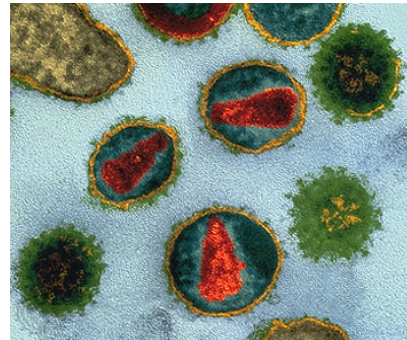
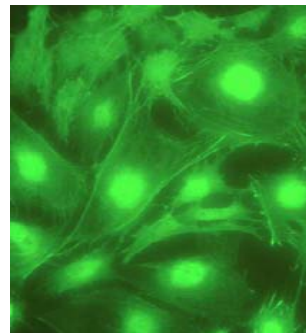
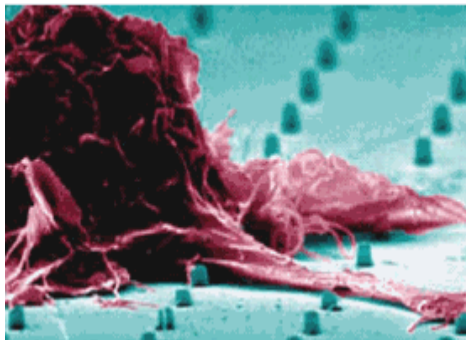


I SYMPOSIUM INTERNACIONAL RÉGIMEN JURÍDICO DEL MEDICAMENTO: Medicamentos y riesgos sanitarios

Granada, 24 y 25 de junio de 2010



VICERRECTORADO DEL PARQUE TECNOLÓGICO
DE CIENCIAS DE LA SALUD



Nuevos retos en torno al régimen jurídico del medicamento: la biomedicina



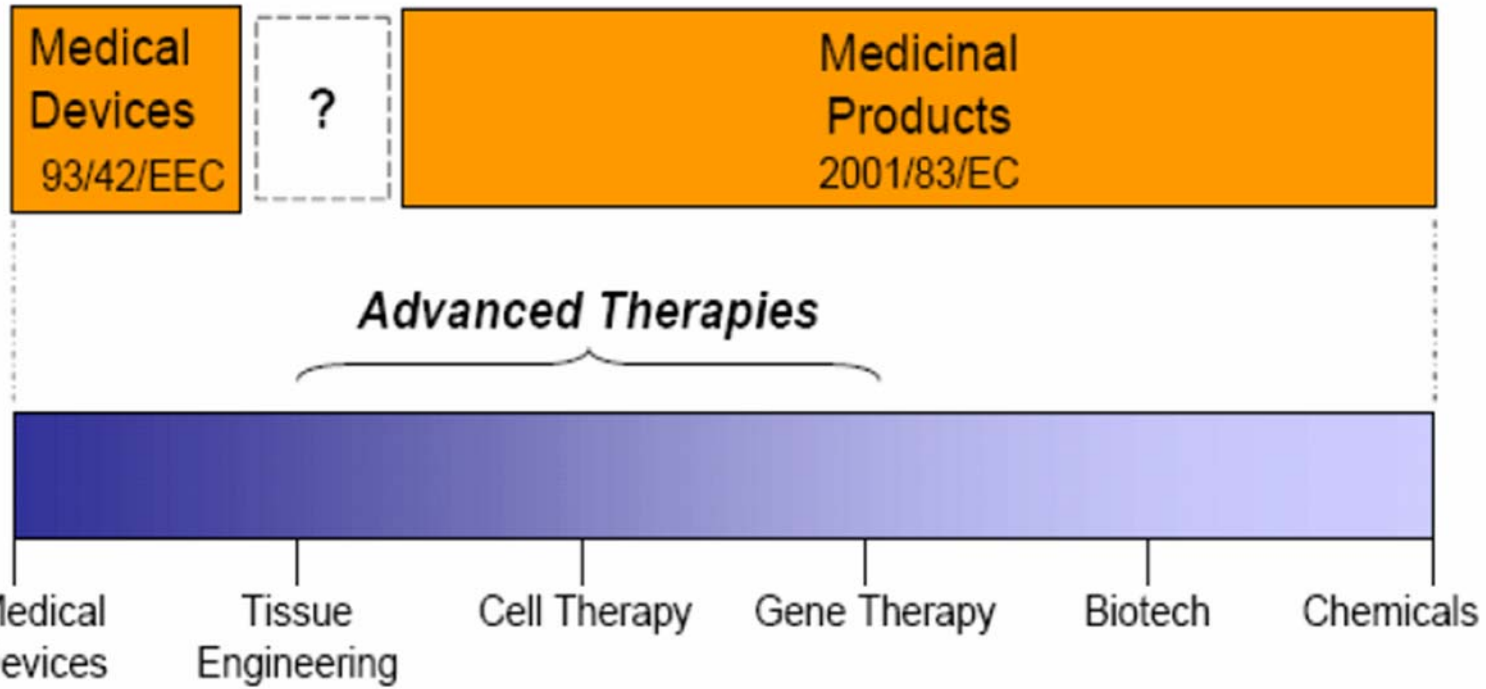
iniciativa andaluza
en terapias avanzadas

