



# **EXPEDIENTE DE MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN (IMPD) PARA MEDICAMENTOS DE TERAPIA CELULAR: MÓDULO DE CALIDAD**

Susana Rojo

División de Productos Biológicos y Biotecnología  
AEMPS



La solicitud se hará preferentemente con el formato CTD (“Common Technical Document”) que es el que se utiliza para la presentación de un dossier de solicitud de comercialización en la Unión Europea (UE), según se establece en el **Anexo I de la Directiva 2001/83/EC.**



Requisitos específicos para los medicamentos de terapia avanzada:

## **DIRECTIVA 2009/120/CE DE LA COMISIÓN de 14 de septiembre de 2009**

que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada



## **MÓDULOS DE QUE CONSTA EL CTD.**

El CTD está organizado en cinco módulos:

**MÓDULO 1.** Contiene los datos administrativos

**MÓDULO 2.** Contiene los resúmenes de los distintos documentos técnicos

**MÓDULO 3.** Contiene la documentación de **Calidad**.

**MÓDULO 4.** Contiene la documentación referente a los **Estudios no clínicos**.

**MÓDULO 5.** Contiene la documentación referente a los **Ensayos clínicos realizados**.

## **MÓDULO 3. Calidad.**

Incluye la documentación química,  
farmacéutica y biológica relevante.



- **INTRODUCCIÓN.**
- **PRINCIPIO ACTIVO:**
  - Información general
  - Fabricación
  - Caracterización
  - Control del principio activo
  - Materiales o estándares de referencia
  - Descripción del envase
  - Estabilidad
- **PRODUCTO TERMINADO:**
  - Descripción y composición del Producto terminado
  - Desarrollo farmacéutico
  - Fabricación
  - Control de excipientes
  - Control del producto terminado
  - Materiales y estándares de referencia
  - Descripción del envase
  - Estabilidad
- **APENDICES**
  - Equipo e instalaciones
  - Evaluación de seguridad de agentes adventicios
  - Excipientes
- **INFORMACIÓN REGIONAL**



## MÓDULO 3

### INTRODUCCIÓN

Información general acerca del producto. Debe incluir el nombre del producto, descripción del producto, formas de dosificación, potencia, vía de administración e indicaciones propuestas.



## PRINCIPIO ACTIVO:

- Información general
- Fabricación
- Caracterización
- Control del principio activo
- Materiales o estándares de referencia
- Descripción del envase
- Estabilidad



# MEDICAMENTOS DE TERAPIA CELULAR SOMÁTICA Y PRODUCTOS DE INGENIERÍA TISULAR

El **principio activo** estará compuesto por las células o los tejidos manipulados por ingeniería.

El **producto terminado** estará constituido por el principio activo formulado en su envase inmediato para el uso médico previsto, y en su combinación final para medicamentos combinados de terapia avanzada.

## Información general:

- Nomenclatura
- Estructura
- Propiedades generales



## Fabricación:

- Información sobre el fabricante
- Diagrama de flujo del procedimiento de fabricación.
- Descripción del procedimiento de fabricación (referencia a los materiales de partida, etapas críticas) y de los controles que se introducirán de forma rutinaria para determinar la consistencia de la producción y para establecer que ésta sea de la calidad apropiada
- Descripción de la fuente y del material de partida y de las materias primas de origen biológico usadas en la fabricación del principio activo.



## Materiales de partida (Terapia celular)

- Se facilitará información sobre la donación y adquisición de tejidos y células humanos utilizados como materiales de partida (según RD 1301/2006 y Directiva 2004/23/CE).
- Si se mezclan poblaciones de células alogénicas, deberán describirse las medidas para garantizar la trazabilidad.
- Control de la variabilidad potencial introducida mediante tejidos y células humanos o animales.
- En el caso de medicamentos que contengan células xenogénicas, se facilitarán los datos de la fuente animal, los criterios específicos de aceptación y las medidas para prevenir y controlar infecciones en los animales donantes.



