

# *ILUMINANDO EL FUTURO* *de las* **TERAPIAS AVANZADAS**



## *PERSPECTIVAS de FUTURO*

Dra. Nekane Murga,  
Coordinadora Terapias Avanzadas.  
Osakidetza



# ¿Qué son las Terapias Avanzadas?

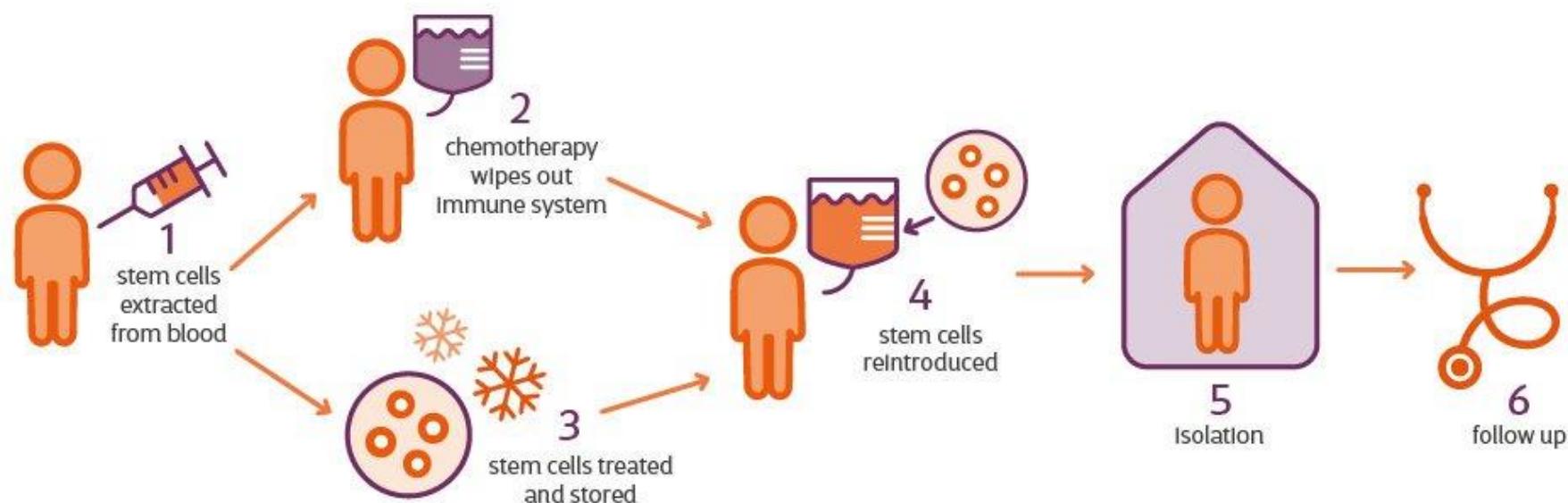
Representan una **nueva generación** de medicamentos basados en el uso de genes, células o tejidos.

FIGURA 3. DIFERENCIACIÓN ENTRE TERAPIAS AVANZADAS Y EL RESTO DE LAS TERAPIAS

Dispositivos médicos		BIOLÓGICOS			Medicamentos para uso humano	
		Tipo de tratamiento/modalidad del producto				
Dispositivos médicos	Terapia tisular	Terapia celular	Terapia génica	Vacuna	Biotecnológicos	Químicos
ATMP combinada (cATMP)  Dispositivos médicos más un TEP, sCTMP o GTMP	Medicamento de ingeniería tisular (TEP)  Ej: Spherox, piel cultivada en laboratorio para el tratamiento de quemaduras, P-TEV (Verigraf)	Medicamento de terapia celular somática (sCTMP)  Ej: Holoclar, Alofisel, células madre sanguíneas expandidas en el laboratorio	Medicamento de terapia génica  Ej: Kymriah, Imlrylic, ILP100, ARNm transcrita in-vitro	Ej. Virus atenuados, vectores virales, mAbs, ARNm	Ej. Insulina, anticuerpos, EV con proteínas transgénicas	Ej. Aspirina, Spinraza, Patisiran, Givosiran
Ej. Solo dispositivos médicos	Ej. transplantes de piel para tratamiento de quemaduras	Ej. transplantes de médula ósea, transfusiones de sangre	<b>Medicamento de terapia avanzada (ATMP)</b>  Reg. EC nº 1394/2007 y Dir. 2009/120/EC	Según la clasificación legal de la EMA, todas las terapias génicas son GTMP		Los oligonucleótidos sintéticos, jurídicamente hablando, no son terapias génicas
			<b>Transplantes humanos/tisulares/celulares</b>  Dir. 2004/23/EC; 2006/17/EC; 2006/86/EC; 2015/566/EC; Sangre Dir. 2002/98/EC		ATMP	NO ATMP

# *No todas las terapias celulares son terapias avanzadas!!*

**En el *transplante de medula osea*  
las celulas que se incorporan no están manipuladas geneticamente**



## FIGURA 6. PRINCIPALES RETOS EN LA EVALUACIÓN DE LAS TERAPIAS AVANZADAS



- Reducido tamaño muestral y posibles diseños especiales de los ensayos
- Falta de datos a largo plazo sobre la progresión de la enfermedad
- Asunciones sobre eficacia y efectividad comparadas con los tratamientos estándar
- Poca robustez en los datos sobre calidad de vida
- Generalización de los costes a otros entornos

# *Marco Regulatorio en España*

## *Reglamento (CE) nº 1394/2007*

Normativa europea fundamental que establece los procedimientos de autorización centralizada para medicamentos de terapias avanzadas, garantizando <sup>03</sup>estándares comunes de calidad, seguridad y eficacia en toda la Unión Europea

## *Comité de Terapias Avanzadas (CAT)*

Órgano especializado de la Agencia Europea del Medicamento que evalúa la calidad, seguridad y eficacia de las terapias avanzadas, emitiendo <sup>04</sup>dictámenes científicos esenciales para el proceso de autorización

## *Real Decreto 477/2014*

Regula la autorización de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, incluyendo disposiciones específicas para terapias avanzadas en el ámbito nacional español

## *Real Decreto Legislativo 1/2015*

Texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que proporciona el marco jurídico general para la incorporación de estas innovaciones al Sistema Nacional de Salud

Este marco regulatorio garantiza que las terapias avanzadas cumplan con los más altos estándares de calidad y seguridad, al tiempo que facilita su desarrollo e implementación clínica de forma responsable.