Natividad Cuende MD, MPH, PhD
Directora Ejecutiva
Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas



MARCO LEGAL: MEDICAMENTO

Legislation



COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC
of 25 June 2003
amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use

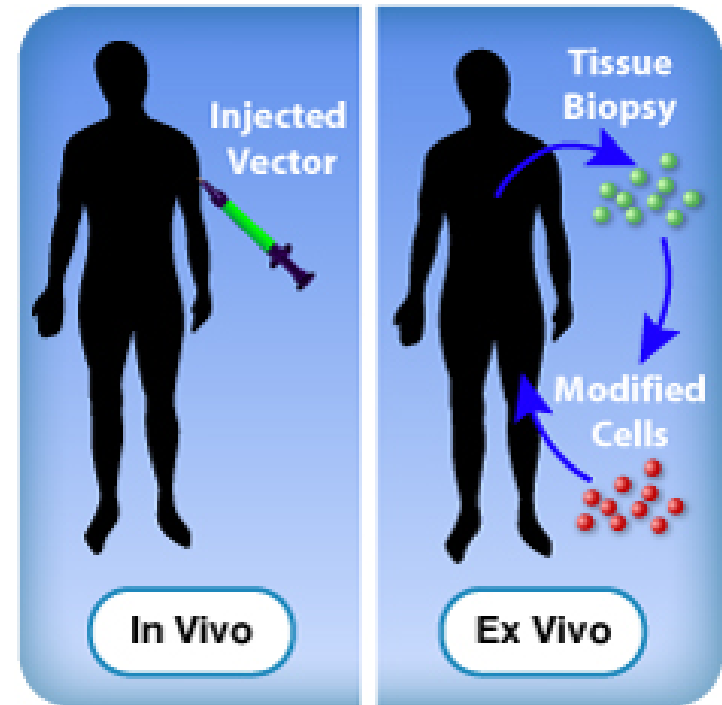
REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
of 13 November 2007
on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004



Medicamento de terapia génica (I)

Es un medicamento biológico obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, bien **in vivo** bien **ex vivo**, un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico (es decir, un trozo de ácido nucleico) a células humanas/animales y su posterior expresión in vivo.

La transferencia genética supone un sistema de expresión contenido en un sistema de distribución conocido como vector, que puede ser de origen viral o no viral. El vector puede incluirse asimismo en una célula humana o animal.





