

Documento de posición de IFPMA sobre:

PRUEBAS LOCALES DE MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

INTRODUCCIÓN

Los Medicamentos de Terapia Avanzada (MTA) son medicamentos basados en células, genes o tejidos.

Ofrecen nuevas e innovadoras oportunidades para el tratamiento de enfermedades y lesiones. Los requisitos reglamentarios no han seguido el mismo ritmo que los avances en la innovación de MTA. En consecuencia, los MTA se regulan de diversas formas en los mercados internacionales y en muchos casos carecen de regulación específica. Los requisitos de las pruebas locales existentes para productos biológicos tradicionales se pueden aplicar

sin reconocer las consideraciones específicas para estas nuevas terapias.

Este artículo analiza los detalles de los MTA, donde las pruebas locales son tradicionales un desafío, y describe las estrategias de control existentes para detectar problemas potenciales, con recomendaciones para renunciar a las pruebas locales sin comprometer la seguridad, la calidad ni la eficacia del producto y en cumplimiento de los requisitos, es decir, por reconocimiento de certificados de países con Autoridades Reguladoras Nacionales (ARN) maduras*.

MENSAJES CLAVE

- En comparación con los productos biológicos tradicionales, los MTA pueden tener tamaños de lotes más pequeños, menor rendimiento, una vida útil más corta, requerir un tiempo de respuesta más rápido, tener un modelo de distribución diferente, condiciones de almacenamiento y análisis específicos y complejos. Estas diferencias requieren un cambio de mentalidad de las partes interesadas.
- Si se consideran los MTA con un tamaño de lote pequeño, las muestras de prueba consumen un porcentaje desproporcionado de un lote y compiten con el material disponible para el tratamiento del paciente.
- Las pruebas locales retrasan innecesariamente el acceso del paciente a los productos y pueden hacer que la devolución al paciente no sea posible en caso de progresión de la enfermedad.
- Las pruebas locales de los MTA son extremadamente desafiantes (p. ej., cuando se suministran directamente a los centros de tratamiento) o no son completamente representativos (p. ej., muestras secundarias empaquetadas y distribuidas por separado para productos individualizados o kits para pacientes).
- Las vías de confianza existentes se deben fortalecer para realizar procesos de registro e importación de MTA oportunos y predecibles. La confianza en las inspecciones y aprobaciones por parte de ARN maduras es importante para conseguir un suministro global confiable de medicamentos de calidad.
- Las ARN deben introducir un proceso para exenciones de las pruebas locales para productos fabricados en instalaciones inspeccionadas por ARN maduras para determinar el cumplimiento de las BPF.
- Las ARN se deben basar en los Certificados de Análisis (CdA) emitidos por los fabricantes de productos fabricados en instalaciones inspeccionadas por ARN maduras para determinar el cumplimiento de las BPF.

* ARN maduras se refiere a Autoridades Reguladoras Estrictas, SRA, por sus siglas en inglés [1-3]. La OMS ha publicado una lista de las SRA [en este enlace](#).

Una vez que el sistema de autoridades reconocidas por la OMS (WLA) esté plenamente implementado, el término WLA sustituirá al término SRA.

EFFECTO DE LA INCERTIDUMBRE

La falta de regulaciones específicas para los MTA en muchos mercados genera incertidumbre sobre los requisitos necesarios para la aprobación regulatoria y los requisitos de prueba de importación.

Solo hay unas pocas regiones en el mundo donde existe un marco regulatorio para los MTA y dentro de estas regiones se reconoce que las pruebas de importación generalmente no son factibles. Estos mercados no requieren pruebas de importación (p. ej., Brasil) o están aplicando un enfoque flexible (p. ej., la UE [4]). Específicamente, la UE reconoce la necesidad de confiar en los controles realizados fuera de la UE, donde no existe un acuerdo de reconocimiento mutuo (ARM) relevante sobre las BPF y describe las condiciones excepcionales de la siguiente manera: 1) cantidad limitada

de productos o 2) vida útil corta y las pruebas en el otro país se realizan en instalaciones certificadas según las BPF [4].

La definición flexible de los requisitos de prueba para los MTA es una mejora importante en comparación con los requisitos de prueba para productos farmacéuticos tradicionales. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la naturaleza discrecional (caso por caso) de las decisiones genera una incertidumbre hasta el final del proceso de registro. Tal incertidumbre impide que los solicitantes preparen el suministro comercial, por ejemplo, para aumentar la capacidad de pruebas, suministrar y calificar instrumentos específicos del producto, realizar transferencias de tecnología o pronósticos y producir materiales de prueba (p. ej., estándares de referencia, soluciones de control).

AUMENTO DE LA CONFIANZA INTERNACIONAL

Cada vez más países utilizan enfoques de confianza a lo largo de todo el ciclo de vida del producto (revisión regulatoria, inspecciones, cambios posteriores a la aprobación).

Otros ejemplos de confianza son los enfoques basados en el riesgo que aplican las ARN para acelerar las autorizaciones de comercialización y el suministro de nuevos medicamentos a los pacientes. Con base en estas llamadas vías de confianza, la aprobación del producto se acelera por la confianza o el reconocimiento de revisiones previas por parte de otros países, p. ej., ARN maduras o países miembros de la ICH [5-8].

La OMS respalda dicho enfoque afirmando [9]: “El riesgo de mala calidad se debe evaluar antes de decidir solicitar

el análisis de un producto en particular. Por ejemplo, si se ha determinado que el centro de fabricación cumple con los principios de BPF, el fabricante está bajo la supervisión regular de una ARN que aplica estándares internacionales, y no hay una razón específica para realizar pruebas adicionales del producto (como una queja de calidad o una sospecha de deterioro de la calidad durante la distribución o el almacenamiento). Se puede confiar en el certificado de lote del fabricante para indicar la calidad del producto.” Por lo tanto, la OMS propone que todas las ARN utilicen enfoques de confianza y los conviertan en parte integral de las operaciones regulatorias [10].

La confianza en las inspecciones y certificados por parte de ARN maduras es importante para conseguir un suministro global confiable de medicamentos de calidad [4].

CONCLUSIONES

Los MTA han brindado resultados positivos para los pacientes que viven con afecciones genéticas potencialmente mortales.

Reconociendo este potencial terapéutico transformador, también es necesario reconocer un cambio de paradigma requerido para esta nueva clase de medicamentos. A pesar de las muchas similitudes con los productos tradicionales,

las especificaciones de los MTA (como se establece más detalladamente en el Anexo) justifican consideraciones únicas. Varias ARN han eliminado o reducido las pruebas de importación para productos tradicionales. Los datos reales indican que los procedimientos de pruebas de importación no agregan beneficios para los pacientes, ya que los productos se controlan de forma ininterrumpida de acuerdo con los estándares de fabricación y distribución armonizados globalmente.

RECOMENDACIONES

- La calidad de los MTA importados se puede asegurar sin pruebas adicionales confiando en los Certificados de Análisis (CdA) emitidos por los fabricantes de los productos que son inspeccionados y aprobados por una ARN madura.

