



CLASIFICACIÓN DE TERAPIAS AVANZADAS. DEFINICIÓN, PROCEDIMIENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES Y CASOS PRÁCTICOS

Año tras año las Terapias Avanzadas aumentan su protagonismo y aportan nuevas opciones de tratamiento a los pacientes que, en muchas ocasiones, sufren enfermedades denominadas raras con necesidades médicas en las que actualmente no existe alternativa terapéutica.



JOSE MANUEL DÍAZ PIQUERAS,
Regulatory Affairs Consultant – Revio Pharmaceutical Consultants SL.



MARIA ANTONIA REVIRIEGO MORCUENDE,
Founder – Revio Pharmaceutical Consultants SL.



Estos medicamentos, conocidos como Medicamentos a base de Terapias Avanzadas (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) que representan el futuro de la medicina, están basados en terapias génicas, terapias celulares, o ingeniería de tejidos. Conocer la clasificación del tipo de Terapia Avanzada que se va a desarrollar es vital para el correcto seguimiento de guías científicas y procedimientos que las Autoridades Regulatorias tienen a su disposición. Sin embargo, las posibilidades científicas de este tipo de medicamentos hacen que en muchas ocasiones la línea sea borrosa entre una terapia basada en células, una terapia basada en un gen terapéutico o en ingeniería de tejidos. Por otro lado, existen los llamados medicamentos de Terapia Avanzada Combinados que incluyen como parte integral de su composición un producto sanitario. A continuación, describiremos los distintos tipos de ATMPs, los procedimientos regulatorios que se pueden seguir para obtener asesoramiento científico, y algunos casos prácticos de clasificación de distintos medicamentos.

Created to support biopharmaceutical companies and public institutions, working with Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) and Biologics for human use.



Revio provides you with full regulatory service in Quality/CMC, non-clinical and clinical consulting resources for the development, registration and post-authorization of your product.



Regulatory Dossiers & Submissions:

- Clinical Trial Applications & IND
- IMPD, IB
- MAA, NDA / BLA
- DMF (US) and ASMF (EU)
- ATMP Classification



Regulatory Agency Interactions:

- EMA and National Scientific Advice procedures
- Pre-IND, EOP2 and Pre-NDA/BLA meetings
- PRIME / BTD / RMAT
- Orphan Drug Designation
- SME status

20 years of expertise in Regulatory Affairs.

We have collaborated with Biopharmaceutical Companies and Public institutions in the field of ATMPs working among others with Oncolytic viruses, Adeno-associated virus (AAV), CAR-T or Mesenchymal stem cells.



TRAINING COURSE ON ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS (ATMPs)

A course to have a good command of ATMPs and its regulation.

This course will review the role of the most relevant Regulatory Agencies, the different procedures that supports the development of ATMPs and the specification to consider when building the common technical document and marketing authorization.

Main Objectives of ATMPs COURSE



Objective 1

Comprehending the European Regulatory Framework for an ATMP.



Objective 2

Understanding the possible interactions with Regulatory Agencies such as Orphan Designation or Scientific Advice procedures.



Objective 3

Addressing dossier's specifications for ATMPs on the different Modules for Clinical Trial Applications and Investigational Medicinal Product Dossiers and most common issues.



Objective 4

Addressing Quality/CMC challenges in the development of ATMPs.

Course Information

Date: 14th November 2023

**Morning 9:00 to 13:00,
Afternoon 14:00 to 16:00**

**For more information
visit our website**

Terapias avanzadas

Tipos de Terapias Avanzadas

La base legal y el contexto regulatorio de las Terapias Avanzadas se estableció con la Regulación (EC) No 1394/2007 y la Directiva 2001/83/EC. En estos documentos se introducen las definiciones a las Terapias Avanzadas, sus distintos tipos, requisitos y procedimientos para obtener una autorización de comercialización y otras actividades posteriores a su autorización. Además, se presenta también la creación del Comité de Terapias Avanzadas (*Committee for Advanced Therapies*, CAT) como organismo dentro de la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*, EMA) cuya principal responsabilidad es evaluar la calidad, seguridad y eficacia de los ATMPs, así como emitir recomendaciones científicas sobre la clasificación de ATMPs.

Los distintos tipos de Terapias Avanzadas se definen como:

Medicamento de terapia génica: medicamento biológico que:

- incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica.
- su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.

Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.

Medicamento de terapia celular somática: medicamento biológico que:

- contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante.
- se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.

Medicamento de ingeniería tisular: Estos medicamentos contienen o están formados por células o tejidos manipulados por ingeniería y del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Medicamento de Terapia Avanzada Combinado se define como aquel medicamento de terapia avanzada que a la vez va acompañado de uno o más productos sanitarios, como parte integrante del medicamento, y su parte celular tiene que contener células viables.

Procedimientos de clasificación de ATMPs

Las distintas autoridades y organismos regulatorios de cada país o región suelen poner a disposición de los desarrolladores la opción de obtener opinión científica especializado respecto a la clasificación de sus Terapias Avanzadas.

Generalmente, al solicitarse en fases tempranas del desarrollo, la información que se incluye en la solicitud de clasificación por parte del desarrollador es bastante reducida y limitada a la base científica y el mecanismo de acción del producto sanitario.

