



Autorización por Cláusula de Exclusión ASPECTOS CLÍNICOS



DOS SITUACIONES, ¿BIEN DIFERENCIADAS?

TERAPIAS/MEDICAMENTOS
CON USO CLINICO
ESTABLECIDO O
GENERALIZADAS EN EL SNS

TERAPIAS/MEDICAMENTOS
CON EFICACIA Y
SEGURIDAD POR
ESTABLECER



TERAPIAS/MEDICAMENTOS CON
USO CLINICO ESTABLECIDO O
GENERALIZADAS EN EL SNS

Trasplante autólogo de
condrocitos

Cultivo de queratinocitos

Células troncales limbocorneales
para tratar lesiones de la cornea.



Antes de abordar cualquier planteamiento que intente demostrar seguridad y eficacia de un medicamento hay que preguntarse:

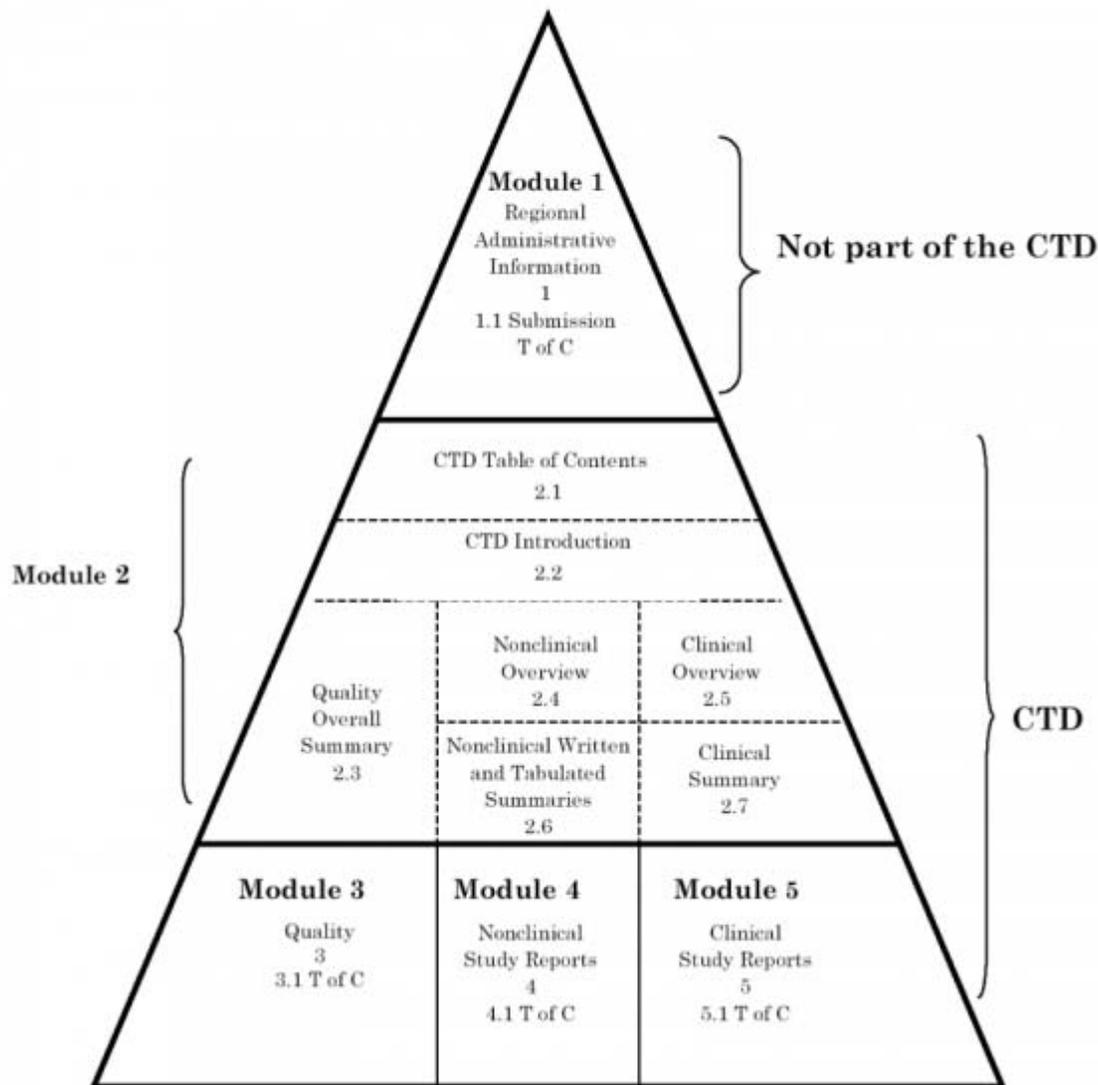
¿Estamos hablando del mismo producto?

Condrocitos:
Suspensión
Lámina
Esferas....

Limbo:
Autólogo
Alogénico
Mesenquimales...

Piel:
Fibroblastos+Queratinocitos...