El reconocimiento por parte de las ARN maduras garantiza que el fabricante:

- proporcione evidencia (p. ej., certificados de BPF) de que los sistemas de fabricación, análisis y almacenamiento/distribución de los productos están bien controlados y validados;
- ha implementado un SGC para asegurar el cumplimiento; y
- esté bajo control regular de auditorías independientes y cuerpos de inspección reconocidos a nivel mundial (p. ej., ARN maduras o miembros de PIC/S), p. ej., como se describe en el procedimiento de Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) de la OMS [11]

Existe una necesidad de colaboración internacional y confianza, que avanza más hacia la armonización global, con el objetivo común de ofrecer productos seguros y efectivos a los pacientes. La mayoría de los MTA sirven a poblaciones (muy) pequeñas de pacientes. Con todos sus desafíos inherentes, los MTA requieren un proceso de importación simplificado, efectivo y predecible que garantice la autenticidad, calidad, idoneidad y cumplimiento del registro. Se necesita flexibilidad para permitir a los pacientes en espera un acceso más rápido y mejor a estos tratamientos. Se recomienda enfáticamente confiar en las inspecciones y certificados de las ARN maduras. Al confiar en los CdA emitidos por los fabricantes en las instalaciones, inspeccionadas por ARN maduras, se debe renunciar a las pruebas de importación para estos productos.

QUÉ DIFERENCIA A LOS MTA

Contexto

Las pruebas locales se realizan, entre otras cosas, para dos categorías de pruebas: (1) pruebas de registro, incluida la gestión del ciclo de vida** y (2) pruebas de importación, que aún se requieren para los productos farmacéuticos tradicionales (moléculas pequeñas, productos biológicos/biotecnológicos y vacunas) en países específicos [12,13]. Este artículo se enfoca en las pruebas de importación; las consideraciones adicionales para las pruebas de registro se analizan en un capítulo dedicado. Los requisitos de prueba han existido por décadas, por ejemplo desde 1975 en la UE. Históricamente, es posible que se hayan agregado requisitos de nuevas pruebas a las reglamentaciones debido a que la supervisión y las reglamentaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)/Buenas Prácticas de Distribución (BPD) no estaban armonizadas y no existían en todas las regiones. Otras motivaciones para las pruebas de importación se resumen en la **Tabla 1**. Las pruebas de importación se implementaron para monitorear y confirmar la calidad de los productos terminados cuando se introducen en las cadenas de suministros locales, es decir, para detectar productos falsificados, confirmar que los productos siguen cumpliendo con el CdA y la licencia, asegurando la identidad, eficacia y seguridad del producto.

Tabla 1. Justificaciones para la implementación de pruebas de importación modificadas de [14].

Motivación pasada para pruebas de importación	Estado actual de los MTA: Cómo se han abordado las motivaciones pasadas para las pruebas de importación
<p>La supervisión y las regulaciones de las BPF/BPD estaban menos armonizadas o establecidas</p> <p>Desarrollo incompleto de regulaciones y procedimientos de ejecución</p>	<p>Los lineamientos armonizados de las BPF y BPD están implementados y arraigados como parte de sólidos Sistemas de Gestión de Calidad (SGC). La vigilancia y el intercambio de información regulatorio entre las ARN (p. ej., ARM, MDE, ADC) y los esquemas de inspección (p. ej., PIC/S) están establecidos. Por lo tanto, la industria y los reguladores controlan y aseguran la calidad de los productos suministrados a lo largo de toda la cadena de suministro.</p>
<p>Desconfianza de importar productos de mala calidad</p>	<p>Los procesos de registro están avanzados (p. ej., estructura del DTC) y se dispone de información sobre proveedores extranjeros.</p> <p>El transporte del producto se controla/supervisa y se implementa la trazabilidad y la serialización de extremo a extremo. La calificación del sistema de envío aborda el ciclo de distribución, el cronograma, la duración (fuerzas de evaluación, condiciones y secuencias del entorno de transporte, impacto horizontal y caída plana rotacional, vibraciones y compresiones).</p> <p>La amenaza dominante de hoy, que genera desconfianza, son los medicamentos falsificados, que no se pueden identificar mediante el registro o las pruebas de importación, sino mediante pruebas de vigilancia o programas de pruebas específicos.</p>
<p>Oportunidades limitadas de detección de medicamentos falsificados</p>	<p>Las capacidades técnicas para la identificación rápida y móvil de productos falsificados (p. ej., espectroscopia de infrarrojo cercano, NIR y bases de datos globales de productos) son estándar y forman parte de las actividades de vigilancia posteriores a la comercialización.</p>

ADC: Acuerdo de Confidencialidad, **DTC:** Documento Técnico Común, **ARM:** Acuerdo de Reconocimiento Mutuo, **MDE:** Memorándum de Entendimiento, **PIC/S:** Esquema de Cooperación en Inspecciones Farmacéuticas

** El término "análisis de registro" se utilizará en este documento para referirse a las pruebas relacionadas con los procedimientos de registro (nuevos registros, renovaciones de autorizaciones, ampliaciones de autorizaciones, cambios posteriores a la autorización).

Desde que se implementaron las pruebas de importación, se ha producido una convergencia significativa entre las ARN y la armonización internacional. Por ejemplo, se han adoptado ampliamente las normas reglamentarias (p. ej., la estructura del DTC), el Esquema de Cooperación en Inspecciones Farmacéuticas (PIC/S) y el Consejo Internacional para la Armonización (ICH, por sus siglas en inglés). Con la implementación de estándares armonizados para las BPF y BPD, la calidad del producto se controla y mantiene en la cadena de suministro y se confirma mediante una supervisión regulatoria continua. Cada vez más países han reconocido el valor limitado de las pruebas de importación en comparación con el beneficio de la exención total o parcial de las pruebas locales, incluidos Australia [15], Brasil [16], China [17,18], Kazajstán [19], México [20], la Federación de Rusia [21], los Estados Unidos de América [22] y Ucrania [22]. Sin embargo, sigue siendo un requisito obligatorio en muchos mercados de Asia, Europa y América Latina.

Beneficios de los MTA y qué los hace únicos

Los MTA han presentado la oportunidad de abordar condiciones previamente intratables y curar a los pacientes en lugar de mejorar los síntomas. Se han lanzado múltiples productos aprobados a nivel mundial y la cantidad de ensayos clínicos continúa creciendo. Al igual que con cualquier tecnología nueva e innovadora, los desarrolladores de MTA enfrentan muchos desafíos regulatorios, uno de los cuales son las pruebas de importación.

Los MTA cubren un conjunto muy diverso de modalidades y tipos de productos (**Figura 1**). Estas modalidades requieren enfoques únicos que pueden diferir de los que se aplican a los productos biofarmacéuticos más tradicionales. Los MTA son medicamentos para uso humano que se basan en células, genes o tejidos, específicamente:***

- Medicamentos de terapia celular somática (sCTMP, por sus siglas en inglés; en adelante denominados TC): contienen células o tejidos que han sido manipulados para cambiar sus características biológicas, o células o tejidos que no están destinados a ser utilizados para las mismas funciones esenciales en el cuerpo. Se pueden utilizar para curar, diagnosticar o prevenir enfermedades.
- Medicamentos de terapia génica (GTMP, por sus siglas en inglés; en adelante denominados TG): contienen genes que conducen a un efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico. Funcionan insertando genes “recombinantes” en el cuerpo, generalmente para tratar una variedad de enfermedades, incluidos trastornos genéticos, cáncer o enfermedades a largo plazo.

Se pueden distinguir dos tipos de TG: La inserción directa de genes en las células de un tejido en particular se denomina **TG *in vivo***. La **TG *ex vivo*** consta de una transferencia génica inicial en células cultivadas (p. ej., células madre), que luego se devuelven al paciente.