## Materiales de partida (Terapia celular)

- En el caso de medicamentos que contengan células procedentes de animales modificados genéticamente, deberán describirse las características específicas de las células respecto a la modificación genética.
- En caso de modificación genética de las células, deberán aplicarse los requisitos técnicos específicos de medicamentos de terapia génica.
- Deberá describirse y justificarse la estrategia de control de cualquier sustancia adicional (soportes, matrices, productos sanitarios, biomateriales, biomoléculas u otros componentes) que se combine con las células.



## Fabricación (continuación):

- Discusión de la selección y justificación de las etapas de fabricación críticas, de los controles en proceso y de los criterios de aceptación. Se deben señalar los productos intermedios críticos.
- Descripción del proceso de validación\*.



# VALIDACIÓN (Terapia celular)

- Se validará\* el proceso de fabricación para garantizar la consistencia de lotes y del proceso, la integridad funcional de las células durante la fabricación y el transporte hasta el momento de la aplicación o administración, y el estado apropiado de diferenciación.
- Si las células han crecido directamente en el interior o sobre una matriz, un soporte o un producto sanitario, se facilitará la información sobre la validación\* del proceso de cultivo celular en lo que respecta al crecimiento de las células, la función y la integridad de la combinación.



## Fabricación (continuación):

- Se deben señalar los cambios principales realizados a lo largo del **desarrollo del producto**, describiendo la elección de los materiales y procesos. Se discutirá la integridad de la población celular en la formulación final.
- Si se ha realizado algún estudio no clínico o clínico con anterioridad, se debe hacer referencia a estos estudios indicando a que fase de desarrollo correspondían los lotes utilizados en ellos.

# ASPECTOS DE SEGURIDAD RELACIONADOS CON LA PRODUCCIÓN

- **Control del material de partida:**
  - **Sistema autólogo:**
    - Análisis serológico HIV 1 y 2, HBc, HVC y sífilis, HbsAg y PCR HVC, según RD 1301/2006 y la directiva 2006/17/EC.
  - **Sistema alogénico:**
    - Análisis serológico HIV 1 y 2, HBc, HVC y sífilis, HbsAg y PCR según RD 1301/2006 y la directiva 2006/17/EC
    - Análisis por PCR de HIV, HVB Y HVC
    - Ensayo para detectar contaminación viral general (hemaglutinación, hemadsorción)
  
- **Control de reactivos:**
  - Contaminación viral (Certificado)
  - Contaminación por TSE (Certificado EDQM)
  
- **Procesamiento aséptico**



## Caracterización:

- Se facilitará información acerca de la caracterización de la población de células en cuanto a su **identidad, pureza, viabilidad, potencia, estabilidad genética.**
- Se facilitará información acerca de las **impurezas relacionadas con el medicamento y con el proceso.**
- Deberá justificarse si no se pueden llevar a cabo determinados ensayos de liberación en el principio activo sino solo en productos intermedios clave.



## Caracterización (continuación):

- En el caso de que moléculas biológicamente activas (como factores de crecimiento o citocinas) estén presentes como componentes del producto celular, deberá caracterizarse su impacto e interacción con otros componentes del principio activo
- En el caso de que una estructura tridimensional forme parte de la función prevista, se debe determinar el estado de diferenciación y la organización estructural y funcional de las células.



## Control:

- Especificaciones
- Procedimientos analíticos
- Validación\* de los procedimientos analíticos
- Justificación de las especificaciones
- Análisis de lotes



## **Materiales o estándares de referencia**

- En general, no es aplicable a este tipo de medicamentos, sobre todo a los de uso autólogo.
- En los medicamentos de uso heterólogo si fuera posible se deberá documentar y caracterizar un estándar de referencia específico para el principio activo.



## Descripción del envase

Se describirá el tipo de recipiente en el que está contenido el principio activo y el sistema de cierre de este recipiente.