# ¿Qué son las Terapias Avanzadas?

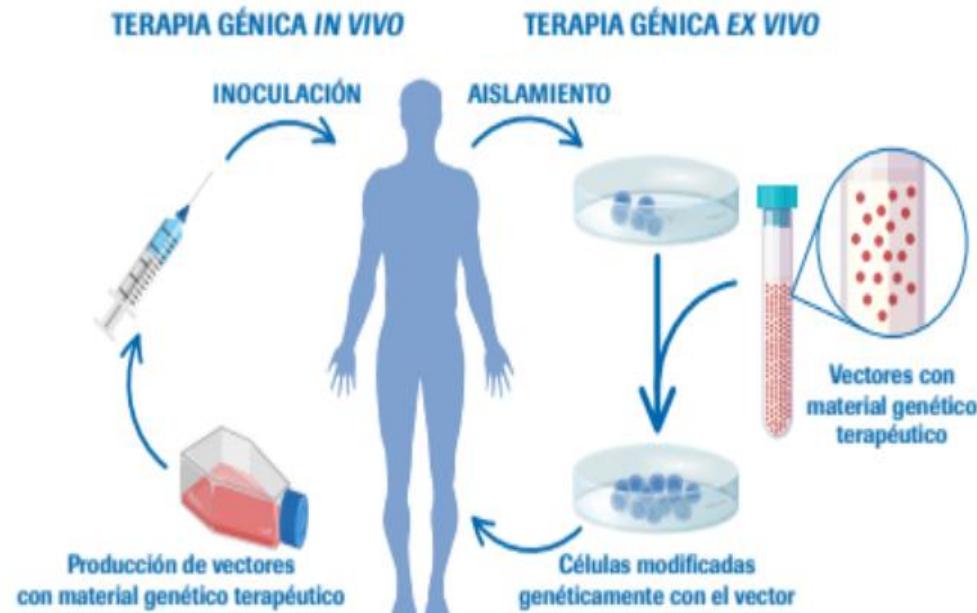
Representan una **nueva generación de medicamentos** basados en el uso de genes, células o tejidos.

## Terapia Génica

Modificación o reemplazo de genes con el fin de tratar, prevenir o incluso curar enfermedades.

Utilizadas en diferentes tipos de cáncer, enfermedades víricas y trastornos hereditarios.

La edición génica, puede realizar adición, supresión o reparación.



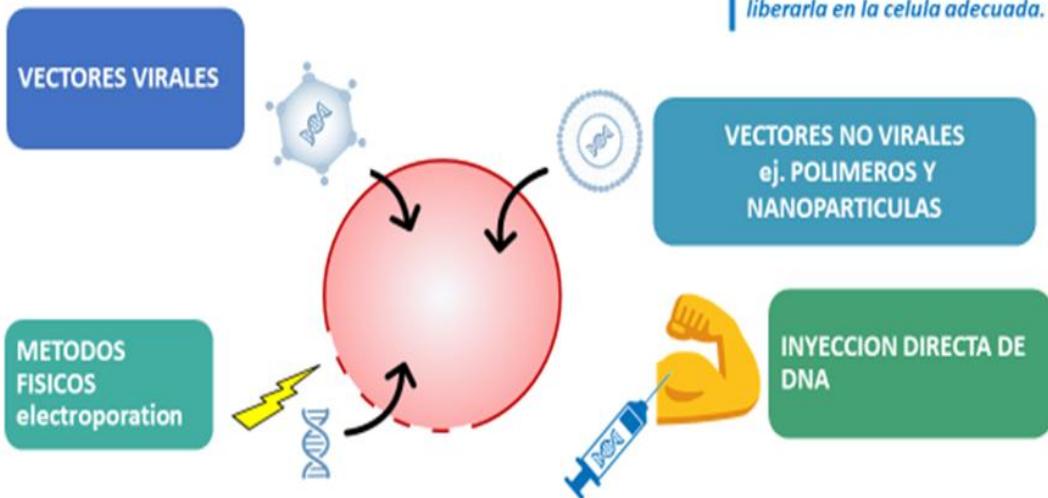
### Incorporación del material genético en las células

Para que las terapias genéticas actúen, es necesario que sean introducidas en las células objetivo del tratamiento.



#### Vectores

Son "transportadores" de información genética, la llevan protegida hasta liberarla en la célula adecuada.