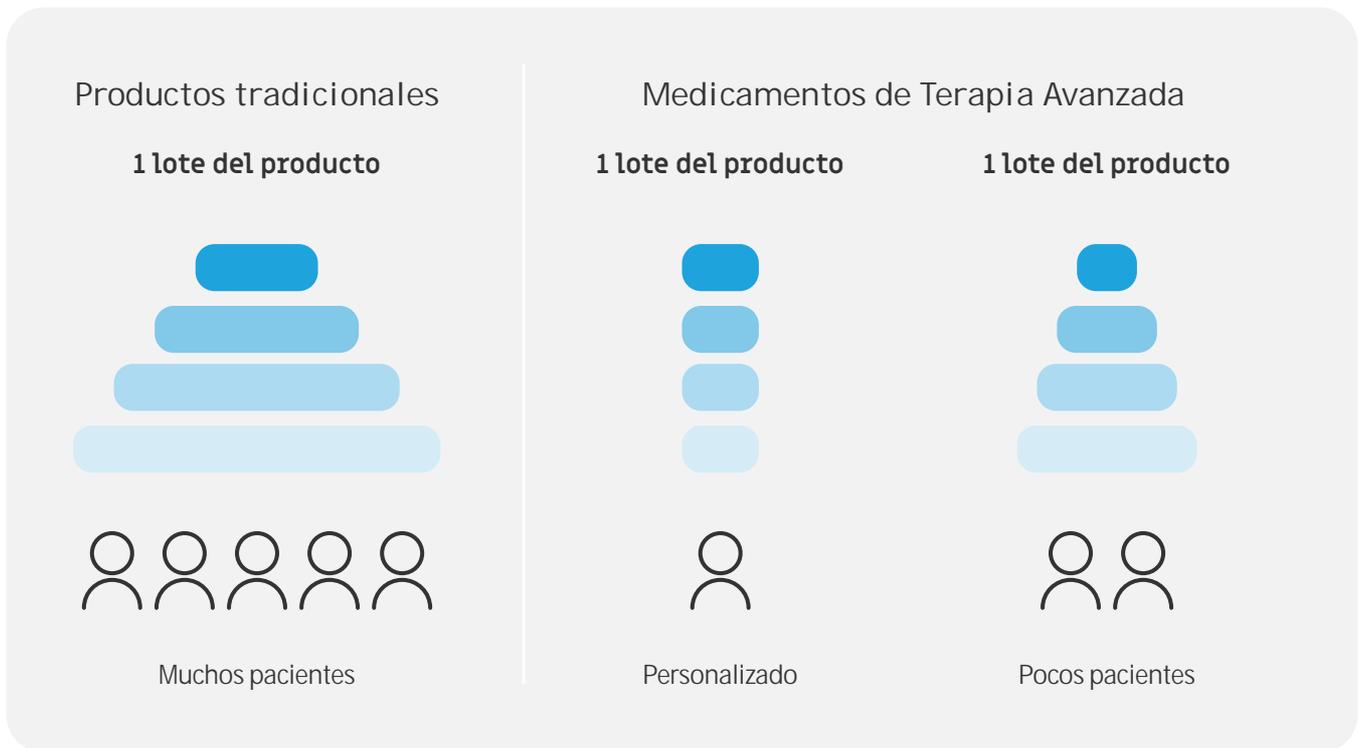
- Productos de ingeniería tisular (TEP, por sus siglas en inglés): contienen células o tejidos que han sido modificados para su utilización en la reparación, la regeneración o el reemplazo de tejido humano.

Más allá de estas definiciones, los MTA se pueden dividir según la población de pacientes y el modelo de producción: (1) **Fabricación contra stock (MTS, por sus siglas en inglés)** (también denominada lista para usar) para pocos pacientes y (2) **Fabricación contra pedido (MTO, por sus siglas en inglés)** para un solo paciente (también denominada terapia individualizada) (**Figura 1b**).

Si bien los productos de MTS son más similares a la planificación de producción tradicional, en gran medida haciendo coincidir el inventario con la demanda anticipada del consumidor; existe, sin embargo, un cambio de paradigma en comparación con los productos tradicionales. La mayoría de los MTA de MTS tratan enfermedades raras o ultra raras, lo que significa que la población de pacientes es de pequeña a muy pequeña (raras <5 personas de cada 10.000 [24] y ultra raras <1 de cada 50.000 personas [25]). Esto, combinado con otras diferencias de suministro inherentes, como un tamaño de lote más pequeño, requisitos de temperatura de almacenamiento más bajos y, en algunos casos, una dosis personalizada por paciente (llamada “equipamiento”, es decir, empaque individualizado) requiere un enfoque diferente para la gestión y asignación de productos a las regiones. Los productos individualizados de MTO se fabrican bajo pedido; cada lote se fabrica para un solo paciente y solo se puede entregar para tratar al paciente específico sin permitir errores o faltas. Los requisitos de la cadena de suministro para ambas ramas de productos comparten características específicas y se desvían de los productos tradicionales.

*** Este artículo usa la clasificación de MTA de la Agencia Europea de Medicamentos [23]. A lo largo de este artículo, se usan abreviaturas (terapia celular, TC; terapias génicas, TG y productos de ingeniería celular, TEP). Este artículo se enfoca en la TC y GT; los TEP se introducen para completar.

(A)



(B)



Figura 1. MTA, una clase de medicamentos que requiere consideraciones especiales. (a) Paradigma de suministro de pacientes: las diferencias entre el suministro de productos tradicionales y el suministro de MTA desde la perspectiva de la población de pacientes (modificado de Oh [25]). (b) Los MTA se dividen en tres tipos principales: terapias celulares (TC), terapias génicas (TG) y productos de ingeniería tisular (TEP). Según el modelo de producción, cada tipo se puede subdividir en (1) Fabricación contra stock, MTS y (2) Fabricación contra pedido, MTO. **MTS:** La TC alogénica consiste en células de fuente única (donante) para tratar a muchos pacientes. Hay casos en los que las células del donante son específicas para un paciente (escenario de donante compatible). Los productos TG *in vivo* se administran a pacientes para el tratamiento de una condición genética. Los TEP alogénicos se pueden usar para tratar a muchos pacientes, p. ej., sustituto dérmico derivado de fibroblastos. **MTO:** Los productos de TC autóloga son aquellos en los que se extraen las propias células del paciente y se modifican genéticamente *ex vivo*, y luego se devuelven al paciente para su tratamiento. Los productos de TG *in vivo* se fabrican para un paciente individual, en función de un genoma individual para el tratamiento de su afección. Los TEP autólogos se preparan a partir del propio tejido del paciente, p. ej., para reparar defectos en el cartílago.

Consideraciones sobre el tamaño de lote pequeño y la escasez de productos

Si bien los lotes pueden variar en tamaño, en general, los tamaños de los lotes de MTA son significativamente más pequeños en comparación con los productos tradicionales (**Figura 2**).

