

# TRASLACIÓN CLÍNICA Y CIENCIA REGULATORIA EN TERAPIAS AVANZADAS A EXAMEN

En la jornada abierta, organizada por TERAV el pasado 20 de enero, “Traslación Clínica y Ciencia Regulatoria: un binomio imprescindible”, celebrada en el Instituto de Salud Carlos III, expertos y profesionales analizaron la traslación clínica y los requerimientos regulatorios europeos presentes y futuros, con un posterior debate del que se extrajeron importantes conclusiones.



El Coordinador de TERAV, José María Moraleda, abre la Reunión Técnica junto a las Dras. Mata y Fernández Santos.

La primera mesa, centrada en el impacto del nuevo reglamento europeo en los ensayos clínicos con TA, contó con la participación como ponente de la jefa del Área de Ensayos Clínicos de la AEMPS, Dra. María Antonia Serrano, y fue moderada por la Dra. Rosario Mata. Tras una exposición de los datos evolutivos de los ensayos clínicos en TA autorizados por la AEMPS desde 2004, en terapia génica, celular o de ingeniería tisular, tanto por promotores públicos, como privados, la Dra. Serrano se centró en los cambios más relevantes del Reglamento 536/2014 (EU), que ya se ha implantado, y que pretende una Unión Europea más atractiva para llevar a cabo ensayos clínicos, facilitando los ensayos multinacionales. Presentó también el nuevo portal europeo, CTIS, a través del cual debe realizarse cualquier solicitud de ensayo clínico, aunque sea exclusivamente nacional, a partir del 31 de enero del presente año. La Dra.

Serrano hizo referencia a un documento recién publicado por el CTAG (Clinical Trials Coordination and Advisory Group), *Quick guide for sponsors - Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 in practice*<sup>1</sup>, con el objetivo de aportar a promotores e investigadores una guía rápida sobre las reglas y procedimientos de la nueva regulación europea.

Se abre un periodo para la transición al nuevo portal para los ensayos clínicos ya autorizados, que finalizará el 31 de enero de 2025, momento en el cual todos los ensayos clínicos en marcha deben estar registrados en CTIS. Se insistió en el papel esencial de los grupos académicos en el desarrollo de los nuevos medicamentos, y en la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos bien diseñados que produzcan datos científicos fiables y robustos, que permitan responder preguntas no resueltas e identificar nuevos tratamientos eficaces y seguros de forma rápida, garantizando la seguridad de los pacientes con requisitos específicos para las poblaciones vulnerables, de modo que los datos puedan respaldar la autorización del medicamento y las condiciones en que se autorizan.

En este sentido, se pusieron de manifiesto algunas debilidades de los ensayos clínicos en TA llevados a cabo en España, que deberían ser corregidas, especialmente en la nueva etapa de mayor integración, como la falta de comunicación de los resultados intermedios y finales de los ensayos clínicos, o el elevado porcentaje de ensayos unicéntricos, la falta de reclutamiento, o el incumplimiento en la presentación de informes anuales de seguridad. Insistió la Dra. Serrano en la importancia de la trazabilidad, donante-medicamento-paciente, que debe ser garantizada por el promotor, y del seguimiento de la seguridad a largo plazo, incluso en aquellos ensayos con finalización anticipada, y especialmente en los ensayos de terapia génica, en los que la relación beneficio-riesgo debe tener en cuenta incluso a la descendencia.



Sobre el impacto del nuevo reglamento europeo en los ensayos clínicos de TA con la Dra. Serrano.

En el ecuador de la reunión, dado el gran avance experimentado en los últimos años en Terapias Avanzadas con organismos modificados genéticamente (OMGs), tuvo lugar una mesa moderada por la Dra. M<sup>a</sup> Eugenia Fernández-Santos que contó con la participación de dos expertos en la regulación en este campo, el Dr. Marcos Timón de la División de Productos Biológicos, Terapias Avanzadas y Biotecnología de la AEMPS, y con la Dra. Magdalena Ibáñez Ruiz de la Comisión Nacional de Bioseguridad, del Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico (MITECO). Ambos plasmaron en sus intervenciones cómo, las actividades de investigación y fabricación del medicamento, y las autorizaciones de ensayos clínicos en los que se utiliza un OMG como medicamento en investigación, están sometidas a una regulación especial que se suma a la regulación que aplica a cualquier uso de medicamentos en Terapias Avanzadas (Terapias CART, Ensayos en Terapia génica, etc.).



Dr. Marcos Timón de la División de Productos Biológicos de la AEMPS y la regulación especial en TA.