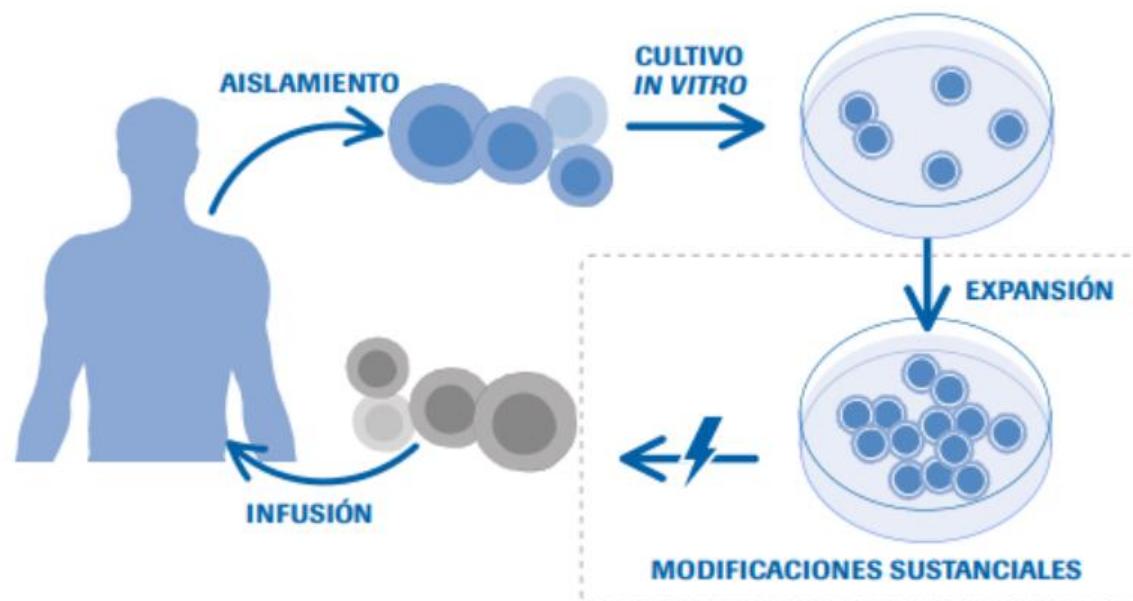


# Terapia Celular

Uso de células viables, a menudo modificadas, que actúan como "fármacos vivos" en el organismo.

Pueden provenir:

- \* del propio paciente (autólogo),
- \* de otro ser humano (alogénico)
- \* de animales (xenogénico).





# Ingeniería Tisular – Medicina regenerativa

Trata de salvaguardar, mejorar o reemplazar tejidos dañados o órganos completos, mediante la combinación de células o tejidos manipulados para regenerar, restaurar o reemplazar tejido humano.