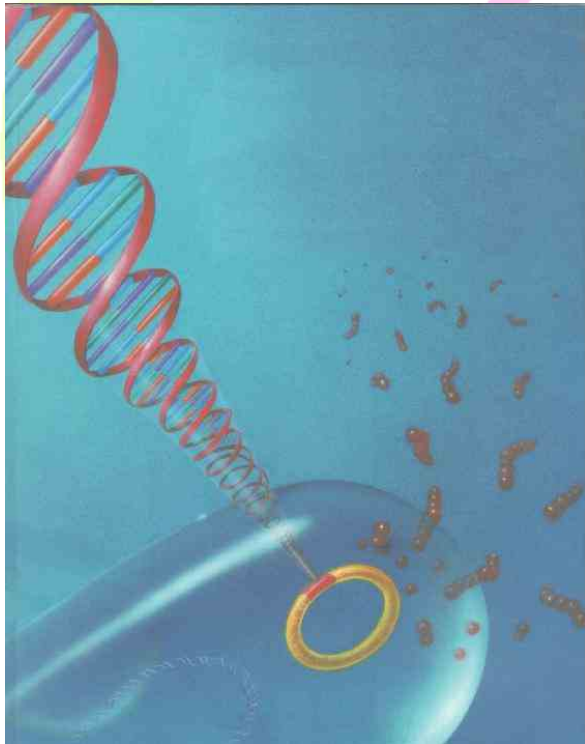
Medicamento de terapia génica (II)

Por tanto, un medicamento de terapia génica tiene las características siguientes:

- ➔ incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica;
- ➔ su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia.



Medicamento de terapia génica (III)



Entre los medicamentos de terapia génica se encuentran los siguientes:

- ácido nucleico desnudo
- ácido nucleico complejado o vectores no virales
- vectores virales
- células modificadas genéticamente

Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas.



Medicamento de terapia celular somática (I)

Es también un medicamento biológico con las características siguientes:

- ➔ contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante;
- ➔ se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos.



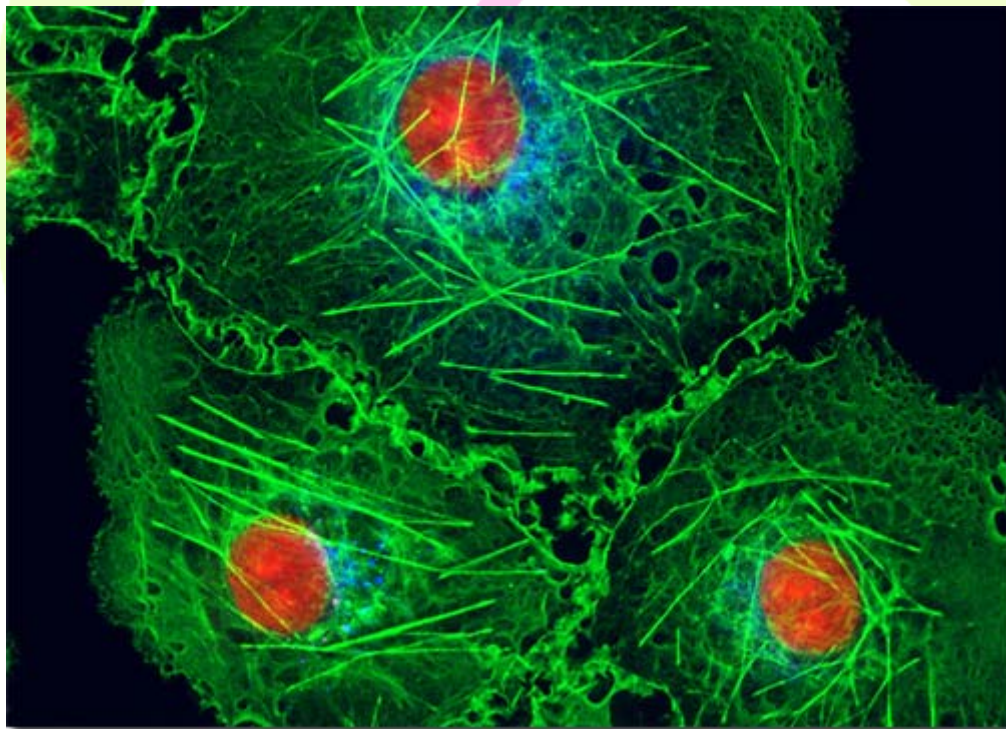
Medicamento de terapia celular somática (II)