El Dr. Marcos Timón, centró en su intervención el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de OMGs (RD 178/2004, modificado RD 367/2010 y RD 191/2013), exponiendo los objetivos alcanzados por el grupo de trabajo creado en la Comisión Europea sobre la interacción entre la legislación sobre OMG y la legislación de medicamentos. Ente los citados objetivos está la simplificación en muchos de los procedimientos necesarios para la obtención de la autorización de uso de los OMGs, sobre todo en procedimientos utilizados de forma repetida por la mayoría de investigadores. En este sentido, se ha logrado establecer un procedimiento simplificado para células modificadas genéticamente, (ej. células CAR T) y un procedimiento simplificado para vectores clínicos derivados de virus adenoasociados (rAAVs), ambos incluyendo formularios de solicitud específicos comunes. Además, se cuenta con una base de datos pública con información de cada país, un formulario de solicitud para otros vectores virales, un documento de preguntas y respuestas sobre ensayos clínicos con OMGs, con información sobre medicamentos comercializados, medicamentos autorizados previamente para otro EC, etc, así como una guía sobre virus oncolíticos. Todo ello con el fin de servir de apoyo y facilitar el trabajo a los investigadores.

Por su parte, la Dra. Magdalena Ibáñez Ruiz inició su presentación indicando los órganos colegiados que participan de la evaluación y autorización del uso confinado y liberación voluntaria de los OMGs: el Consejo Interministerial de Organismos Modificados Genéticamente (CIOMG), quien otorga las autorizaciones de solicitudes, y la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB), que actúa como órgano evaluador. Centrando el resto de la presentación en mostrar a los asistentes los diferentes pasos que se deben seguir en la tramitación de las solicitudes. En esta línea incidió en puntos importantes a tener en cuenta, como el plazo resolución de las solicitudes, que será de 90 días, interrumpiéndose cada vez que se solicite información por parte de los evaluadores; la evaluación del riesgo para la salud humana, animal y el medio ambiente que supone el uso de OMGs, debiendo garantizar su minimización mediante la aplicación de medidas de control apropiadas; y en el informe final que se debe enviar una vez finalizado el uso del OMGs, que en el caso de los ensayos clínicos debe incluir cualquier riesgo para la salud humana o el medio ambiente, detectados durante la realización del ensayo clínico.

La jornada terminó con una mesa de debate sobre la autorización de uso bajo exención hospitalaria, moderada por la Dra. Cristina Avendaño Solá, en la que participaron el Dr. Julio Delgado (Hospital Clínic de Barcelona), Dr Fermín Sánchez Guijo (Hospital Clínico Universitario de Salamanca) y Dr. Enrique Andreu (Clinica Universidad

de Navarra). Se analizó el marco regulatorio actual de la exención hospitalaria (EH) en la Unión Europea, constatando que el desarrollo en los distintos países ha sido dispar, con distintos requisitos para obtener la aprobación. Se explicó que a final de e marzo de 2023 se espera una propuesta de nueva normativa europea de medicamentos que seguramente abordará, entre otros aspectos, un mayor desarrollo de la EH con el objetivo de armonizar esta figura en los distintos países de la UE. En este sentido, los ponentes coincidieron en la importancia crucial de preservar esta vía como una alternativa a la autorización de comercialización, puesto que no todos los desarrollos que los pacientes necesitan en el campo de las terapias avanzadas son viables como desarrollos comerciales en preparación industrial.

Para mejorar el acceso de los pacientes a nuevos productos innovadores se requiere fomentar la coexistencia y colaboración entre desarrollos académicos e industriales, así como asegurar que las distintas vías de acceso al tratamiento (comercialización centralizada o exención hospitalaria) sean complementarias. También se puso de manifiesto que las distintas figuras regulatorias deben ofrecer garantías equivalentes de calidad eficacia y seguridad. Se defendió en este sentido la línea de desarrollo normativo que ha seguido la AEMPS, que incluye la evaluación clínica y la demostración de beneficio-riesgo favorable como requerimientos en la aprobación de productos bajo EH, a diferencia de lo que sucede en otros países. Se consideró deseable y factible que las vías regulatorias no difieran en las garantías técnicas y científicas que ofrecen los productos, sino en la complejidad distinta de los procedimientos que se asocian a una autorización de comercialización de un producto con fabricación industrial y suministro global.

La existencia de un registro público a nivel de la UE con todos los productos aprobados por EH se consideró una garantía imprescindible y también se reclamó la necesidad de un seguimiento riguroso de los resultados obtenidos con los tratamientos bajo EH. Este seguimiento es necesario no solo para cumplir con las obligaciones de farmacovigilancia sino también para progresar en el conocimiento de su aportación terapéutica.