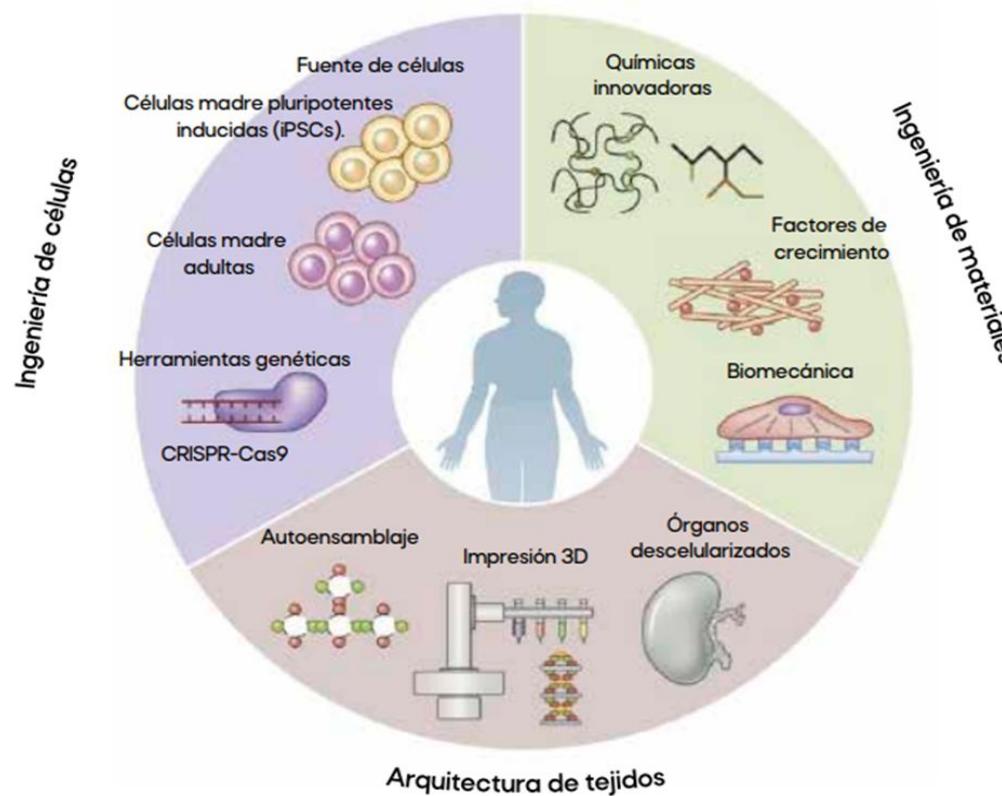


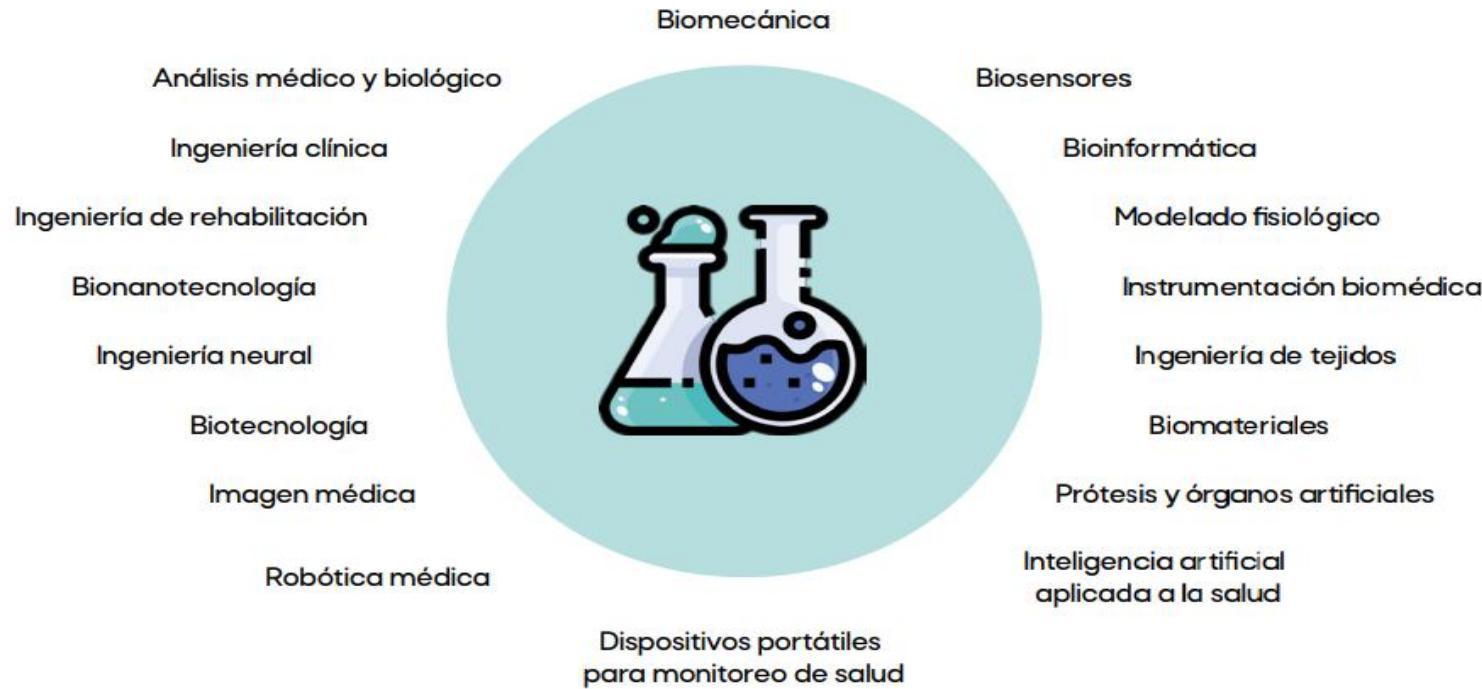
Fig. 3.3. La triada de la ingeniería de tejidos. Fuente: Khaderhosseini y Langer (2016).

# *Bases de las Terapias Avanzadas*

- **Biología molecular y genética**
- **Biotecnología**
- **Bioinformática**
- **Ingeniería biomédica**
- **Farmacología y toxicología**
- **Epidemiología y salud pública**
- **Ética y la regulación**
- **Tecnologías de información y análisis de datos**

# INGENIERIA BIOMEDICA

**Aplica principios eléctricos, mecánicos, químicos y otros para modificar sistemas biológicos.**



## USOS MEDICINA

- Invención de nuevas pruebas médicas de diagnóstico.
- Producción de vacunas sintéticas.
- Bioingeniería ambiental para proteger la vida humana.
- Interacciones entre proteínas y superficies.
- Fusión de células, creación de enzimas y desarrollo de proteínas terapéuticas y anticuerpos.

# ¿Son una realidad las Terapias Avanzadas?

## Cánceres hematológicos

- Leucemia linfoblástica aguda (CAR-T).
- Linfoma difuso de células B grandes.
- Mieloma múltiple (BCMA - Ag tumoral)

## Enfermedades neurológicas / genéticas raras

- Distrofia muscular de Duchenne.
- Atrofia muscular espinal..

## Enfermedades oculares

- Amaurosis congénita de Leber (RPE 65)

## Enfermedades Raras / Poco prevalentes de origen genético

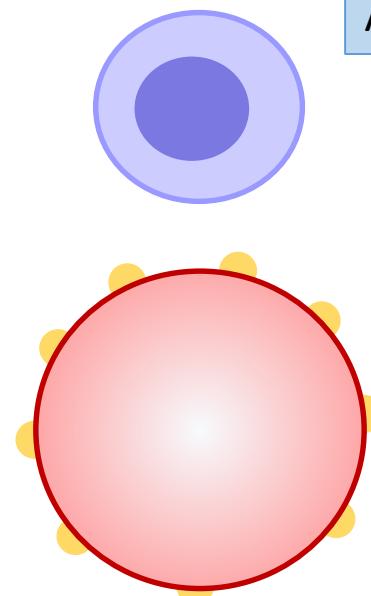
- Hemofilia B
- Deficit de adenosine desaminasa (ADA)

## Enfermedades Inmunológicas

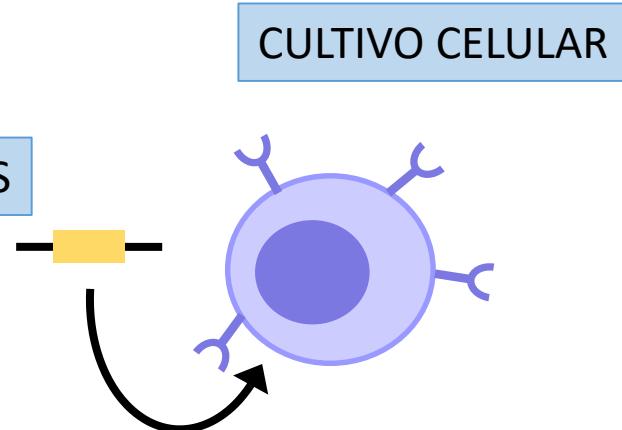
# TERAPIA CELULAR – CAR T

## MODIFICACION GENETICA DIRIGIDA A ACTUAR SOBRE EL SISTEMA INMUNE

LINFOCITOS T INCAPACES  
DE RECONOCER LAS  
CELULAS TUMORALES:  
LINFOMAS



AFERESIS

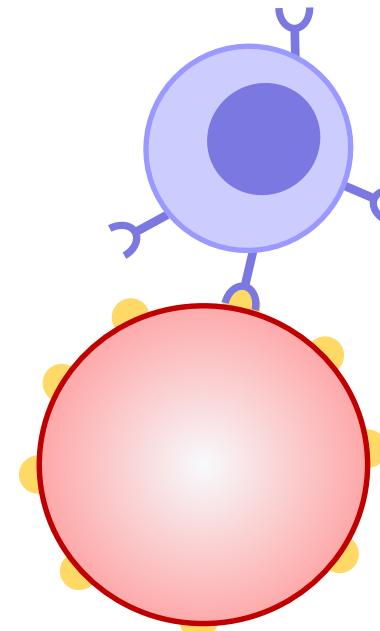


CULTIVO CELULAR

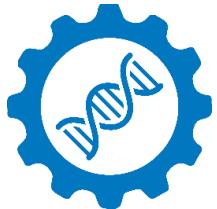
LAS CELULAS T  
MEDIANTE  
INGENIERIA  
GENETICA  
EXPRESAN UN  
RECEPTOR  
ESPECIFICO PARA  
LAS CELULAS  
TUMORALES