Agencia Europea del Medicamento (EMA)

Los desarrolladores pueden consultar y solicitar a la EMA la clasificación de los medicamentos de Terapias Avanzadas para determinar si se trata de un medicamento a base de células, terapia génica, ingeniería tisular o combinado. Este procedimiento, evaluado por parte del CAT, es opcional y se puede solicitar en cualquier etapa del desarrollo del medicamento. No obstante, es recomendable solicitarlo en fases tempranas para clarificar el marco regulatorio aplicable, las guías científicas y regulatorias a seguir, y para iniciar un diálogo personalizado con los reguladores sobre el desarrollo del medicamento.

El procedimiento sigue un calendario de 60 días y está libre de tasas. Resúmenes de las recomendaciones emitidas por el CAT se publican en la página web de la EMA. Para acceder al procedimiento de clasificación de Terapias Avanzadas, los fabricantes deberán cumplimentar dos documentos:

- Formulario de información administrativa con el nombre del medicamento, características principales e información del desarrollador.
- Documento científico con información sobre el medicamento con aspectos científicos (sustancia activa, producto terminado, composición, mecanismo de acción, indicación) aspectos legales y regulatorios. En él se debe hacer una propuesta por parte del solicitante sobre la clasificación que es aplicable al medicamento.

La EMA tiene también disponible un documento que los desarrolladores pueden utilizar como guía en la clasificación de Terapias Avanzadas: "*Reflection paper on classification of Advanced Therapy Medicinal Products*". En esta guía, encontramos definiciones más extensas de cada tipo de producto, criterios utilizados por la Agencia para su clasificación y mapas de toma de decisiones para que los fabricantes puedan proponer sus propias clasificaciones en la documentación arriba indicada.

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)

La Agencia Española no dispone de un procedimiento como tal para la clasificación de Terapias Avanzadas, sin embargo, dispone de la Oficina de Apoyo a la Investigación

Clínica Independiente a la que se puede contactar en el caso que haya dudas a la hora de clasificar el tipo de Terapias Avanzadas.

Agencia nacional de Medicamentos del Reino Unido (MHRA)

La MHRA también dispone de un procedimiento para obtener opinión en la clasificación de Terapias Avanzadas, aunque es mucho más simple. En este caso, solo es necesario rellenar el llamado "ATMP advice form" y enviarlo a la Agencia para obtener el consejo de los expertos.

En este formulario, de formato electrónico, hay que incluir información de contacto del desarrollador, del medicamento propuesto (forma farmacéutica, indicación, descripción) y aspectos científicos de la sustancia activa, producto final, modo de administración, mecanismo de acción, y resumen del desarrollo.

Casos prácticos en la clasificación de Terapias Avanzadas

La base legal y el contexto regulatorio de las Terapias Avanzadas se estableció con la Regulación (EC) No 1394/2007 y la Directiva 2001/83/EC.

En conclusión, debido a su innovación científica y tecnológica la clasificación de los medicamentos de Terapia Avanzada no es siempre sencillo, incluso por parte de las distintas Autoridades Regulatorias. Solicitar la clasificación de medicamentos de Terapia Avanzada es muy recomendable y es la mejor opción para comenzar el diálogo temprano con las Autoridades Regulatorias respecto a su desarrollo.

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO	CLASIFICACIÓN	RESULTADO
Mitocondrias aisladas de células madre mesenquimales alogénicas de cordón umbilical para el tratamiento de polimiositis/dermatomiositis	El producto no contiene una sustancia activa que contenga o esté compuesta por un ácido nucleico, células o tejidos, EMA/CAT considera que el producto no está dentro de la definición de Medicamento de Terapia Avanzada	No ATMP
E. coli que contiene un plásmido que codifica un sistema CRISPR-Cas que se dirige a tres genes de polipéptido sintasa (PKS) para la prevención de la progresión de la poliposis adenomatosa familiar	El producto contiene una sustancia activa basada en un ácido nucleico recombinante administrado para añadir una secuencia genética y que el efecto terapéutico recae directamente en el producto de la expresión de esta secuencia, EMA/CAT considera que el producto entra en la definición de medicamento de terapia génica	Gene Therapy Medicinal Product (GTMP)
Células estromales mesenquimales alogénicas derivadas de tejido adiposo y expandidas ex vivo para el tratamiento de la artrosis de rodilla	El producto consiste en células que han sido manipuladas sustancialmente modificando sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para su uso clínico previsto, y se administra con el fin de tratar una enfermedad mediante la acción de las propias células, EMA/CAT considera este producto un medicamento de terapia celular somática	Somatic Cell Therapy Medicinal Product (sCTMP)
Suspensión celular compuesta por queratinocitos, melanocitos y fibroblastos, en solución salina administrada para la regeneración de la piel después de quemaduras, traumatismos cutáneos o cirugía invasiva	El producto se compone de células modificadas sustancialmente de modo que se consigan características biológicas, fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución de células o tejidos, y se presenta con el objetivo de regenerar tejido humano, EMA/CAT considera que el producto entra en la definición de producto de ingeniería tisular	Tissue Engineered Product (TEP)
Células epiteliales alogénicas de córnea expandidas ex-vivo que contienen células expresando P63 para el tratamiento de defectos epiteliales corneales persistentes.	El producto contiene células modificadas sustancialmente de modo que se consigan características biológicas, fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución de células o tejidos, y se presenta con el objetivo de regenerar tejido humano. Además, el producto incorpora, como parte integral, uno o más productos sanitarios y su parte celular contiene células vivas. Por ambas razones, EMA/CAT considera que el producto entra en la definición de un producto de ingeniería tisular y medicamento de terapia avanzada combinado.	(TEP)/ATMP Combinado