## Estabilidad

Si el principio activo se va a almacenar:

- Se deben describir los estudios realizados (**condiciones, lotes, procedimientos analíticos**) y discutir los resultados y conclusiones.
- Se proporcionarán conclusiones respecto a las condiciones de almacenamiento y vida media.
- En el caso de “bancos” celulares o células congeladas, se debe incluir el protocolo de estabilidad posterior a la autorización del producto.



## PRODUCTO TERMINADO:

- Descripción y composición
- Desarrollo farmacéutico
- Fabricación
- Control de excipientes
- Control del producto terminado
- Materiales o estándares de referencia
- Sistema de cierre del recipiente
- Estabilidad



## Desarrollo Farmacéutico

La descripción del programa de desarrollo abordará la elección de los materiales y procesos. En concreto, se discutirá la **integridad de la población celular en la formulación final.**



## **Fabricación :**

- Información acerca del fabricante
- Diagrama de flujo
- Descripción del procedimiento de fabricación y de los controles que se introducirán de forma rutinaria para determinar la consistencia de la producción y para establecer que esta sea de la calidad apropiada
- Control de las etapas críticas y productos intermedios
- Descripción del proceso de validación y/o evaluación



## **Control de excipientes:**

- Especificaciones
- Procedimientos analíticos
- Validación\* de los procedimientos analíticos
- Justificación de las especificaciones
- Información referente a los excipientes de origen humano o animal.
- Información sobre excipientes nuevos



## **Control:**

- Especificaciones.
- Procedimientos analíticos
- Validación\* de los procedimientos analíticos
- Justificación de las especificaciones
- Análisis de lotes
- Caracterización de impurezas



## Materiales y estándares de referencia

- En general, no es aplicable a este tipo de medicamentos, sobre todo a los de uso autólogo.
- En los medicamentos de uso heterólogo si fuera posible se deberá documentar y caracterizar un estándar de referencia específico para el principio activo.

## Descripción del envase

Se describirá el tipo de recipiente en el que está contenido el principio activo y el sistema de cierre de este recipiente.



## Estabilidad

Si el Producto Terminado se va a almacenar

- Se deben describir los estudios realizados (**condiciones, lotes, procedimientos analíticos**) y discutir los resultados y conclusiones.
- Se proporcionarán conclusiones respecto a las condiciones de almacenamiento y vida media y, si es aplicable, la vida media y las condiciones de almacenamiento en uso.
- En el caso de “bancos” celulares o células congeladas, se debe proporcionar un protocolo de estabilidad posterior a la autorización.



## MÓDULO 3: Apéndices

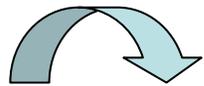
- Equipo e instalaciones
- Evaluación de seguridad de agentes adventicios
- Excipientes

# **Problemas recurrentes en aspectos de calidad en los IMPD de Terapias Avanzadas**

**Marcos Timón**

# Introducción

Material de partida



Proceso de producción

**Principio  
activo**

Prod.

**Producto  
terminado**

# Problemas frecuentes

- Reactivos
- Cambios en proceso de producción
- Estabilidad genética/Número de divisiones
  - Esterilidad
  - Actividad biológica
  - Especificaciones
  - Estabilidad
  - Validación

# Reactivos

**-¿Qué calidad deben tener los reactivos?**

***La mejor posible***

**-Información sobre reactivos**

***Identidad, pureza, esterilidad, nivel de endotoxinas...***

**-Reactivos de origen animal o humano**

***-Se deben identificar aparte***

***-Reemplazar cuando sea posible***

***-Se debe garantizar la seguridad viral***

***-Se debe garantizar la seguridad respecto a EETs***

**-Reactivos humanos**

***-Evaluar idoneidad***

***-Si se requiere suero, mejor que sea autólogo***

# Reactivos (Cont.)

## **-FCS**

- Mejor que esté irradiado*
- Virus bovinos descartados*
- Seguridad con respecto a EETs evaluada*

## **-Antibióticos**

- Mejor evitarlos, si no justificar uso*
- Se pueden limitar al medio con la biopsia*

## **-Control de restos de reactivos en producto final**

- En primeras fases, al menos estimación de cantidades*
- Más adelante, cuantificarlos siempre que sea posible*
- En cualquier caso, realizar una estimación de riesgos*

# Cambios en proceso de producción

-¿Mismo PEI o diferente?