CELULAS TUMORALES

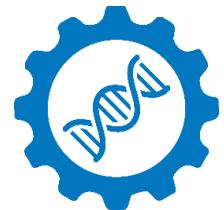
INFUSIÓN



LAS CELULAS T  
MODIFICADAS  
INTERACTUAN CON  
CELULAS TUMORALES



**NIÑOS BURBUJA:  
NO TIENEN CELULAS INMUNES QUE LES DEFIENDAN DE LAS  
INFECCIONES - TERAPIA GENICA.**



**Enfermedad rara.**

**15 pacientes afectados por año en Europa.**

**En febrero de 2018 se aprueba “Strimvelis”.**

**Celulas modificadas geneticamente del propio paciente e incorporadas con un retrovirus (vector viral).**

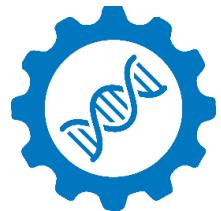


**VULNERABLES A INFECCIONES**

**Por una enfermedad genética no fabrican celulas inmunes que les defiendan.**

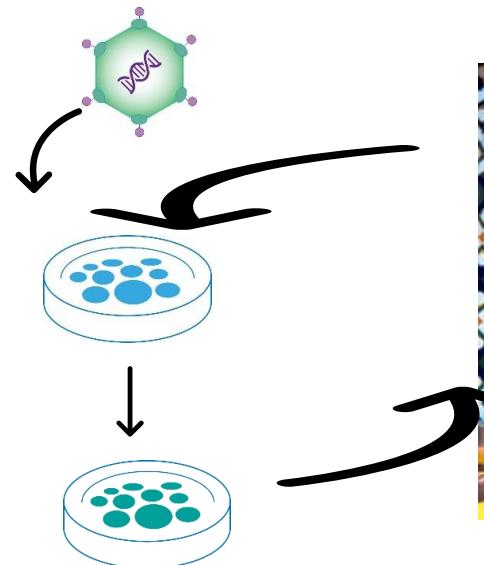
**Los Linfocitos son inactivos.**

# NIÑOS BURBUJA: NO TIENEN CELULAS INMUNES QUE LES DEFIENDAN DE LAS INFECCIONES TERAPIA GENICA.



El paciente comienza a fabricar sus propias celulas inmunes que ahora si saben como actuar ante los microorganismos y le defienden.

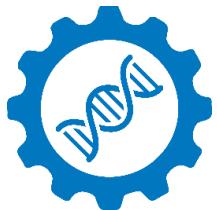
Precio: 590.000€.



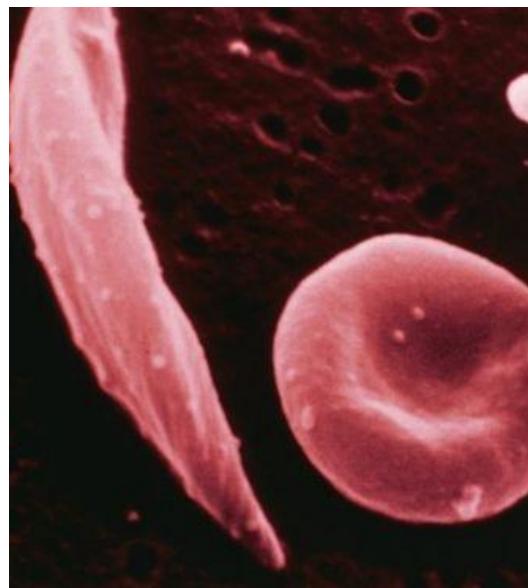
## VULNERABLES A INFECCIONES

Por una enfermedad genética nacen que sus celulas inmunes no les defienden.

# Enfermedad de celulas falciformes



La enfermedad de las celulas falciformes afectan al desarrollo de los globulos rojos.

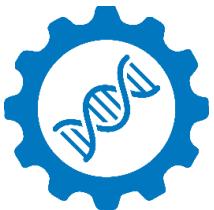


Provoca anemia, infecciones y daño en órganos, con deterioro calidad de vida, transfusions frecuentes y fallecimiento precoz.

En el año 2017 un chico de 13 años fue tratado con una terapia génica, con celulas madres obtenidas de su medulla osea y modificadas en laboratorio.

Dos años mas tarde sigue con suficientes globulos rojos sin precisar transfusiones.

# Epidermolysis ampollosa juntural – NIÑOS PIEL MARIPOSA



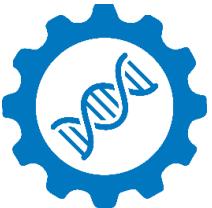
**Enfermedad rara, hereditaria, que provoca una piel extremadamente fragil con ampollas y erosiones extensas, localizadas tanto en la piel como en las membranas mucosas.**

**En 2017 una terapia experimental fue utilizada para tartar a un niño de 7 años en Alemania. Habia perdido un 80% de su epidemis. Se le habia transplando piel sana de su padre sin exito.**



# PIEL de MARIPOSA – Logrando una nueva piel

Científicos en Italia logran hacer crecer piel de una zona no afectada del propio paciente.