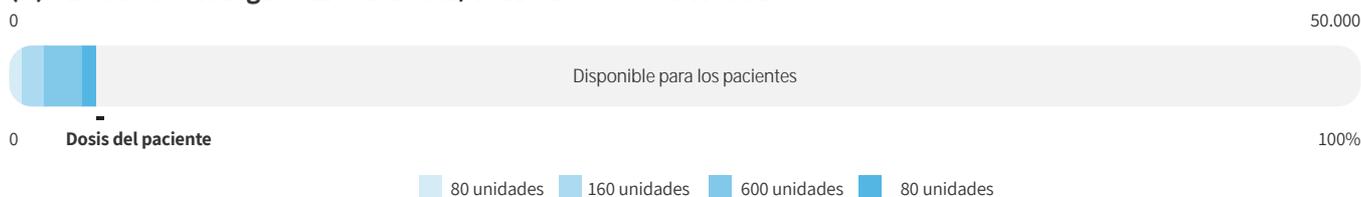
- La mayoría de los productos de MTS son para condiciones genéticas raras, que requieren pocos lotes fabricados anualmente para una pequeña población de pacientes. Este pequeño volumen de producto requiere una distribución global para el tratamiento del paciente; un solo lote puede ser importado a varios países.
- Incluso con una producción más frecuente, la capacidad de fabricación de MTA es menor, lo que lleva a lotes más pequeños en comparación con los productos tradicionales. Con un tamaño de lote más pequeño y un requisito de muestreo de lote fijo (p. ej., pruebas de liberación, muestras de estabilidad, de referencia y de retención), hay menos producto disponible para los pacientes.
 - Para los productos alogénicos de MTS (escenario de donante compatible) y los productos autólogos de MTO, el material inicial se toma de un donante o paciente. El material del paciente es muy escaso y valioso; es de tamaño muy variable dependiendo de la salud del paciente (las células *ex vivo* tienen una capacidad limitada para expandirse o tienen un “rendimiento del paciente” bajo según los requisitos de dosificación). Existe la necesidad de evaluar cada requisito de muestreo para maximizar el producto disponible y el tratamiento del paciente.
 - Los productos de MTO fabrican un lote para un solo paciente. Hay una cantidad limitada de producto disponible, especialmente con un programa de dosificación múltiple.
- Muchos productos de MTS requieren un embalaje individualizado determinado por el peso del paciente (los llamados kits de pacientes). Las restricciones del producto impulsan la combinación de más de un lote en kits para pacientes (p. ej., un kit para pacientes puede constar de dos lotes separados para derivar la dosis terapéutica necesaria por peso del paciente) (**Figura 3**).
- La fabricación tradicional de productos tiene un mayor rendimiento por lote, por lo que hay menos efecto con la cantidad de unidades consumidas para las pruebas de importación. Teniendo en cuenta el pequeño tamaño del lote de MTA, estas cantidades unitarias consumirían un porcentaje desproporcionado de un lote (**Figura 2**).

El tiempo es un factor clave

El tiempo es clave para la producción, distribución y administración de MTA. La forma terapéutica de los MTA requiere condiciones de almacenamiento específicas y, a menudo, la administración poco tiempo después de su fabricación. La cadena de suministro está configurada y controlada para entregar rápidamente los productos a los pacientes. Estos requisitos dan como resultado la necesidad de un proceso de importación simplificado, eficaz y predecible.

- **Vida útil:** Por lo general, los MTA se deben almacenar a temperaturas ultrabajas (p. ej., $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ o en la fase de vapor del nitrógeno líquido) para mantener la vida útil. Si la criopreservación y, por lo tanto, el almacenamiento a temperaturas ultrabajas no es posible, la vida útil puede ser demasiado corta para las pruebas de importación (p. ej., Alofisel: 72 horas de vida útil a $15\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$ [27]), es decir, envíos a laboratorios de pruebas locales, ejecución de pruebas, logística de datos. El proceso de pruebas agota la vida útil restante del producto y puede afectar el suministro y la disponibilidad para los pacientes.
- **Tiempo de respuesta** (TAT, por sus siglas en inglés): Para los MTA de MTO, el TAT total es un aspecto importante del proceso de producción y tratamiento y es crítico para el proceso general. La fabricación solo puede comenzar una vez que se recolectan las muestras del paciente (p. ej., sangre, tejido), y el paciente espera a que el producto esté disponible. Durante el “tiempo de espera” (p. ej., de vena a vena, aproximadamente de 3 a 5 semanas), la salud del paciente puede empeorar y es posible que ya no pueda beneficiarse del tratamiento o incluso recibirlo. Es importante establecer un marco de tiempo de TAT consistente y confiable para manejar esta incertidumbre y minimizar las posibilidades de que el paciente deje de ser elegible para el tratamiento.

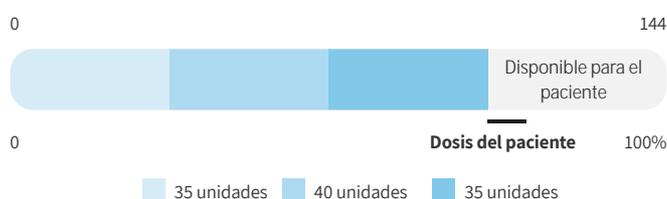
(A) Producto biológico tradicional, lote de 50.000 unidades



(B) TG de MTS, lote de 500 unidades



(C) TG de MTO, lote de 144 unidades



(D) TC de MTO, lote de 330 ml



	(A) Producto tradicional	(B) TG de MTS	(C) TG de MTO	(D) TC de MTO
Tamaño de lote	50.000 unidades, 100%	500 unidades, 100%	144 unidades, 100%	330-404 ml (variable), 100%
(1) Pruebas de liberación	80 unidades, 0,16%	16 unidades, 3,2%	35 unidades, 24%	50-60 ml ^E , 18%
(2) Referencia/retención	160 unidades, 0,32%	32 unidades, 6,4%	40 unidades, 28%	
(3) Programa de estabilidad^A	600 unidades, 1,2%	160 unidades, 32%	N/A	N/A
(4) Pruebas locales^B	80 unidades, 0,16%	16 unidades, 3,2%	35 unidades, 24%	40-50 ml ^E , 15%
Unidades restantes	49.080 unidades, 98%	276 unidades, 55%	34 unidades, 24%	210-284 ml (67-70%)
Máx. de pacientes tratados	16.360 ^D	9,2 ^E	1	1

^A Muestreo para estudio de estabilidad en curso (requisito anual, no rutinario) ^B Cada reanálisis adicional requiere la misma cantidad de unidades utilizadas ^C En este ejemplo, el volumen de la muestra de control de calidad se debe conocer y dividir en alícuotas antes del llenado del medicamento; no es posible el muestreo de bolsas del medicamento. Tamaño de lote variable (2-4 bolsas dependiendo del volumen inicial). ^D Suponga que el paciente pesa 80 kg (3 unidades por paciente) ^E Suponga un peso de paciente pediátrico de 30 kg (30 unidades en el kit del paciente)

Figura 2. El tamaño del lote de MTA es más pequeño que el de los productos tradicionales. Esta figura contiene ejemplos de tamaños de lote típicos para cada categoría de productos. **(a)** En comparación con los productos tradicionales, como los lotes de anticuerpos monoclonales, la mayoría de los MTA tienen lotes más pequeños. **(b)** Terapia génica de fabricación contra stock (TG de MTS); en este ejemplo, el lote tiene 500 unidades y con requisitos de muestreo fijos. Por lo tanto, hay menos producto disponible para los pacientes. **(c)** Terapia génica de fabricación contra pedido (TG de MTO); la fabricación es para un solo individuo, la escala es menor (en este ejemplo 144 unidades). El tamaño de lote más pequeño con requisitos de muestreo fijos da como resultado una disponibilidad de lote muy limitada para el paciente. El lote solo se fabrica una vez y cada unidad es fundamental para el tratamiento del paciente. **(d)** Los lotes de terapia celular de fabricación contra pedido (TC de MTO) son muy variables y dependen de la salud del paciente y la capacidad de crecimiento de las células. Las pruebas de importación no son posibles para la terapia individualizada.