Manipulaciones NO sustanciales:

- Corte.
- Trituración.
- Moldeo.
- Centrifugación.
- Imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas.
- Esterilización.
- Irradiación.
- Separación, concentración o purificación celular.
- Filtrado.
- Liofilización.
- Congelación.
- Criopreservación.
- Vitrificación.



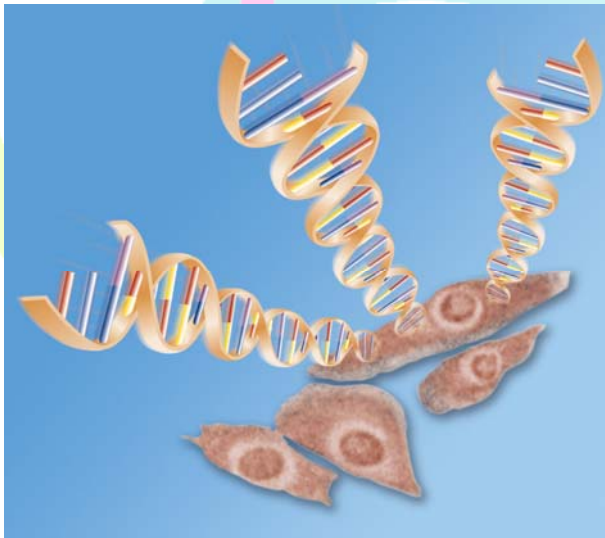
Medicamento de terapia celular somática (III)



La terapia celular somática abarca la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente), como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales).

Medicamento de terapia celular somática (IV)

Siempre que haya una manipulación celular sustancial (incluyendo el cultivo celular) estamos ante un producto celular considerado medicamento, o si utilizamos células buscando una función diferente de la suya esencial.



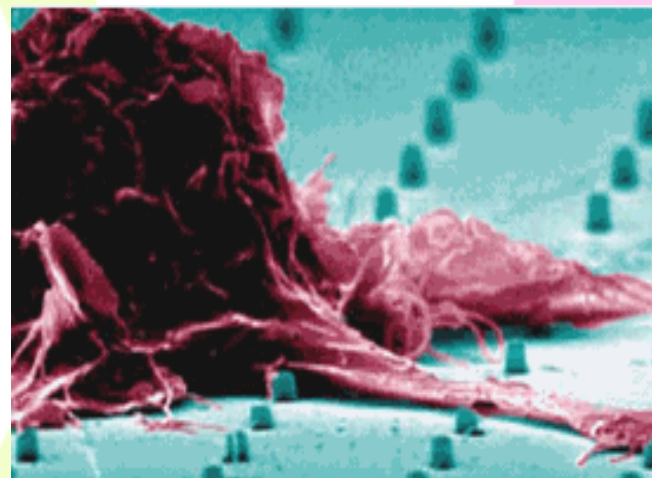
En el caso de que las células hayan sido modificadas genéticamente, se considerarán medicamento de terapia génica, no de terapia celular.



Producto de ingeniería tisular (I)

contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.





Producto de ingeniería tisular (II)

Quedan excluidos de dicha definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Las células o tejidos se considerarán "**manipulados por ingeniería**" si cumplen al menos **una** de las condiciones siguientes:

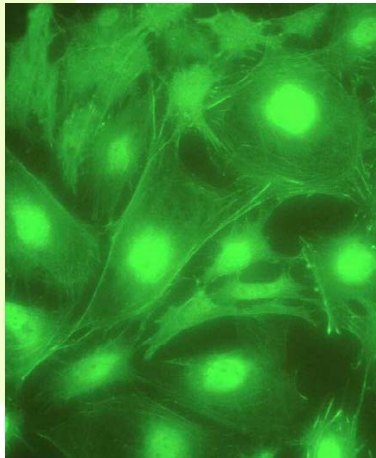
- ➔ las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas.
- ➔ las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante.