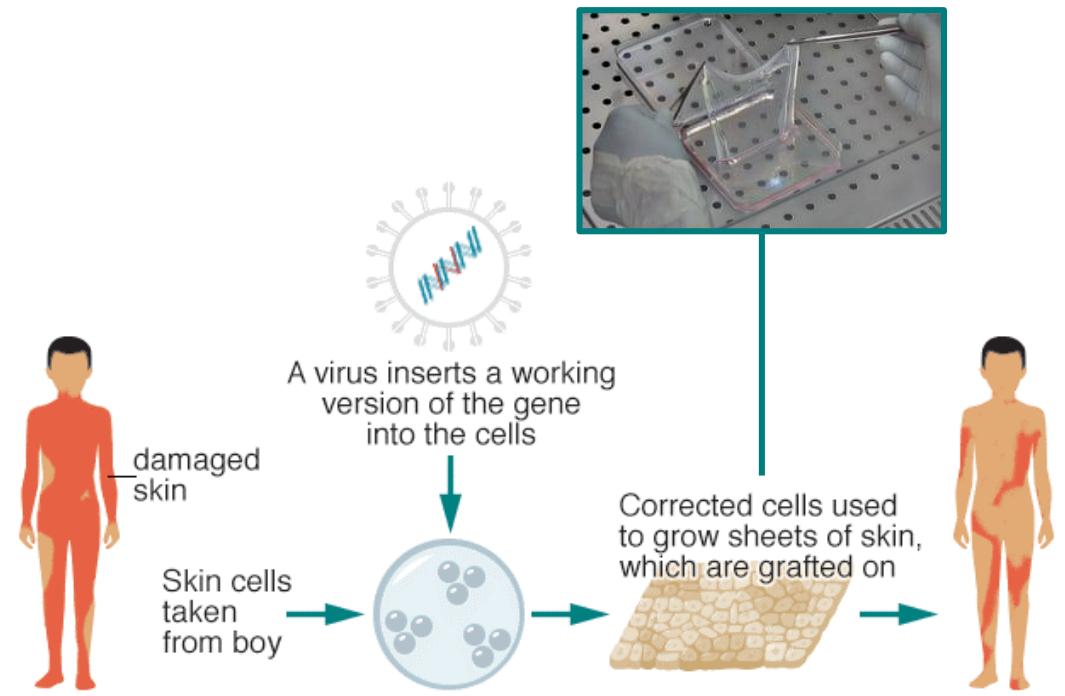


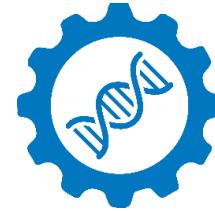
A estos fragmentos de piel se les incorpora un gen sano por medio de un vector viral.

Se cultivan estas nuevas células cutáneas con el gen correcto.

Se logran 2 metros cuadrados de piel con el gen corregido y se implantan con tres cirugías.

Dos años más tarde, el paciente mantiene esta piel sana.



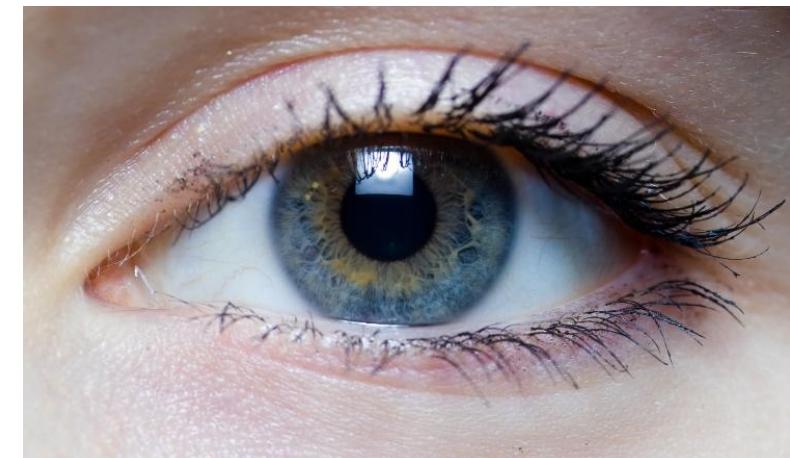


## Glybera:

La medicación del millón de dólares  
Terapia génica que corrige el  
deficit de lipoprotein lipase familiar.



**Holocar:** Tratamiento con células madres que sustituye  
las células dañadas de la superficie de la cornea  
en quemaduras.



## **LUXURNA:**

TERAPIA GENICA - DISTROFIA DE RETINA  
INTECTANDO VIRUS CON COPIA DE GEN (REP645)  
QUE CAUSA LA PERDIDA DE VISIÓN

# *Áreas Terapéuticas: Futuro: POLIGENICAS*

## → *Enfermedades Cardiovasculares*

Regeneración de tejido cardíaco tras infarto de miocardio mediante células madre y factores de crecimiento

## → *Trastornos Neurodegenerativos*

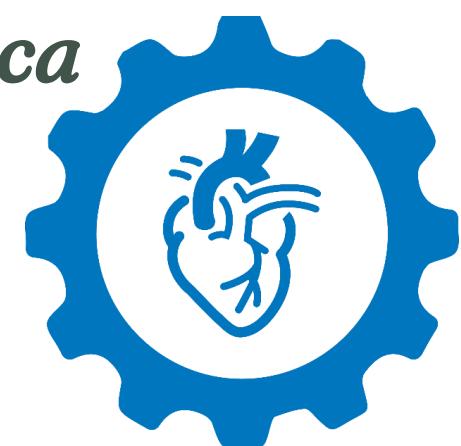
Potencial terapéutico en Parkinson, Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

## → *Enfermedades Autoinmunes y Metabólicas*

Nuevos abordajes para diabetes tipo 1, artritis reumatoide y enfermedades metabólicas hereditarias

