



ICB digital

julio 2026

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº157

artículo breve

Evaluación de la seguridad en ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada: aspectos clave para los CEIm

Carla Sans-Pola

noticias

- Congreso Sociedad Española de Farmacología Clínica
- Nueva plantilla europea para el reclutamiento y el consentimiento informado
- La Comisión Europea publica la primera Evaluación Clínica Conjunta de un nuevo medicamento

próximo número

nº 158 - septiembre 2026

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
**Farmacología
clínica**

Evaluación de la seguridad en ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada: aspectos clave para los CEIm

Carla Sans-Pola. Servicio de Farmacología Clínica. Regulación y Farmacovigilancia en Terapias Avanzadas. Hospital Clínic de Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos de terapia avanzada (*Advanced Therapy Medicinal Products*, ATMP) han cambiado el enfoque terapéutico para muchas enfermedades, especialmente en hemato-oncología y, más recientemente, están mostrando resultados prometedores en algunas enfermedades autoinmunes¹. Además, el número de ensayos clínicos con estas terapias sigue aumentando².

A diferencia de los fármacos de síntesis química u otros tratamientos biológicos, las ATMPs tienen características biológicas que generan un perfil de seguridad particular. La persistencia prolongada, la habilidad de multiplicarse, alterar el genoma o provocar intensas respuestas inmunológicas puede dar lugar a eventos adversos específicos, algunos de los cuales pueden presentarse meses o incluso años después de su administración³.

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos de seguridad que merecen una atención especial durante la evaluación ética de ensayos clínicos con ATMPs y ofrecer una visión práctica de los elementos que conviene revisar, con especial énfasis en los acontecimientos adversos de especial interés (*Adverse Events of Special Interest*, AESI).

¿POR QUÉ LA FARMACOVIGILANCIA EN TERAPIAS AVANZADAS ES DIFERENTE?

Los principios básicos de la farmacovigilancia son aplicables a todos los medicamentos en fase de investigación, sin embargo, las ATMPs requieren un enfoque particular. En estos productos, el riesgo no solo se relaciona con la administración del tratamiento, sino también con procesos biológicos que pueden continuar activos durante períodos prolongados. Las terapias celulares pueden mantenerse y multiplicarse en el organismo, mientras que las terapias génicas pueden ocasionar modificaciones permanentes en el material genético. Como resultado, algunos riesgos pueden manifestarse después de un tiempo y justificar la implementación de programas de seguimiento prolongados que, para ciertos productos, pueden extenderse hasta 15 años tras la administración. Además, es importante señalar que muchas de las toxicidades resultan directamente del mecanismo de acción del fármaco.

RIESGOS ESPECÍFICOS Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE ESPECIAL INTERÉS (AESI)

Uno de los elementos fundamentales del plan de farmacovigilancia es la definición de los AESI. Se trata de eventos previamente identificados como relevantes desde el punto de vista preclínico o clínico que requieren una vigilancia activa durante todo el ensayo, independientemente de que cumplan criterios de gravedad.

Los AESI no constituyen una lista estandarizada aplicable a todos los medicamentos de terapia avanzada. Deben definirse en función del mecanismo de acción del producto, de la evidencia preclínica disponible y de la experiencia acumulada durante su desarrollo clínico. Asimismo, el protocolo debe describir cla-

ramente cómo se identificarán estos eventos, qué procedimientos diagnósticos se utilizarán y cuál será su manejo clínico.

Hay que tener en cuenta que riesgos inicialmente considerados potenciales, como las segundas neoplasias primarias de células T, han pasado a considerarse riesgos identificados tras la administración de terapias CAR-T (por sus siglas en inglés, *Chimeric Antigen Receptor T-cell*). En 2023, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) evaluó 38 casos de neoplasias malignas de células T en 42.500 pacientes tras la administración de terapias CAR-T autorizadas⁴. Tras esta evaluación, este riesgo pasó de ser clasificado como potencial a identificado para las terapias CAR-T, también aplicable a las de fabricación no industrial. Este ejemplo pone de manifiesto la necesidad de actualizar periódicamente los planes de gestión de riesgos.

