Esto viene motivado en parte por su naturaleza altamente compleja y especializada, a menudo basada en células y genes de los propios pacientes, que requieren temperaturas criogénicas (-196°C) controladas, y en ocasiones tienen un periodo de estabilidad corto, lo cual complica la cadena de distribución.

Se están desarrollando terapias pioneras para trastornos neurológicos, como el Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), donde se están abordando diferentes estrategias: desde terapia celular de reemplazo, para casos que cursan con muerte neuronal masiva, hasta terapias génicas que buscan corregir genes y así evitar la producción de proteínas tóxicas, respectivamente.

Se requiere un tratamiento riguroso de las normas de calidad y seguridad, preservando siempre la confidencialidad de unos datos muy sensibles, donde la cadena de

El esfuerzo conjunto entre tecnología, colaboración y regulación promete un futuro en el que las barreras geográficas y normativas no limiten el acceso a la innovación médica.

custodia y la cadena de identidad deben ser cumplidas sin excepción. En este sentido, las leyes de protección de datos como el GDPR en Europa imponen estrictos controles sobre la gestión de datos clínicos, especialmente aquellos que incluyen información sensible, como en este caso.

En regiones como Norteamérica, se enfrentan retos similares, pero con variaciones en la interpretación normativa. De este modo, la FDA en los Estados Unidos establece requisitos específicos para el seguimiento de datos genéticos, exigiendo sistemas de gestión altamente auditable. Al mismo tiempo, mercados emergentes enfrentan desafíos para implementar estas mismas normativas debido a recursos limitados, lo que genera desigualdades en la calidad del manejo de datos y en el acceso a las terapias.

Pero, en la actualidad, los principios de transparencia también juegan cada vez más un papel fundamental en el desarrollo de cualquier solución sanitaria. Las regulaciones de los distintos países exigen registrar los ensayos en bases de datos públicas. Y aquí es donde encontramos un primer reto para conseguir conciliar la confidencialidad de los datos de los pacientes, así como del propio desarrollo comercial de un tratamiento con las exigencias de divulgación.

Otro aspecto que supone un reto para su desarrollo es la globalización necesaria para llevar a cabo los ensayos clínicos precisos. Es preciso un enfoque colaborativo entre múltiples centros que permitan acceder al número suficiente de pacientes. Muchas veces para conseguirlo es imprescindible ir más allá de las fronteras de un único país.

Esto propicia que se deba operar en un mosaico de regulaciones nacionales e internacionales, que pueden variar en gran medida en la interpretación y aplicación de normativas más amplias y genéricas.

Y es que cada jurisdicción al final tiene unos requisitos únicos para la aprobación de ensayos clínicos, el consentimiento informado y la documentación esencial. Esto complica la armonización de procesos, especialmente cuando los estudios abarcan múltiples regiones, lo que es bastante habitual en los ensayos con terapias avanzadas. Así, por ejemplo, para poder obtener en la Unión Europea una Autorización de Importación y Fabricación (MIA, por sus siglas en inglés), se requiere un conocimiento profundo de las Buenas Prácticas Correctas de Fabricación y distribución (GMP y GDP), así como personal con formación científica, y experiencia en manufactura y control de calidad de las terapias con las que se va a trabajar), así como un buen conocimiento de la regulación.

En Japón, las regulaciones para las terapias avanzadas, como la terapia génica y celular, están regidas por dos leyes desde 2014: la Ley de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMD) y la Ley sobre la Seguridad de la Medicina Regenerativa (ASRM). La PMD introduce un sistema para la autorización condicional y temporal de productos regenerativos, mientras que la ASRM establece las responsabilidades de las instituciones médicas para garantizar la seguridad y transparencia.

Tampoco se debe olvidar que esta globalización obliga a trabajar con diferentes sistemas de salud en países con recursos disponibles muy variados, que pueden motivar también disparidades en la implementación de las normas. Este entorno fragmentado y cambiante demanda un alto grado de adaptabilidad y colaboración entre los actores involucrados.

Todo este panorama internacional también plantea un reto logístico importante para el desarrollo de las ATMPs. Estas terapias suelen ser sensibles a las condiciones de temperatura de transporte y almacenamiento. Así, es importante contar con considerables infraestructuras que garanticen el correcto manejo y distribución de estos productos, debido a que la manipulación de células vivas y material genético exige condiciones estrictas de transporte y almacenamiento, como puede ser la necesidad de mantener temperaturas criogénicas para de esta manera mantener la viabilidad y estabilidad del producto.

A pesar de todas estas barreras, el sector se muestra optimista de cara al futuro, consciente del potencial que las ATMPs tienen para cambiar la forma de entender la medicina. Para ello, es preciso la colaboración entre todos los agentes: instituciones públicas, farmacéuticas y biotechs, además de integrar la voz del paciente en las decisiones regulatorias. La industria es consciente de todo ello y por ese motivo se está adaptando a estos retos regulatorios. El esfuerzo conjunto entre tecnología, colaboración y regulación promete un futuro en el que las barreras geográficas y normativas no limiten el acceso a la innovación médica.