## → *Medicina Regenerativa Musculoesquelética*

Regeneración de cartílago, hueso y tejidos blandos en traumatología y ortopedia



## Terapia UP421:

### Islotes pancreáticos de donantes fallecidos modificados genéticamente

#### *Modificando tres componentes clave:*

- **Moléculas HLA:** Se alteran para evitar el reconocimiento inmunitario.
  - **Gen B2M:** Se desactiva para eliminar la presentación de antígenos.
  - **Genes protectores:** Se introducen moléculas que previenen el ataque de células NK o inhibir la actividad de las células T
- 
- **EFFECTOS:**
  - **Producción sostenida de insulina:** Células transplantadas siguen produciendo insulina de forma funcional.
  - **Respuesta fisiológica tras las comidas y viabilidad confirmada (imagen).**
  - **Alta seguridad:** Sin efectos secundarios graves registrados durante el seguimiento.
  - **Sin inmunosupresión:** Sin administrar ningún medicamento inmunosupresor.

**Evadan el reconocimiento autoinmune:** Las células modificadas no son detectadas por el mismo sistema inmunitario que destruyó las células beta originales del paciente.

**Eviten el rechazo alogénico:** Al provenir de un donante, normalmente serían rechazadas, pero las modificaciones genéticas impiden este rechazo.

# *Impacto de las Terapias Avanzadas en la Salud Individual*

- Potencial curativo / calidad de vida:

Enfermedades hasta ahora incurables o crónicas pueden ser tratadas de forma definitiva.

- Potencial en la prevención:

Actuación previa a daño de órganos y tejidos.

- Personalización:

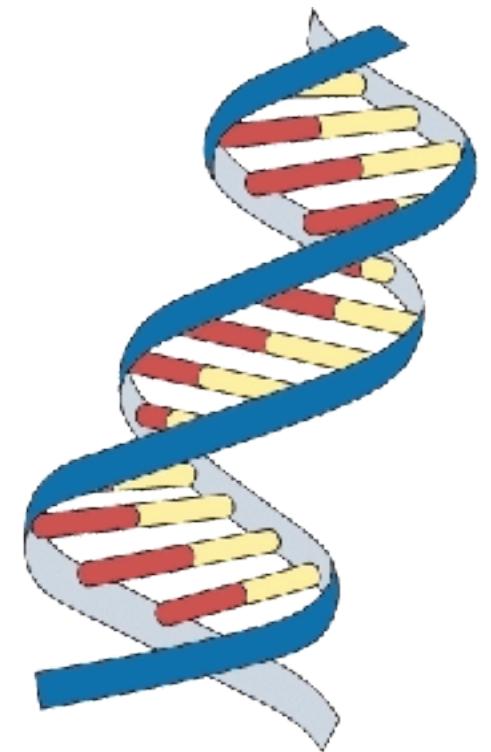
Tratamientos adaptados al perfil genético único de cada paciente

- Nueva esperanza:

Opciones terapéuticas para pacientes sin alternativas previas

- Dosis única:

En muchos casos, una sola administración puede proporcionar beneficios duraderos



# *Futuro de las Terapias Avanzadas*

## *Investigación Actual en Terapias CAR-T*



### *CAR-T Alogénicas*

### *Avances en Tecnología y Escalabilidad*

**Terapias celulares alogénicas:** Productos "off-the-shelf" disponibles de forma inmediata, eliminando tiempos de espera críticos para pacientes graves.

Desarrollo de productos "universales" a partir de donantes sanos, eliminando los Tiempos de fabricación personalizados y reduciendo costes significativamente.

**Mejoras en edición genética:** Tecnologías CRISPR de nueva generación con mayor precisión y seguridad, permitiendo correcciones genéticas más complejas.

**Automatización de la fabricación:** Sistemas cerrados y robotizados que reducen costes, mejoran la reproducibilidad y aceleran la producción.

# *Investigación Actual en Terapias CAR*



## *Nuevos Antígenos Diana*

Expansión más allá de CD19 hacia múltiples antígenos en tumores sólidos y otras neoplasias hematológicas, ampliando el espectro de aplicación.

Reducir resistencias.

***Reducir efectos secundarios:*** Síndrome de liberación de citoquinas.

## *CAR-NK y CAR-Macrófagos*

Actuación sobre otras células inmunitarias modificadas con receptores quiméricos para diversificar las estrategias terapéuticas.

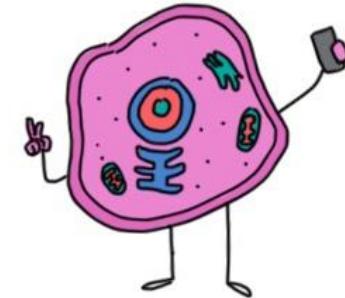
# *Las Células CAR-T: En la Vanguardia de las Terapias Avanzadas*

## Primera Generación

Capacidad básica de reconocimiento del Ag y lisis celular.

Activación limitada y baja persistencia en el organismo.

## Segunda Generación



Cell-fie

Incorporación de dominios coestimuladores. Mayor activación, proliferación y persistencia celular.

## Tercera Generación

Múltiples dominios coestimuladores combinados. Potenciación de la respuesta inmunitaria y mayor eficacia antitumoral. Mayor durabilidad.

## Cuarta Generación (TRUCKs: Universal Cytokine Killing)

Células CAR-T "armadas" que liberan citoquinas (IL-12, IL-15, IL-18) y reclutan otras células inmunitarias para superar la inmunosupresión tumoral.

**MEJORES RESULTADOS TERAPEUTICOS CON MENOR TOXICIDAD**

# *Inteligencia Artificial y Aprendizaje Automático aplicado a las Terapias Avanzadas*



**Diseño predictivo:** Algoritmos de IA que optimizan la estructura de vectores virales y receptores celulares antes de la fabricación.

**Selección de pacientes:** Modelos de aprendizaje automático que identifican biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica.