Medicamento combinado de terapia avanzada (I)

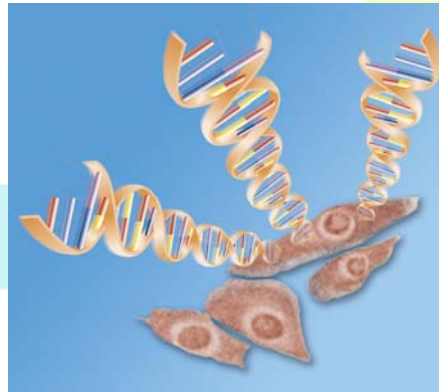
- ➔ tiene que incorporar, como parte integrante del mismo, uno o más productos sanitarios o uno o más productos sanitarios implantables activos, **y**
- ➔ su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables, **o**
su parte celular o tisular que contenga células o tejidos no viables tiene que poder ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos sanitarios mencionados.

Para estos productos, independientemente del papel del producto sanitario, la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de estas células o tejidos deben considerarse el modo principal de acción del producto combinado.

CÉLULAS Y TEJIDOS COMO HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS

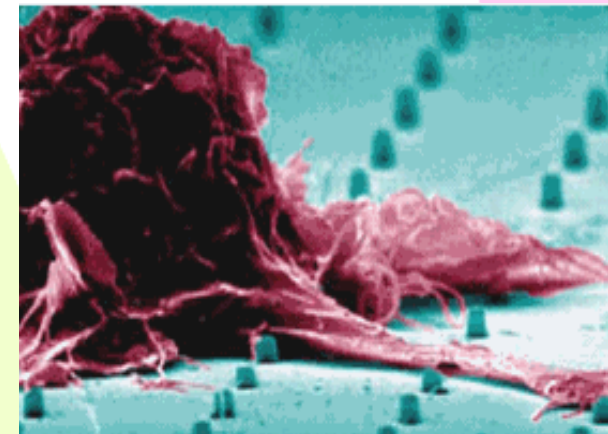


TERAPIA CELULAR



terapia génica ex-vivo

TERAPIA GÉNICA

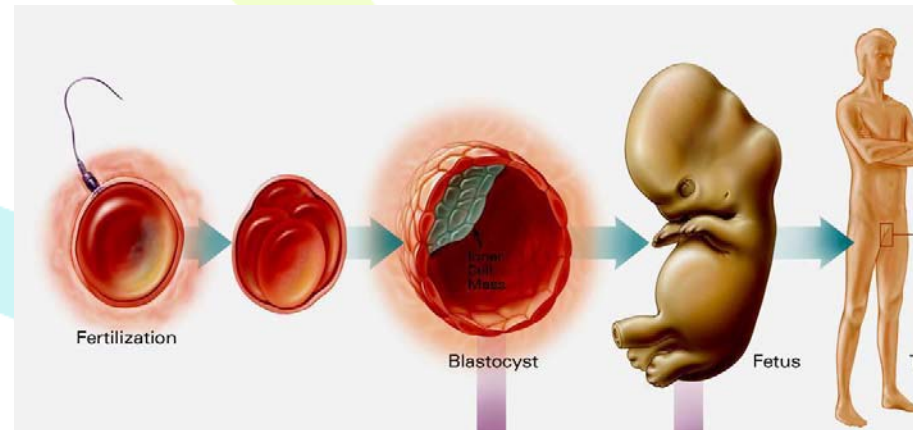
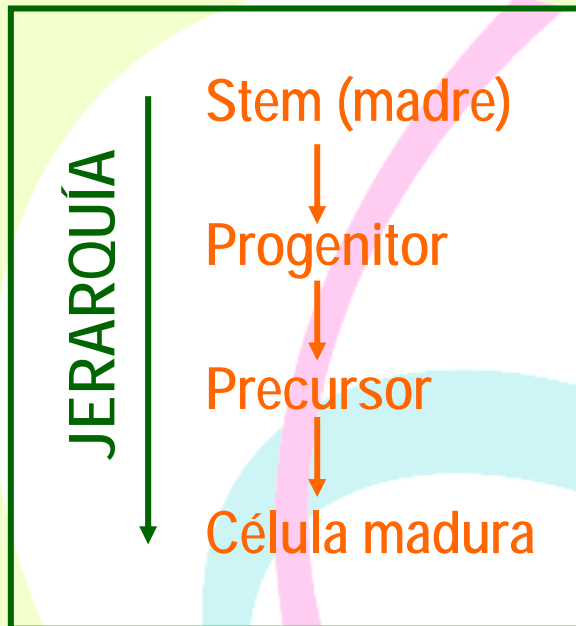