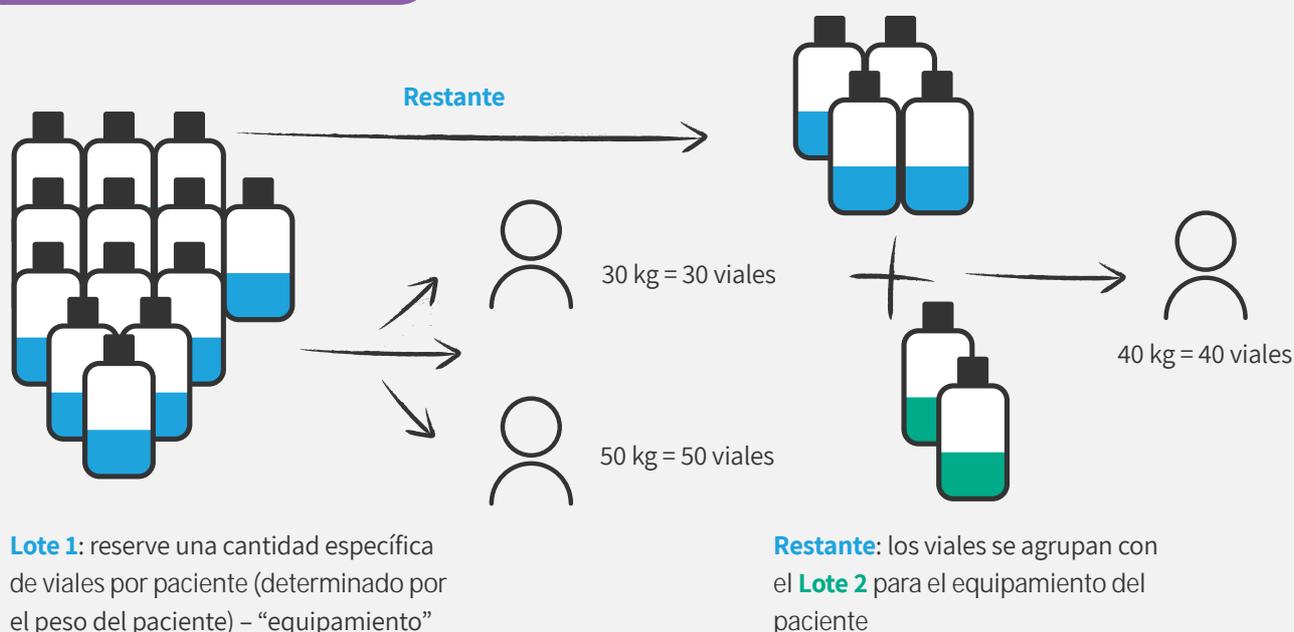


Figura 3. Los productos de fabricación contra stock (MTS) pueden requerir equipamiento. Los kits de los pacientes se definen por el peso del paciente. Las unidades restantes del lote 1 se deben combinar con el lote 2 para proveer suficiente producto para el tratamiento del paciente.

Transporte, distribución y almacenamiento

Los MTA se pueden fabricar para pacientes individuales y/o requerir equipamiento (consulte la **Figura 3**). Para garantizar un TAT corto y una distribución específica para el paciente, se necesita un modelo de distribución diferente en comparación con los productos tradicionales (**Figura 4**).

- En la mayoría de los casos, los MTA no se distribuirán desde un centro de distribución nacional, sino directamente desde el centro de fabricación hasta el centro de tratamiento, saltándose los canales de distribución normales. Los pacientes se benefician de una cadena de distribución directa mucho más corta bajo la supervisión total del fabricante/titular de la licencia. Además, los sistemas de información de “orden de pago” están totalmente diseñados y son específicos para los MTA, lo que elimina el riesgo de falsificación/fraude.
- La estabilidad de los MTA a menudo requiere almacenamiento en estado congelado a temperaturas ultrabajas y hace necesario que el organismo receptor (p. ej., depósito aduanero, laboratorio gubernamental) cuente con procedimientos adecuados de recepción y almacenamiento, así como con una infraestructura adecuada.
- Asignación de lotes a varios países. Dada la cantidad comparativamente pequeña de pacientes que se pueden tratar con estos productos, la demanda del producto en el país/región puede ser difícil de predecir con precisión. Un lote se puede enviar a muchos países o incluso puede ser necesario reasignarlo de un país a otro, lo que da como resultado la posibilidad de que un lote requiera varias pruebas, agotando aún más la cantidad disponible para tratar a los pacientes.

- Los productos de vida útil corta y TAT corto requieren la entrega directa a un centro de tratamiento, garantizado por un control estricto de la logística de la cadena de suministro. Las pruebas de importación requerirían intervenciones adicionales porque las muestras se deben tomar de unidades de envío enteras. Esto introduce riesgos de variaciones de temperatura (p. ej., descongelación parcial) que pueden afectar la calidad del producto y, en consecuencia, provocar el rechazo del producto. La reposición del producto no es posible fácilmente (no hay existencias de seguridad en caso de limitación del producto y vida útil corta). Alternativamente, las muestras secundarias tendrían que ser muestreadas del mismo lote y empaquetadas por separado y distribuidas al centro de prueba. Las muestras secundarias no serían completamente representativas del producto importado y disminuirían la disponibilidad del producto para los pacientes.
- El muestreo para las pruebas de importación no es posible para los productos de MTO o no es completamente representativo de los kits para pacientes de MTS:
 - La cadena de suministro de productos autólogos de MTO comienza con la adquisición de muestras de pacientes (p. ej., sangre, tejido, células, biopsia de tumor) y el producto se devuelve al paciente;
 - Los kits de MTS corresponden al peso de un paciente individual. Se requerirían muestras secundarias que representen todos los lotes contenidos en el kit del paciente.