**Monitorización en tiempo real:** Análisis de datos del paciente para predecir y prevenir efectos adversos antes de que se manifiesten clínicamente.

# *Retos y Mirada al Futuro*

## *Desafíos Actuales*

*Fabricación Compleja y Costosa*

*Sostenibilidad Financiera*

*Regulación y Acceso Equitativo*

*Infraestructuras Especializadas / Formación profesionales*

## *Perspectivas Futuras*

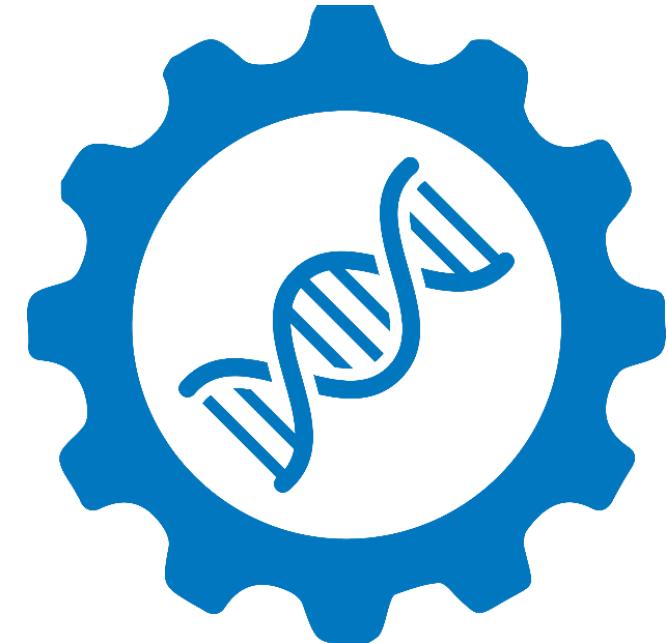
*Automatización y Descentralización*

→

→ *Inteligencia Artificial Integrada y otras biotecnologías.*

→ *Estrategias Terapéuticas Combinadas*

→ *Modelos de Pago Innovadores*



# *Comparativa Internacional: Posición de España*

*Top 5 En Ensayos Clínicos activos en TTAA*

*Top 5 En Producción Científica*

*Líder En investigación en Células Mesenquimales*

## Reto

Acceso tardío de los pacientes a los tratamientos aprobados

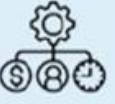
en comparación con países como Alemania o Francia.

La agilización de los procesos de evaluación y financiación es una prioridad estratégica.

# *Impacto en los sistemas sanitarios*

- Transformación necesaria de equipamientos y preparación de los profesionales. Estandarización y acreditaciones.
- **Costes: Desafío financiero. Sostenibilidad a largo plazo:** Potencial reducción de la carga económica de enfermedades crónicas, frente a alto coste.
- **Equidad en el acceso:** Desafío de garantizar disponibilidad universal en el sistema sanitario
- Necesidad de Ensayos clínicos adaptativos.
- **Transformación del abordaje:** Cambio paradigmático en el tratamiento de enfermedades graves y complejas

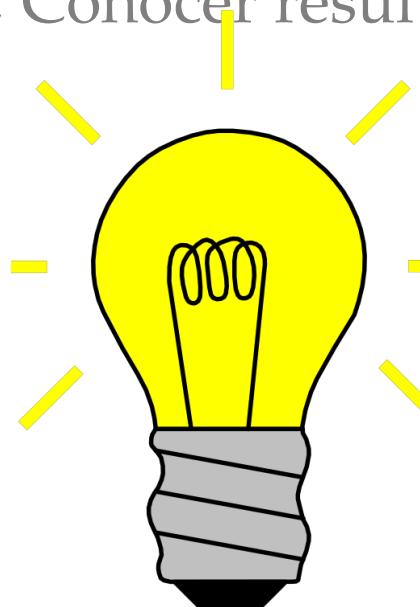
Tras el análisis realizado se identifican las siguientes acciones clave a considerar para el desarrollo de la estrategia de Terapias Avanzadas en País Vasco

	<b>I. Recursos</b>	1 Fomentar del trabajo en red
	<b>II. Ecosistema</b>	2 Recoger, analizar y medir resultados
	<b>III. Talento</b>	3 Adecuar la disponibilidad y uso de infraestructuras y recursos
	<b>IV. Estrategia</b>	4 Garantizar la financiación/sostenibilidad del sistema
		5 Impulsar el liderazgo clínico, la cualificación de profesionales y la atracción de talento
		6 Impulsar el conocimiento en el ámbito de las TA
		7 Aumentar la flexibilidad en la contratación y movimiento de profesionales
		8 Definir una estrategia clara y comunicarla adecuadamente a los actores implicados
		9 Conseguir un liderazgo estratégico y de gestión
		10 Fomentar la colaboración público-privada
		11 Aumentar e impulsar la realización de EECC y actividades de investigación



## RETOS:

- Profesionales (Perfiles profesionales, formación, nuevos roles,...)
- Coordinar la Asistencia / Acceso a la Innovación / Investigación.
- Sostenibilidad del sistema.
- Gestión de datos (Bioinformática, herramienta en la toma de decisiones. Inteligencia Artificial, Conocer resultados, alarmas,...)
- Aspectos éticos y legales



# *Conclusión: LAS TTAA SON UNA REALIDAD*

La Farmacia Hospitalaria desempeña un papel absolutamente indispensable

como garante de la calidad, seguridad y trazabilidad en todo el proceso terapéutico

El futuro nos demanda adaptación continua, liderazgo en evaluación y compromiso con la excelencia en el cuidado de nuestros pacientes

España se posiciona como referente europeo en investigación, desarrollo y implementación clínica de estas terapias

Los desafíos en sostenibilidad, acceso equitativo y formación especializada

requieren un abordaje proactivo y coordinado entre todos los agentes implicados