INGENIERIA TISULAR

TERAPIAS AVANZADAS



TIPOS CELULARES



Embrionaria → Fetal → Neonatal → Adulta

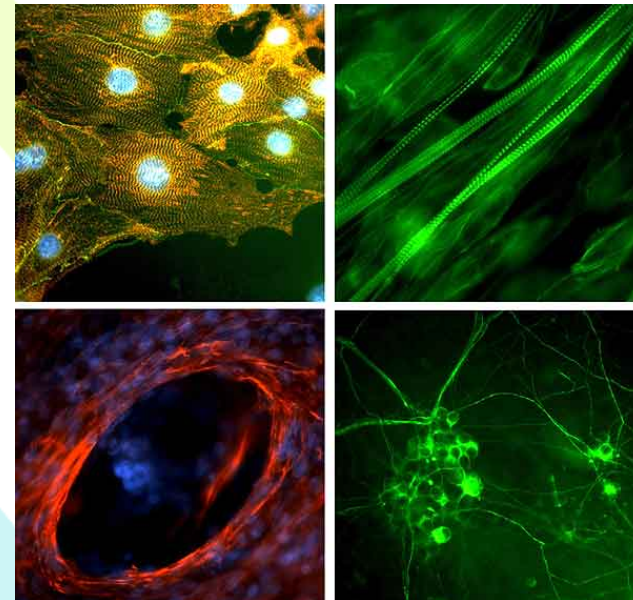
ONTOGENIA



Células madre:

1. células capaces de *auto-renovarse*
2. células capaces de *diferenciarse* a tejidos más especializados

Estas capacidades varían dependiendo del origen de las células madre



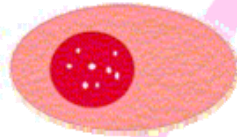


Obtención de células madre

MENOS DIFERENCIADAS

MÁS DIFERENCIADAS

Embrión unicelular
(óvulo fecundado)