PRINCIPALES RIESGOS A CONSIDERAR

Toxicidad inmunomediada

Las respuestas inmunológicas exageradas representan una de las principales fuentes de toxicidad en ATMPs, especialmente en aquellas basadas en células modificadas genéticamente. El Síndrome de liberación de citocinas (SLC) y el Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés) constituyen los ejemplos más conocidos y forman parte de los AESI en la mayoría de los ensayos con células CAR-T⁵.

Resulta especialmente importante comprobar que el protocolo no solo identifica estos eventos como riesgos potenciales o identificados, sino que también define los criterios diagnósticos, las escalas de gravedad, los algoritmos de tratamiento y los criterios para suspender temporal o definitivamente la administración del medicamento.

Los criterios de diagnóstico y gradación del SLC y del ICANS normalmente utilizados en los ensayos clínicos son aquellos propuestos por la *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) y/o los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)⁶. Actualmente, el sistema de gradación de ICANS de la ASTCT requiere tanto de la gradación de encefalopatía mediante la escala ICE (encefalopatía asociada a células inmunes efectoras), así como otros aspectos clínicos.

Ejemplo práctico: En un ensayo de primera administración en humanos con células CAR-T y escalado de dosis, el protocolo debería establecer qué acontecimientos obligan a interrumpir temporalmente la inclusión. Por ejemplo, ante un ICANS que cumpla los criterios de toxicidad limitante de dosis previamente definidos, debería especificarse si se detiene la inclusión en la cohorte, quién revisa el caso y qué información debe evaluarse antes de administrar el tratamiento a la siguiente persona participante.

Riesgo de infecciones

Las infecciones constituyen otro de los AESI más frecuentes en ATMPs. Su aparición suele obedecer a múltiples factores, entre ellos la enfermedad de base, la linfodepleción previa, la inmunosupresión asociada al tratamiento y las alteraciones inmunológicas persistentes inducidas por algunas terapias celulares, como la aplasia prolongada de células B. Del mismo modo, la recuperación incompleta de la inmunidad celular puede favorecer la reactivación de infecciones latentes, como las producidas por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus varicela-zóster o virus de la hepatitis B.

En las terapias génicas, además, puede ser necesario monitorizar la eliminación del vector viral (*viral shedding*) y establecer medidas dirigidas a minimizar el riesgo potencial de transmisión⁷.

Conviene verificar que el protocolo contempla el cribado de infecciones latentes, las estrategias de profilaxis antiinfecciosa, los procedimientos de monitorización y los criterios diagnósticos de las infecciones oportunistas que se hayan definido como AESI.

Ejemplo práctico: Para monitorizar el *viral shedding* el protocolo debería especificar qué muestras se recogerán, la periodicidad de las determinaciones, los métodos utilizados y los criterios para finalizar la monitorización, como la obtención de varias muestras negativas consecutivas. Cuando exista un riesgo potencial de transmisión, también deberían describirse las medidas preventivas aplicables mientras persista la detección del vector.

Toxicidad *on-target/off-tumour*

La toxicidad *on-target/off-tumour* se produce cuando el medicamento reconoce correctamente su diana terapéutica, pero esta también se expresa, aunque sea en menor grado, en tejidos sanos. Como consecuencia, pueden aparecer toxicidades en órganos no afectados por la enfermedad derivadas del propio mecanismo de acción del tratamiento⁸. Este riesgo es especialmente relevante en terapias celulares, como las células CAR-T, y constituye un AESI cuyo seguimiento debe planificarse desde el diseño del protocolo. Durante la evaluación conviene verificar que el promotor justifica adecuadamente la selección de la diana, aporta evidencia sobre su patrón de expresión tisular y define medidas específicas para la detección precoz de posibles toxicidades.

Toxicidad *off-target*: efectos derivados del reconocimiento de dianas no previstas

La toxicidad *off-target* hace referencia a los efectos adversos producidos por la interacción del tratamiento con moléculas, células o secuencias genéticas distintas de las inicialmente previstas. En las terapias celulares modificadas genéticamente, los receptores CAR o TCR pueden reconocer de forma inesperada antígenos diferentes de la diana terapéutica debido a reactividad cruzada, generando toxicidades potencialmente graves e impredecibles. Este riesgo ha impulsado el desarrollo de estudios preclínicos destinados a mejorar la especificidad de estas plataformas⁹.

Desde la perspectiva de la farmacovigilancia, el protocolo debería describir las estrategias previstas para detectar precozmente eventos compatibles con un reconocimiento de diana inesperado, especialmente cuando puedan afectar a órganos vitales o producir alteraciones irreversibles.