Finalmente, la propuesta de elaborar solicitudes comunes de autorización de uso para distintos centros titulares de la EH que incluyera distintas unidades de producción, se consideró ajustada a la normativa y muy oportuna como actividad en el marco de la RICORS TERAV.

A lo largo de las discusiones de la jornada, también se puso de manifiesto la gran importancia de la RICORS TERAV para el desarrollo de ensayos clínicos multicéntricos con ATMPs académicas en España y, eventualmente, de ensayos multinacionales en colaboración con otros consorcios europeos. También se recalcó la necesidad

### REUNIÓN TÉCNICA

RED ESPAÑOLA DE TERAPIAS AVANZADAS

#### TRASLACIÓN CLÍNICA Y CIENCIA REGULATORIA: UN BINOMIO IMPRESCINDIBLE

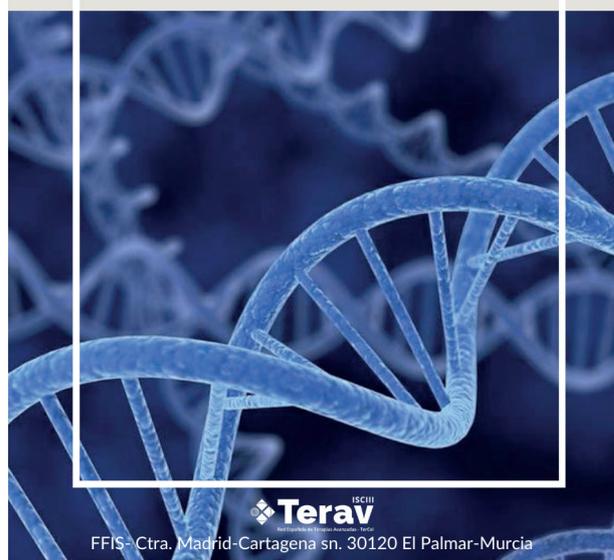
20 DE ENERO DE 2023

09:45 / 13:30 H

SALA ERNEST LLUCH

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

MADRID



integrar más profesionales con conocimiento en ciencia regulatoria en los hospitales para ayudar a poner en marcha todos los aspectos relacionados con los ensayos clínicos con ATMPs, mejorar el reclutamiento, envío de datos y trazabilidad, y disminuir la enorme carga administrativa de los investigadores clínicos que, además, cuidan de los pacientes. No menos importante es la necesidad de incrementar los profesionales de la AEMPS en el campo de las ATMPs, ante el notable aumento de nuevos ATMPs con extraordinaria eficacia en el mercado y los que se prevén en el futuro próximo en neoplasias malignas y enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

1. [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10\\_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-authorized-under-regulation-eu-no-5362014](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-authorized-under-regulation-eu-no-5362014)

# It's Easy To See



# BET Sustainability

| LAL Reagent Comparison Table                       | Conventional LAL Reagent                  | ACC's PyroSmart NextGen® (rCR) Reagent           | First Generation Competitor (rFC) Reagent  |
|--|---|--|--|
| <b>Sustainable Reagent</b> (animal free)           | <b>No</b>                                 | ✓ <b>Horseshoe Crab Blood Free</b>               | ✓ <b>Horseshoe Crab Blood Free</b>   |
| Kinetic Assay                                      | Kinetic                                   | ✓ Kinetic  | ✗ No. Endpoint only  |
| Assay Setup  | Single step reconstitution                | ✓ Single step reconstitution                     | ✗ No. rFC requires three reagents in a 1:4:5 ratio and a 10 min. pre-incubation step   |
| Same Standard Plate Reader                         | Incubating plate or tube reader at 405 nm | ✓ Yes. Incubating plate or tube reader at 405 nm | ✗ No. Fluorescent reader required  |
| Derived From <i>Limulus</i> Amebocyte Lysate (LAL) | LAL                                       | ✓ Yes. rCR is recombinant LAL                    | ✗ No. Based on <i>Carcinoscorpius</i> or <i>Tachyplesus</i> Amebocyte Lysate (CAL/TAL) |
| Multi-step Cascade Pathway                         | Yes                                       | ✓ Yes  | ✗ No   |
| Endotoxin Specific                                 | No  | ✓ Endotoxin Specific                             | ✓ Endotoxin Specific   |



**Associates of Cape Cod Int'l, Inc.**  
Your Endotoxin & Glucan Experts  
www.acciuk.co.uk • (+44) 151.547.7444  
Associates of Cape Cod, Inc. - a Seikagaku Group Company