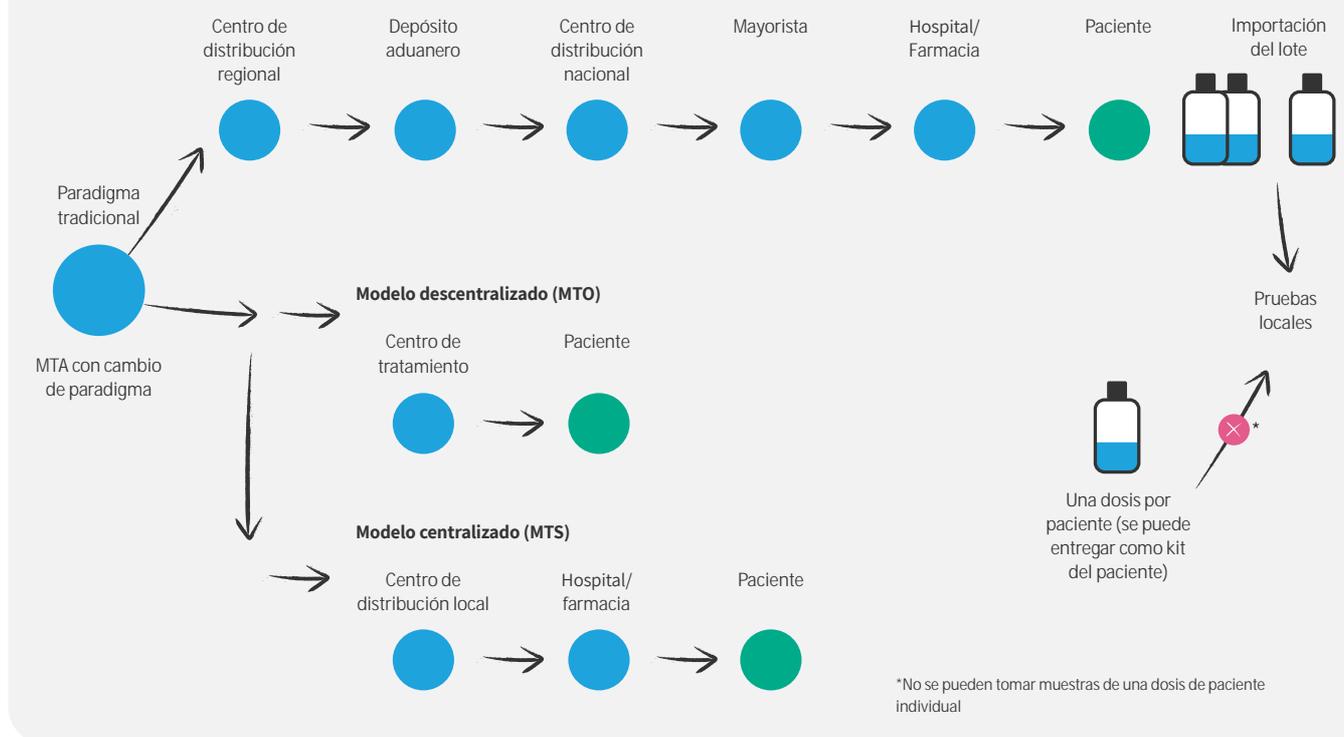


Figura 4. Los MTA tienen requisitos de cadena de suministro diferentes en comparación con los productos tradicionales. Los productos tradicionales siguen el modelo donde, en este ejemplo, primero se envían a un centro de distribución regional, un depósito aduanero y luego a un centro de distribución nacional, mayorista, y finalmente a un hospital o farmacia para el tratamiento del paciente. Este proceso se sigue para un lote completo y se toman muestras de unidades individuales para las pruebas de importación. Por el contrario, los MTA pueden ser específicos para el paciente, los productos de MTS requieren equipamiento y los productos de MTO son individuales y, en combinación con un tiempo de respuesta corto, existe la necesidad de un modelo de distribución diferente. Los MTA no se distribuirán desde un centro de distribución nacional, sino desde un centro especializado regional o internacional directamente a un centro de tratamiento, saltándose los canales normales de distribución. No se pueden tomar muestras de una dosis de paciente individual para pruebas de importación; se requerirían paquetes de muestra separados.

Implementación y ejecución de las pruebas de importación

Los MTA requieren tecnologías analíticas no tradicionales y también pueden necesitar pruebas de liberación en tiempo real, donde las pruebas se ejecutan en los productos intermedios del proceso. Además, la implementación de métodos analíticos a menudo requiere un tiempo de preparación prolongado para configurar los métodos.

Métodos analíticos

- Los métodos usados para los productos biológicos tradicionales no son suficientes y se requieren otras tecnologías (p. ej., dispersión de luz, ultracentrifugación analítica, tecnologías de secuenciación), que requieren instrumentación y experiencia específicas.
- Existe un mayor riesgo de que los métodos no funcionen de la misma manera de un país a otro, si no van acompañados de una transferencia de tecnología analítica adecuada o si se utiliza un equipo diferente, generando resultados dispares que necesitan investigación antes de que los pacientes puedan recibir tratamiento.

Limitaciones del producto

- Cualquier uso del producto se debe minimizar para garantizar que haya suficiente producto disponible para el tratamiento del paciente. El tamaño de la muestra y la duración de la prueba que se utilizan normalmente para los productos biológicos tradicionales pueden no ser apropiados para los MTA (especialmente los productos de MTO).
- Las limitaciones del producto pueden conducir a una desviación de los requisitos de tamaño de muestra de la farmacopea, o al establecimiento de nuevos métodos como un reemplazo adecuado (p. ej., métodos microbianos rápidos).

Pruebas del producto intermedio

- No todas las pruebas se realizan a nivel del producto terminado, sino en diferentes pasos intermedios del proceso. Por ejemplo, las pruebas del CdA se pueden realizar antes de la formulación final con crioprotector y no se pueden repetir en el producto distribuido.
- Se pueden aplicar pruebas de liberación en tiempo real (RTRT, por sus siglas en inglés) a nivel de proceso para acortar el TAT, especialmente para productos con una vida útil corta.

Consumo de tiempo

- Las pruebas de importación requieren largos tiempos de establecimiento del método y una planificación estricta de la liberación del producto. La innovación (p. ej., metodologías, instrumentos) evoluciona continuamente con el objetivo de optimizar aún más el TAT y permitir que los pacientes accedan a los productos con mayor rapidez. Las pruebas de importación contrarrestan las ganancias de la innovación y retrasan innecesariamente el tratamiento del paciente.
- Los datos reales muestran que el establecimiento de un método y las pruebas locales de productos tradicionales requiere un tiempo significativo y podría retrasar el acceso de los pacientes [12,13]. Se puede esperar que este problema se amplifique por la naturaleza particular de los métodos de MTA.

La Tabla 2 resume los detalles de MTA que afectan la viabilidad de las pruebas de importación, como se analiza en esta publicación.

Escasez de productos	El tamaño de lote pequeño limita la disponibilidad del producto para los pacientes. Hay un efecto directo sobre la oferta si los productos de MTS requieren pruebas de importación; una parte desproporcionada del lote se consume para la prueba. La fabricación de productos de MTO no es factible con pruebas de importación; el enfoque se debe establecer en el tratamiento del paciente y todo el muestreo se debe restringir al proceso de fabricación.
Consideraciones del tiempo	La consideración de que los MTA pueden tener una vida útil corta, combinada con el tiempo requerido para las pruebas de importación, reduce el periodo para el tratamiento del paciente. Las pruebas de importación causarán retrasos en el suministro de pacientes con un efecto aún mayor si el material del paciente se utiliza como material inicial (productos de MTO) y los pacientes están esperando críticamente su tratamiento. Los esfuerzos de tiempo deben permanecer centrados en la fabricación y la devolución a los pacientes, ya que la demora causada por las pruebas de importación puede hacer que el tratamiento del paciente no sea factible debido al progreso de la enfermedad.
Transporte, distribución y almacenamiento	La cadena de suministro de MTA se establece para minimizar los riesgos del producto (excursiones de temperatura) y las intervenciones (interrupciones de la cadena de suministro). Las pruebas de importación requerirían un movimiento adicional del producto, lo que presentaría riesgos para el suministro de pacientes.
Implementación y ejecución de pruebas de importación	Los MTA pueden requerir tecnologías analíticas no tradicionales y pueden necesitar pruebas de liberación en tiempo real, donde las pruebas se ejecutan en los productos intermedios clave. Las pruebas y la implementación más prolongada de diferentes tecnologías en ubicaciones internacionales retrasarán el acceso de los pacientes al tratamiento.

La estrategia de control de extremo a extremo compensa la necesidad de pruebas de importación

Cuando una empresa haya demostrado controles apropiados de los procesos de fabricación y distribución (p. ej., mediante certificados de ARN maduras), no se justifican las pruebas de importación adicionales.