Diagrammatic Representation of the Organization of the ICH CTD Common Technical Document



Como es la estructura de la documentación:
 Informes de expertos
 Calidad
 No clínica
 Clínica

Módulos:
 3 CALIDAD
 4 NO CLINICA
 5 CLINICA



**DIRECTIVA 2001/83/CE DEL
PARLAMENTO EUROPEO Y DEL
CONSEJO
de 6 de noviembre de 2001
por la que se establece un código
comunitario sobre medicamentos
para uso humano
(DO L 311 de 28.11.2001, p. 67)**



MODULO 4: NO CLINICA

- Índice
- Informes de estudios
- **Farmacología,**
- Farmacodinámica primaria
- Farmacodinámica secundaria
- Farmacología de seguridad
- Interacciones farmacodinámicas
- **Farmacocinética**
- Métodos analíticos e informes de validación
- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción
- Interacciones farmacocinéticas (no clínicas)
- Otros estudios de farmacocinética

— **Toxicología**

- Toxicidad por dosis única
- Toxicidad por administración continuada

— **Genotoxicidad**

- In vitro
- In vivo (incluidas las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)

— **Carcinogénesis**

- Estudios a largo plazo
- Estudios a corto o medio plazo

— **Toxicidad en la reproducción y el desarrollo**

- Fertilidad y desarrollo embrionario inicial
- Desarrollo embrionario y fetal
- Desarrollo prenatal y posnatal
- Estudios en los que se administran dosis a las crías (animales jóvenes) y/o se evalúan posteriormente

— **Tolerancia local**

- **Otros estudios sobre toxicidad:** Antigenicidad, Inmunotoxicidad, Estudios mecanicistas, Dependencia, Metabolitos, Impurezas, Otros.
- Referencias bibliográficas.



MÓDULO 5: INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS

- **Índice** de informes de estudios clínicos
- **Listado** en forma de tabla de todos los estudios clínicos
- Informes de los estudios clínicos
 - Informes de estudios biofarmacéuticos, biodisponibilidad, comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia, correlación in vitro — in vivo, métodos bioanalíticos y analíticos, farmacocinética mediante biomateriales Humanos, fijación con proteínas del plasma, estudios sobre metabolismo hepático e interacción, estudios mediante otros biomateriales humanos, estudios de farmacocinética humana, estudios de farmacocinética y tolerancia inicial en sujetos sanos.
 - Informes de estudios de PK y tolerancia inicial en pacientes, de PK en la población
 - Informes de estudios de PD humana
 - Informes de estudios PKPD en sujetos sanos
 - Informes de estudios PKPD en pacientes
- Informes de **estudios sobre eficacia y seguridad:**
 - a) Informes de estudios clínicos controlados relativos a la indicación declarada
 - b) Informes de estudios clínicos no controlados
 - c) Informes de análisis de datos procedentes de diversos estudios, incluido cualquier meta-análisis, análisis comparativo (bridging analyses) y análisis integrado formal.
- **Otros** informes de estudio
- Informes de **experiencia posterior a la comercialización**
- **Referencias bibliográficas.**

REQUISITOS ESPECÍFICOS DE LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA GÉNICA Y TERAPIA CELULAR SOMÁTICA (DE ORIGEN HUMANO Y XENOGÉNICOS) EN RELACIÓN CON LOS MÓDULOS 4 Y 5

Eficacia

... quizá no resulte posible realizar ensayos clínicos convencionales. En el módulo 2 se justificará cualquier desviación respecto a las directrices vigentes.

... requiere consideraciones suplementarias, a causa de las cuestiones relacionadas con la **viabilidad, proliferación, migración y diferenciación de las células** (terapia celular somática) y su capacidad de crecer y diferenciarse (terapia celular), y de las especiales circunstancias clínicas en las que se utilizan los productos o del especial modo de acción mediante la expresión genética (terapia génica somática).

Seguridad

Respuesta inmunitaria

riesgo de contaminación.....métodos adecuados de vigilancia



Terapia celular – Guías EMEA

Development of a guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of directive 2001/83/EC applied to advanced therapy medicinal products u
CHMP/CPWP/708420/09 Release for consultation Dec 2009 Deadline for comments 31 Mar 2010

Reflection paper on In-Vitro cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee CAT/CPWP/288934/09

Potency testing of cell based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer CHMP/BWP/271475/06

Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products CHMP/CPWP/83508/09

Human cell-based medicinal products CHMP/410869/06

Y otras Guías...

[Draft Guidance for Industry: Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage](#)

ChondroCelect

Toda la información obtenida del EPAR

ChondroCelect is a medicinal product for use in ACI treatment. ChondroCelect is a suspension of approximately 10,000 cartilage cells per microliter of medium for autologous use. The cells have been obtained by ex vivo expansion of chondrocytes isolated from a biopsy of the articular cartilage from the patient's knee.