Blastocisto



Recién nacido



Hombre adulto



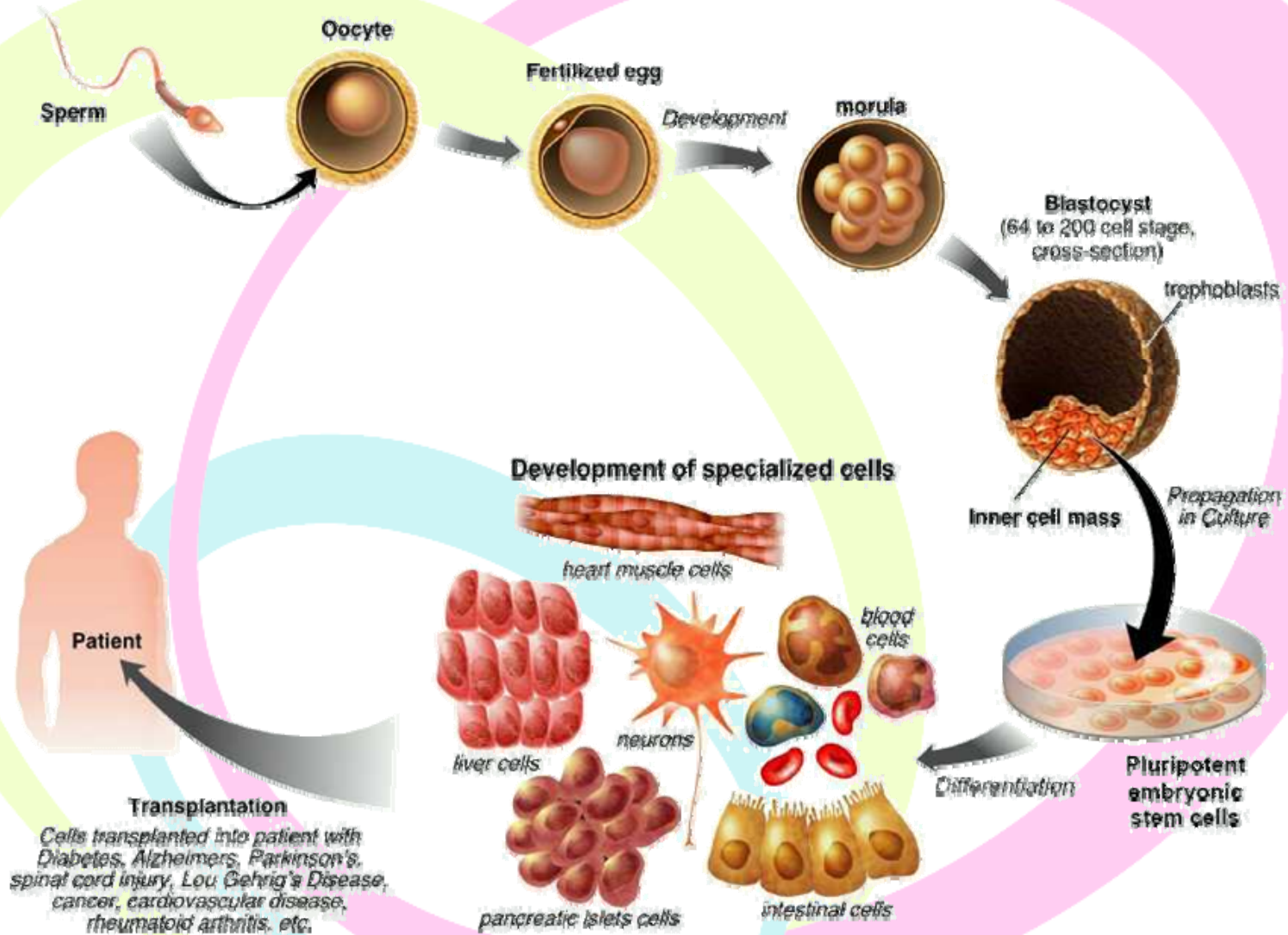
Células madre
embrionarias
(pluripotenciales)

Células madre del cordón
umbilical o de placenta
(multipotenciales)