Pruebas de importación de productos farmacéuticos tradicionales

Es poco probable que las pruebas de importación de moléculas pequeñas, productos biológicos/biotecnológicos y de vacunas a nivel nacional aumenten la protección de la salud pública, pueden retrasar la liberación de lotes y, por lo tanto, el acceso a estos productos, y crean una carga innecesaria para el sistema de atención de la salud pública y la industria farmacéutica mundial [12]. Además, las pruebas de importación no detectan productos falsificados o de calidad inferior, ni reducen los riesgos adicionales relacionados con los canales de distribución locales, debido a que las pruebas se realizan en el punto de entrada a un país. Las pruebas de vigilancia posteriores a la comercialización son más adecuadas para controlar la calidad de los medicamentos mucho más cerca del paciente, abordando preocupaciones muy relevantes: falsificaciones e interrupciones del suministro [14,28].

Los MTA se controlan y rastrean estrictamente a lo largo de toda la cadena de suministro tan bien o mejor que los productos tradicionales

La industria y las ARN han desarrollado procesos y sistemas de control de calidad que incluyen prácticas de inspección [13,22]. La calidad del producto se confirma en el centro de fabricación y se documenta en el CdA y/o el Certificado de Conformidad. Los fabricantes garantizan las BPF con sistemas de gestión de calidad (SGC) apropiados y están bajo el control regular de inspectores de las ARN maduras que utilizan esquemas de inspección ampliamente armonizados.

Los SGC modernos han pasado de solo el control de calidad del producto terminado a un concepto de calidad determinado a lo largo de todo el proceso de fabricación según las BPF:

- La calidad del producto está determinada por numerosos controles de fabricación a lo largo del proceso de fabricación y no solo por la prueba de liberación. La estrategia de control de los procesos de fabricación modernos comprende numerosos parámetros de proceso no críticos/críticos (no CPP/PPP) y atributos de calidad no críticos/críticos (no CQA/CQA). La calidad de un lote no se puede evaluar en función del producto final, sino que debe considerar el sistema de control completo.
- Las pruebas de liberación representan un sistema robusto, integrado con infraestructura de calidad y supervisión regulatoria. La calidad del producto depende de la validación del proceso, los controles del proceso, la aplicación del conocimiento del producto a la fabricación (p. ej., principios de calidad por diseño) y el mantenimiento de un resultado constante de lote a lote.****

Asimismo, se mantiene el control en toda la distribución de productos bajo las BPF:

- Los sistemas y procesos desarrollados para administrar y controlar la cadena de custodia (CdC) y la cadena de identidad (Cdi) están diseñados con controles rigurosos: los identificadores únicos, a menudo a nivel de paciente, garantizan una identificación positiva a lo largo de una serie de trasposos de la cadena de suministro. Este sistema garantiza sin ambigüedades el seguimiento bidireccional de productos específicos para pacientes. La CdC permite la trazabilidad de extremo a extremo hasta la administración del producto. Esto incluye puntos de datos como información de entrega, temperatura y condiciones de almacenamiento, acciones realizadas, por quién y la ubicación, fecha y hora asociadas de esas acciones. Para las terapias de MTO, la cadena de suministro comienza con la recolección de muestras de pacientes (p. ej., sangre, tejido, células, biopsia de tumor) y, por lo tanto, es esencial una estrecha interfaz con el hospital o la clínica.

El entorno regulatorio global ha evolucionado considerablemente en los últimos años, donde la integridad de los envíos se puede controlar y verificar adecuadamente al momento de su recepción, lo que garantiza que la calidad del producto no se ha visto comprometida. Con esta supervisión, los pacientes pueden recibir medicamentos en tiempo real, y las pruebas repetidas se consideran redundantes porque no brindan una garantía adicional de calidad o identidad del producto. Una evaluación de riesgos que demuestra que la calidad del producto se controla continuamente a lo largo de toda la cadena de suministro respalda esta conclusión [29].

Garbe *et al.* [12] fundamentan esta perspectiva con base en datos reales recopilados de compañías farmacéuticas multinacionales. Específicamente, se analizaron la eficacia y la duración de las pruebas de importación. Se encontró una tasa de rechazo de lotes del 0,005% (= 18.616 lotes se volvieron a analizar y se rechazó 1 lote). Se informó la duración máxima de la prueba de 22 semanas. Estas cifras sugieren que las pruebas de importación no agregan beneficios significativos a la calidad o seguridad de los medicamentos, y que las pruebas pueden causar un retraso significativo en el suministro del producto y una pérdida significativa de la vida útil restante del producto.

Al comprender el valor de los controles sucesivos a lo largo de toda la cadena de suministro, varios gobiernos, incluidos los de Australia [15], Brasil [16], China [17,18], Kazajstán [19], México [20], la Federación Rusa [21], los Estados Unidos de América [22] y Ucrania [22] han eliminado o reducido las pruebas redundantes.

**** Se reconoce que la solidez y la comprensión de algunos procesos de fabricación de MTA aún son limitadas y los MTA generalmente no se consideran "bien caracterizados". Incluso los procesos de los MTA tienden a tener una mayor variabilidad en comparación con los procesos de productos tradicionales, la calidad del producto se controla y determina a lo largo del proceso de fabricación en cumplimiento con las BPF validado.

Pruebas de registro: consideraciones adicionales

Las pruebas de registro y las pruebas de importación son ampliamente comparables, y ambas se realizan al momento de la importación del producto. Las justificaciones presentadas son igualmente aplicables a las pruebas de registro. Para las pruebas de registro, todavía requeridas en alrededor de 70 países para productos tradicionales [13], existen consideraciones adicionales:

Escasez de productos

- Para respaldar las campañas nacionales de pruebas de registro, se consumiría una parte desproporcionada de los lotes de MTA, especialmente si se requieren muestras de repuesto. Además, ciertos países requieren pruebas de varios lotes. Como consecuencia de un tamaño de lote pequeño de MTA (p. ej., productos de MTO), se deberán producir y dedicar varios lotes de principio activo y medicamento para cumplir con todos los requisitos de prueba de registro.
- La evidencia de productos tradicionales muestra que las cantidades de prueba requeridas varían de 2 a 100 muestras para autorizaciones de comercialización, de 2 a 50 para renovaciones y de 3 a 50 para cambios posteriores a la aprobación [13]. En el caso de las modificaciones, algunos países exigen la misma cantidad de muestras, independientemente de la clasificación del cambio (importante o no importante).

Consideraciones del tiempo

- Los datos de la vida real muestran que el tiempo requerido para la implementación de métodos de prueba y la ejecución de pruebas de registro para productos farmacéuticos tradicionales puede llevar hasta 12 meses [13]. Para los MTA, se informaron períodos incluso más largos de hasta 18 meses. En ciertos casos, la prueba no es posible en absoluto debido a limitaciones en la instrumentación.
- Los plazos de entrega para la fabricación y la importación de muestras a las autoridades reguladoras pueden diferir entre los procesos reguladores. Para los productos tradicionales, esto podría oscilar entre 60 y 180 días para las autorizaciones de comercialización y entre 60 y 365 días para los cambios posteriores a la aprobación, tanto mayores como menores. Estos plazos de entrega de muestras a las autoridades tienen un efecto directo sobre los plazos de aprobación de nuevos medicamentos, así como sobre los cambios posteriores a la aprobación [13].

En conjunto, las pruebas de registro agotan el suministro de productos, de un tamaño de lote ya pequeño, y prolongan innecesariamente el acceso de los pacientes a nuevos medicamentos sin agregar valor cuando un producto está certificado por una ARN madura.