*-Si cambia fabricante, sí*

*-Si cambia origen de las células, sí*

*-Si cambia el proceso de producción, depende:*

*-sí productos comparables, no*

*-sí productos no comparables, sí*

# Estabilidad genética/ Número de divisiones

-¿Qué queremos?

*-Establecer número máximo de divisiones y que sea el menor posible*

*-Descartar anomalías genéticas, al menos mediante Cariotipo; métodos más finos mejor aún*

-¿Por qué?

*-Consistencia en la producción*

*-Las células envejecen y pierden capacidad de diferenciación (incluso las células madre)*

*-Hay indicios de que al menos algunos tipos celulares (mesenquimales) acumulan daños cromosómicos en cultivo*

# Esterilidad

-Tipos de ensayos (Susana López)

-Hay que presentar una descripción del ensayo

-¿Cuándo, cuantos ensayos?

*-Identificar todos los pasos en los que se realice*

*-No es necesario hacerlo en cada pase (aunque sí otros controles)*

*-Obligatorio al final*

*-Métodos rápidos pueden apoyar la seguridad del producto*

*-Se debe presentar el plan de actuación en caso de detectar muestras positivas a posteriori.*

# Actividad biológica/Potencia

- Conviene desarrollar un método para evaluar y cuantificar la actividad biológica del producto
- No es necesario establecer criterios de aceptación desde el principio
- Puede consistir en tests *in vitro* o *in vivo*
- Puede ser un ensayo funcional, cuantificación de determinados marcadores o genes relacionados con la función, cuantificación de una molécula liberada por las células, etc

# Especificaciones

Conjunto de tests, referencias a procedimientos analíticos y criterios de aceptación adecuados (pueden ser límites numéricos, rangos u otros parámetros descritos para el ensayo).

Las especificaciones establecen un conjunto de criterios que deben ser cumplidos tanto por el principio activo como por el producto terminado.

Las especificaciones son por tanto estándares de calidad esenciales que son propuestos y justificados por el fabricante, sometidos a la aprobación de las autoridades reguladoras.

# Especificaciones (Cont.)

- Pueden ser sólo preliminares para las primeras fases
- Hay que justificarlas (ej. pureza  $\geq 70\%$ , viabilidad  $\geq 70\%$ )
- Se pueden incluir tests sin poner criterios de aceptación, sólo para información
- Deberían incluir tests para: identidad, pureza, potencia, impurezas, esterilidad, viabilidad, número total de células
- Si algún test no puede hacerse en la liberación del producto, éste se puede realizar en pasos anteriores

# Estabilidad

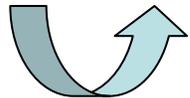
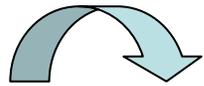
- Hay que demostrar que las células son estables por el periodo de tiempo y en las condiciones de almacenamiento que se indican**
- Se debería justificar el uso de materiales y medios en función de los datos de estabilidad**
- Para los estudios de estabilidad, se deben seleccionar aquellos métodos de análisis que detecten degradación**
- Cuando se pretende almacenar las células congeladas, hay que asegurar la estabilidad de las mismas. También durante el proceso de congelación/descongelación**
- Se deben describir y justificar las condiciones de transporte**

# Validación

- No requerida para fases tempranas, ni métodos ni proceso de producción
- Métodos al menos cualificados para su uso
- Ha de demostrarse consistencia en la producción

# Conclusión

Material de partida



Proceso de producción

**Principio  
activo**

Prod.

**Producto  
terminado**

**Necesitamos información suficiente para determinar:**

**-Consistencia**

**-Seguridad**