Riesgos derivados de la modificación genética

Algunos potenciales riesgos derivados de la modificación genética siguen siendo relevantes, a pesar de que los avances tecnológicos han mejorado notablemente su seguridad. Uno de ellos es la mutagénesis insercional, asociada principalmente a vectores integrativos. La integración del material genético en determinadas regiones del genoma podría alterar la expresión de genes implicados en la proliferación celular y potencialmente favorecer la aparición de procesos neoplásicos. Aunque este riesgo ha disminuido considerablemente con el desarrollo de nuevas generaciones de vectores, continúa justificando la realización de seguimientos prolongados.

Persistencia celular

Una vez administradas, las terapias celulares pueden sobrevivir durante periodos prolongados, proliferar o distribuirse hacia localizaciones distintas de las inicialmente previstas. Aunque esta persistencia puede ser necesaria para mantener la eficacia terapéutica, también plantea interrogantes relacionados con la seguridad. La proliferación excesiva, la diferenciación celular no deseada o la implantación en otros tejidos representan riesgos que deben contemplarse desde las fases iniciales del desarrollo clínico. En este contexto, conviene verificar que el protocolo define claramente los procedimientos de monitorización

clínica, analítica y radiológica previstos para detectar precozmente estas complicaciones, así como la duración del seguimiento considerada necesaria.

ASPECTOS CLAVE PARA LA EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO

La Tabla 1 recoge una serie de preguntas orientativas que pueden resultar útiles para revisar los principales aspectos relacionados con la seguridad en los protocolos de los ensayos clínicos.

Tabla 1

Aspecto	Pregunta clave
AESIs	¿Están justificados y son coherentes con el mecanismo de acción? ¿Se han realizado estudios preclínicos?
Ventana de observación y escalado de dosis	Cuando aplique ¿se dispone de un plan de escalado de dosis adecuado? ¿La ventana de observación entre cohortes es adecuada? ¿Se han definido los criterios de toxicidad limitante de dosis?
Monitorización	¿Se describen claramente las pruebas y la periodicidad del seguimiento?
Manejo clínico	¿Existen protocolos de manejo y tratamiento y criterios de suspensión temporal y definitiva del tratamiento?
Centros participantes	¿Disponen de experiencia y recursos (disponibilidad de tocilizumab, corticosteroides, UCI, etc.) para manejar toxicidades graves?
Seguimiento prolongado	¿La duración es suficiente para detectar acontecimientos tardíos?

COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITORIZACIÓN DE DATOS

En estos estudios la existencia de un comité independiente de monitorización de datos (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB) puede aportar una garantía adicional para la protección de los participantes¹⁰. El DSMB es un comité independiente del promotor y del equipo investigador, integrado por personas expertas con experiencia clínica y metodológica cuya función es revisar los datos acumulados de seguridad y eficacia durante el desarrollo del ensayo. El DSMB puede recomendar la continuación del estudio sin modificaciones, la introducción de cambios en el protocolo, la suspensión temporal del reclutamiento o incluso la finalización anticipada del ensayo cuando el balance beneficio-riesgo deje de ser favorable. Su participación puede resultar especialmente recomendable en estudios en fases tempranas con ATMPs, ensayos con diseños de escalada de dosis, primeras administraciones en humanos o cuando se prevén eventos adversos graves o potencialmente irreversibles.

Finalmente, conviene recordar que la farmacovigilancia es un proceso dinámico. El perfil de seguridad de un medicamento de terapia avanzada evoluciona a medida que aumenta la experiencia clínica, por lo que tanto los riesgos identificados como los AESI pueden modificarse durante el desarrollo del ensayo o tras la autorización del producto.

CONCLUSIÓN

La evaluación de la seguridad en los ensayos clínicos con ATMPs exige una aproximación diferente a la empleada con otros medicamentos. Para los CEIm, el objetivo no debe limitarse a comprobar la existencia de un plan de farmacovigilancia, sino valorar si este es coherente con el mecanismo de acción del producto, identifica adecuadamente los acontecimientos adversos de especial interés y garantiza un seguimiento suficiente para detectar riesgos tanto precoces como tardíos.