Los MTA utilizados en ensayos clínicos requieren un enfoque adaptado a la etapa de desarrollo

PIC/S [30] y la UE [4] están apoyando firmemente un enfoque basado en el riesgo y adaptado a la etapa de desarrollo para los MTA utilizados en ensayos clínicos, reconociendo que no siempre es factible realizar todas las pruebas especificadas o utilizar el tamaño de muestra habitual. Es posible que haya muestras limitadas disponibles, por ejemplo, en el caso de productos autólogos, productos alogénicos en un escenario de donante compatible, productos para enfermedades ultra raras y para productos para uso en ensayos clínicos de Fase II o primeros en humanos con una producción a pequeña escala. Como consecuencia, se puede desarrollar y documentar una estrategia modificada de prueba y retención de muestras.

Las pruebas de importación de MTA en investigación importados de otros países no serán obligatorias por las razones indicadas anteriormente (como se aplica, por ejemplo, en la UE [31]). El importador se debe asegurar de que la calidad del lote concuerde con los términos de la autorización del ensayo clínico y que se haya fabricado de acuerdo con estándares de calidad al menos equivalentes a los requisitos de BPF del país importador. Para este propósito, no se requiere una certificación de BPF del centro de fabricación o pruebas de desarrollo por parte de la ARN en el otro país (los certificados de BPF no siempre están disponibles).

Además, los sistemas y procesos para administrar y controlar rigurosamente tanto la CdC como la Cdl se aplican completamente durante el desarrollo y permiten la trazabilidad de extremo a extremo hasta la administración del producto. En consecuencia, se justifica confiar en las pruebas realizadas según las BPF en el otro país.

REFERENCIAS

- [1] WHO (2019) Concept Note: A framework for evaluating and publicly designating regulatory authorities as WHO-listed authorities. Working document QAS/19.808.
- [2] WHO (2014) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Technical Report Series, No. 986, Annex 5.
- [3] WHO: Stringent Regulatory Authority (SRA) country list. www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs.
- [4] European Commission: EudraLex, Volume 4, Good Manufacturing Practice: Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Nov 2017.
- [5] EFPIA (2017) White paper on reliance and expedited registration pathways in emerging markets: www.efpia.eu/media/412592/white-paper-on-reliance-and-expedited-registration-pathways-in-emerging-markets-2.pdf
- [6] Goñi, Mercè Caturla (2016) Accelerating regulatory approvals through the World Health Organization collaborative registration procedures. *Pharmaceuticals Policy and Law* 18 (1-4):109–120.
- [7] WHO (2016) Regulatory collaboration. Collaboration, not competition: developing new reliance models. *WHO Drug Information* 30(4). www.who.int/medicines/publications/druginformation/WHO-DI_30-4_RegCollaboration.pdf
- [8] IFPMA Position on Convergence of Good Manufacturing practice (GMP) standards and Related Inspections. Position Paper, June 09, 2017. www.ifpma.org/resource-centre/ifpma-position-on-convergence-of-good-manufacturing-practice-gmp-standards-and-related-inspections
- [9] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2018) Technical Report Series, No. 1010, Annex 3, Considerations for requesting analysis of medicines samples. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272452/9789241210195-eng.pdf>
- [10] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2021) Technical Report Series, No. 1033, Annex 10, Good Reliance Practices in Regulatory Decision Making: High-Level Principles and Recommendations. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340323/9789240020900-eng.pdf>
- [11] IFPMA: Position on the Use of a Certificate of Pharmaceutical Product (CPP). Position Paper. August 17, 2018. www.ifpma.org/wp-content/uploads/2018/05/CPP-Position-paper_17Aug_vF.pdf
- [12] J. Garbe, K. Ennis, G. Furer, M. Jacobs, S. Roenninger (2015) Import Testing of Pharmaceutical Products Has Limited Safety Benefits and Can Add Risk to Patients. *Pharm. Tech. Eur.* 27(8):s6-s20. <http://images2.advanstar.com/pixelmags/pharma-tech-eu/pdf/2015-08-sp.pdf>
- [13] IFPMA: Best Practices for In-Country Testing and Sample Management. Policy Position, 22 Oct 2020. www.ifpma.org/resource-centre/position-paper-best-practices-for-in-country-testing-and-sample-management
- [14] J. Garbe, M. Jacobs, S. Roenninger (2017) Import Testing: An Outdated Practice? Opportunities for Improved Access to Safe and Efficient Medicines. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science.* 51(5): 620-624. <http://journals.sagepub.com/eprint/TPEbPthrZhJiiMZlvNKq/full>
- [15] Australia: Testing of biological medicines. Version 2.0, July 2019 (marked as historical document). www.tga.gov.au/sites/default/files/testing-biological-medicines.pdf
- [16] Brazil: Resolution RDC No. 234, 17 August 2005.
- [17] China: Opinions on Deepening the Reform of the Review and Approval System and Encouraging the Innovation of Drugs and Medical Devices, 2017. www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm
- [18] China: NMPA Announcement on matters related to customs clearance and import testing of imported chemical drugs, 2018. www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgg/gg/ypq/gg/20180426144301235.html
- [19] Kazakhstan: Order No. ҚР ДСМ-282/2020 “On Approval of the Rules for Assessing the Quality of Medicines and Medical Devices registered in the Republic of Kazakhstan”, 20 December 2020.
- [20] Mexico: NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, 2015.
- [21] Russian Federation: Federal Law N 449-FZ “On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the entry into civil circulation of medicines for medical use”, 28 November 2018
- [22] IFPMA: Appropriate Control Strategies Eliminate the Need for Redundant Testing of Pharmaceutical Products. Position Paper, 29 Feb, 2016. www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/04/IFPMA-Position-Paper-on-Redundant-Testing.pdf
- [23] EMA: Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. EMA/CAT/600280/2010. rev.1. Committee for Advanced Therapies (CAT). 21 May 2015.

- [24] EMA: Orphan designation: Overview. www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview
- [25] M. Schlander, S. Garattini, P. Kolominsky-Rabas, E. Nord, U. Persson, M. Postma, J. Richardson, S. Simoens, O. de Solà-Morales, K. Tolley, M. Toumi (2016). Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement, J Mark Access Health Policy. 4(1): 33039. www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/jmahp.v4.33039
- [26] Steven Oh: Facilitating Expedited Development of Advanced Therapy Products. Presentation at the CASSS Cell & Gene Therapy Products Conference 2019. https://cdn.ymaws.com/www.casss.org/resource/resmgr/cell&gene_therapy/cgtp_slides/2019_cmcs_oh_steven_slides.pdf
- [27] EMA: European Public Assessment Report - Product Information Alofisel. Last update: 04 January 2021. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alofisel
- [28] J. Garbe, S. Rönninger (2015), The Value of Import Testing versus Surveillance Testing, Infographic. PDA Letter, LI(8):34. www.ifpma.org/resource-centre/the-value-of-import-testing-vs-surveillance-testing
- [29] S. Roenninger, J. Garbe (2016) Import Testing Turned into an Unnecessary Limitation of Patient Access to Medicines as Risks are Managed Effectively. International Pharmaceuticals Policy and Law. 18 (1-4):141-156. www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/11/13.-Import-Testing.pdf
- [30] PIC/S: Annex 2A - Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use. May 2021.
- [31] European Commission Directive 2003/94/EC: Principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use, Art 11 §2. 08 October 2003