CONDROCITOS PK PD

Pharmacokinetics

Studies on absorption, distribution, metabolism and excretion have not been performed. Conventional ADME studies are usually not relevant for a cell based medicinal product. The body distribution/migration studies are part of the non-clinical development program. This is acceptable considering the nature and origin (autologous) of the product.

Pharmacodynamics

Conventional pharmacodynamic studies for ChondroCelect have not been performed. The pharmacodynamic parameter “histological evaluation” was part of the efficacy assessment in the phase III trial. The ChondroCelect score is a functional test which suggests a correlation between the gene expression profile of chondrocytes and hyaline cartilage formation in vivo in animal models and was used also in the phase III study (see Overview on quality and non-clinical development as regards the discussion on validity of this score). In the pivotal study a periosteal flap was used to seal the defect and maintain the chondrocyte suspension in situ.



Dose response study(ies)

No dose-response studies have been performed. The dose selection was based on a combination of animal studies conducted by TiGenix, **published literature and experience in humans with ACI**. On the basis of this information the dose of between 0.8 and 1×10^6 cells/cm² was used.



Study TIG/ACT/01/2000

a phase III, multicentre, randomized, controlled trial to compare ChondroCelect to the procedure of microfracture in the repair of symptomatic single cartilaginous lesions of the femoral condyles of the knee.

TIG/ACT/02; Prospective, long-term follow-up study of patients in the Belgian Armed Forces treated with ChondroCelect:

This study is a prospective, non-comparative, open-label study of 2 to 5 years' duration in 20 patients with single and multiple symptomatic cartilage defects, in any location of the knee, who underwent CCI using ChondroCelect.

Resumiendo:

Ensayos de preclínica

Y

Dos ensayos, uno comparativo



Indicaciones



4.1 Indicaciones terapéuticas

Reparación de lesiones sintomáticas únicas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla (grado III o IV de la Sociedad Internacional de Reparación de Cartílago [ICRS]) en adultos. Pueden existir lesiones cartilaginosas asintomáticas concomitantes (grado I ó II de la ICRS). La demostración de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado en pacientes con lesiones de entre 1-5 cm².

4.2 Posología y forma de administración

ChondroCelect debe ser administrado por un cirujano especializado y está restringido exclusivamente a uso hospitalario. ChondroCelect está destinado sólo para uso autólogo y su administración requiere desbridamiento (preparación del lecho de la lesión), sellado físico de la lesión (colocación de una membrana biológica, preferiblemente de colágeno) y rehabilitación.

Posología

La cantidad de células que hay que implantar depende del tamaño (superficie en cm²) de la lesión del cartílago. Cada producto contiene una dosis de tratamiento individual con el número suficiente de células para tratar el tamaño de lesión predefinido, medido en el momento de obtener la biopsia. La dosis recomendada de ChondroCelect es de 0,8 a 1 millón de células/cm², lo que equivale a entre 80 y 100 microlitros del producto por cm² de lesión.

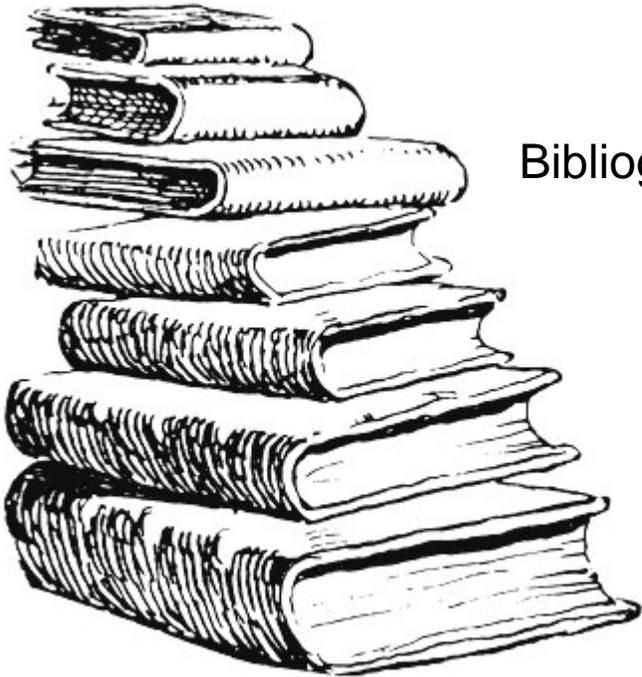
Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos en pacientes adultos mayores de 50 años.

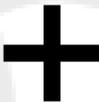
Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes (menores de 18 años). Por consiguiente, ChondroCelect no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

INFORMES DE EXPERTO



Bibliografía



Ensayos clínicos y no-clínicos de Investigadores



ELABORACION DE UNA FICHA TECNICA



¿Hasta donde nos puede ayudar la bibliografía?

¿Se puede trabajar en colaboración con otros grupos?

¿Cómo han de ser nuestros ensayos? ¿comparativos? ¿es imprescindible un ensayo clínico con nuestro producto?

¿Qué modificaciones podemos realizar, indicaciones, posología, etc.?



Gracias