En un escenario en el que el desarrollo de ATMPs continúa creciendo, una evaluación rigurosa de estos aspectos contribuye a proteger a los participantes y a generar evidencia de calidad sobre el perfil beneficio-riesgo de unos medicamentos llamados a desempeñar un papel cada vez más relevante en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. Mackensen A, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nature Medicine*. 2022;28:2124-2132.
2. European Medicines Agency. Advanced therapy medicinal products: Overview. European Medicines Agency; 2025
3. European Medicines Agency. Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials. EMA/CAT/22473/2025. Amsterdam: EMA; 2025
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T [Internet]. Madrid: AEMPS; 2024 [citado 16 Jul 2026]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-informa-del-riesgo-de-neoplasias-malignas-secundarias-de-celulas-t-asociado-a-terapias-car-t/>
5. Lee DW, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Apr;25(4):625-638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
6. National Cancer Institute. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 6.0 (MedDRA 28.0)* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2025 [citado 16 Jul 2026]. Disponible en: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v6.pdf>
7. European Medicines Agency. Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products. EMEA/CHMP/GTWP/60436/2007. London: EMA; 2009.
8. Flugel CL, et al. Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Jan;20(1):49-62. doi: 10.1038/s41571-022-00704-3.
9. Bijen HM, et al. Preclinical Strategies to Identify Off-Target Toxicity of High-Affinity TCRs. *Mol Ther*. 2018 May 2;26(5):1206-1214. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.02.017.
10. European Medicines Agency. Guideline on Data Monitoring Committees. London: EMA; 2005. EMEA/CHMP/EWP/5872/03

Congreso Sociedad Española de Farmacología Clínica



La **SEFC** celebrará su **XXXIII Congreso** en Madrid del **21 al 23 de octubre 2026**. Además, como en ediciones anteriores, el programa incluirá la **Reunión Anual de los Comités de Ética con Medicamentos y la AEMPS**, que tendrá lugar la mañana del **21 de octubre**.

¡Las inscripciones ya están abiertas!

Novedad: consulta el [programa interactivo](#)

Para más información, visita la página web del congreso.

Nueva plantilla europea para el reclutamiento y el consentimiento informado

El grupo de expertos en Comités de Ética de la Comisión Europea (**MedEthicsEU**) ha desarrollado una **nueva plantilla estándar para los procedimientos de reclutamiento de participantes y obtención del consentimiento informado** en ensayos clínicos.

El objetivo de esta iniciativa es **reducir la carga administrativa para los promotores y agilizar la puesta en marcha y el inicio de los ensayos clínicos**, favoreciendo una mayor armonización de la documentación evaluada por los comités éticos en los distintos Estados miembros.

La nueva plantilla **puede utilizarse de forma inmediata**. No obstante, se ha establecido un **periodo transitorio hasta el 1 de septiembre de 2026**, durante el cual podrán seguir utilizándose los modelos actualmente vigentes antes de la adopción completa del nuevo formato.

Esta medida representa un paso más hacia la simplificación y armonización de los procedimientos de evaluación ética en Europa, con el propósito de facilitar el desarrollo de la investigación clínica sin menoscabar la protección de los participantes.

Plantilla disponible: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en

La Comisión Europea publica la primera Evaluación Clínica Conjunta de un nuevo medicamento

La Comisión Europea ha publicado el primer informe de **Evaluación Clínica Conjunta (JCA)** en el marco del Reglamento europeo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA), un paso clave para reforzar la colaboración entre los Estados miembros en la evaluación de nuevos medicamentos. Este sistema

pretende reducir duplicidades, optimizar recursos y facilitar un acceso más rápido de los pacientes a tratamientos innovadores.

La primera evaluación conjunta corresponde a **Ojemda® (tovorafenib)**, un medicamento huérfano para el tratamiento del **glioma pediátrico de bajo grado**, el tumor cerebral más frecuente en niños. El informe ha sido respaldado por todos los Estados miembros participantes.

Desde la entrada en vigor del Reglamento HTA en enero de 2025, ya se han iniciado **18 evaluaciones clínicas conjuntas** de nuevos medicamentos oncológicos y terapias avanzadas, y se espera la publicación de nuevos informes en los próximos meses.

Para más información: https://health.ec.europa.eu/publications/joint-clinical-assessment-report-tovorafenib-ojemda_en

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Chiesi



Lilly



Novartis