Células adultas

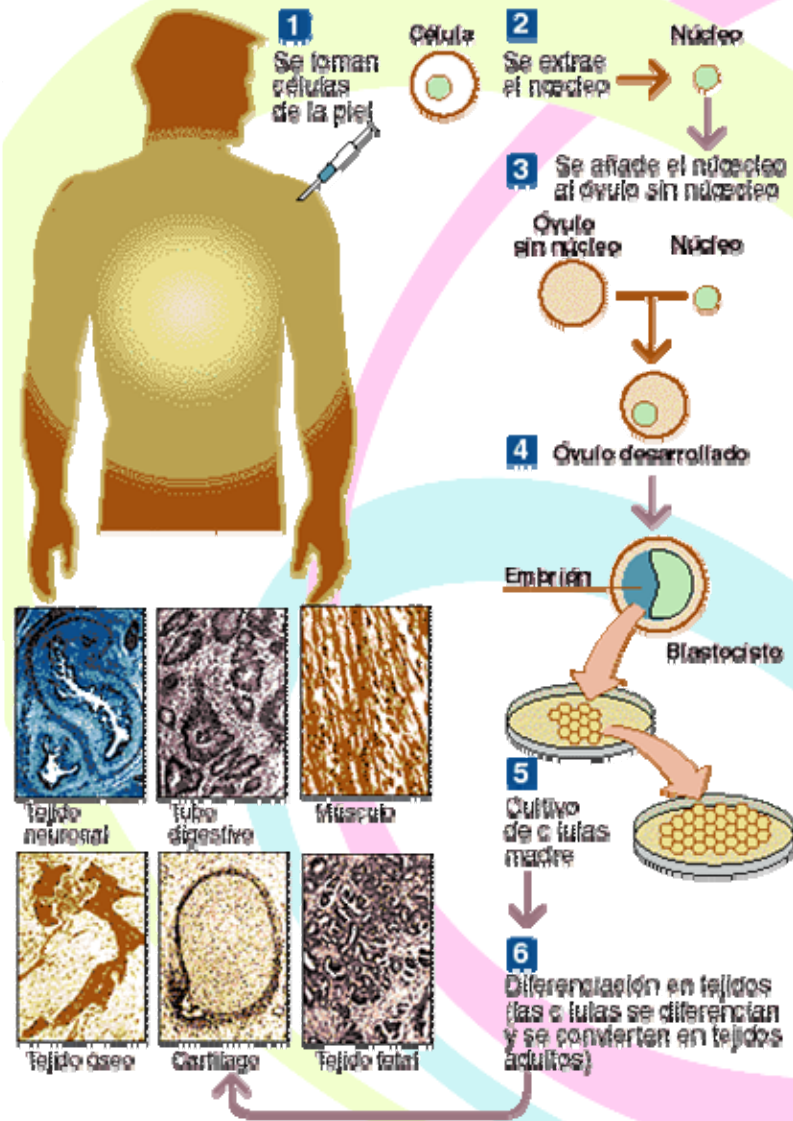
Tipos de células madre:

1. Embrionarias
2. Fetales
3. Cordón umbilical
4. Adultas





Clonación de células humanas





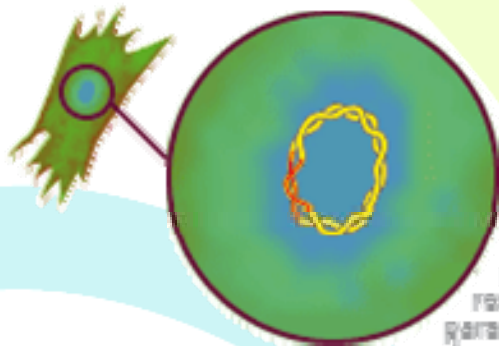
Obtención de células IPS



Se obtienen
células de la piel
(fibroblastos)



Con la ayuda de retrovirus
se introducen dichos genes
en el núcleo del fibroblasto

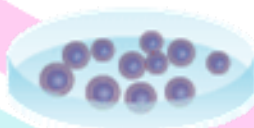


Los genes y el
ARN viral se
incorporan al
genoma del
fibroblasto

Los investigadores
insertan unas
receptoras (ScFv) para
facilitar la entrada
de ese material



Mediante un cultivo de los fibroblastos se obtienen
células pluripotenciales (células IPS) a los 25 días



Si se lleva a cabo un cultivo específico con esas
células pluripotenciales se pueden obtener
células nerviosas y células cardíacas

Terapias celulares somáticas que NO se consideran medicamento:

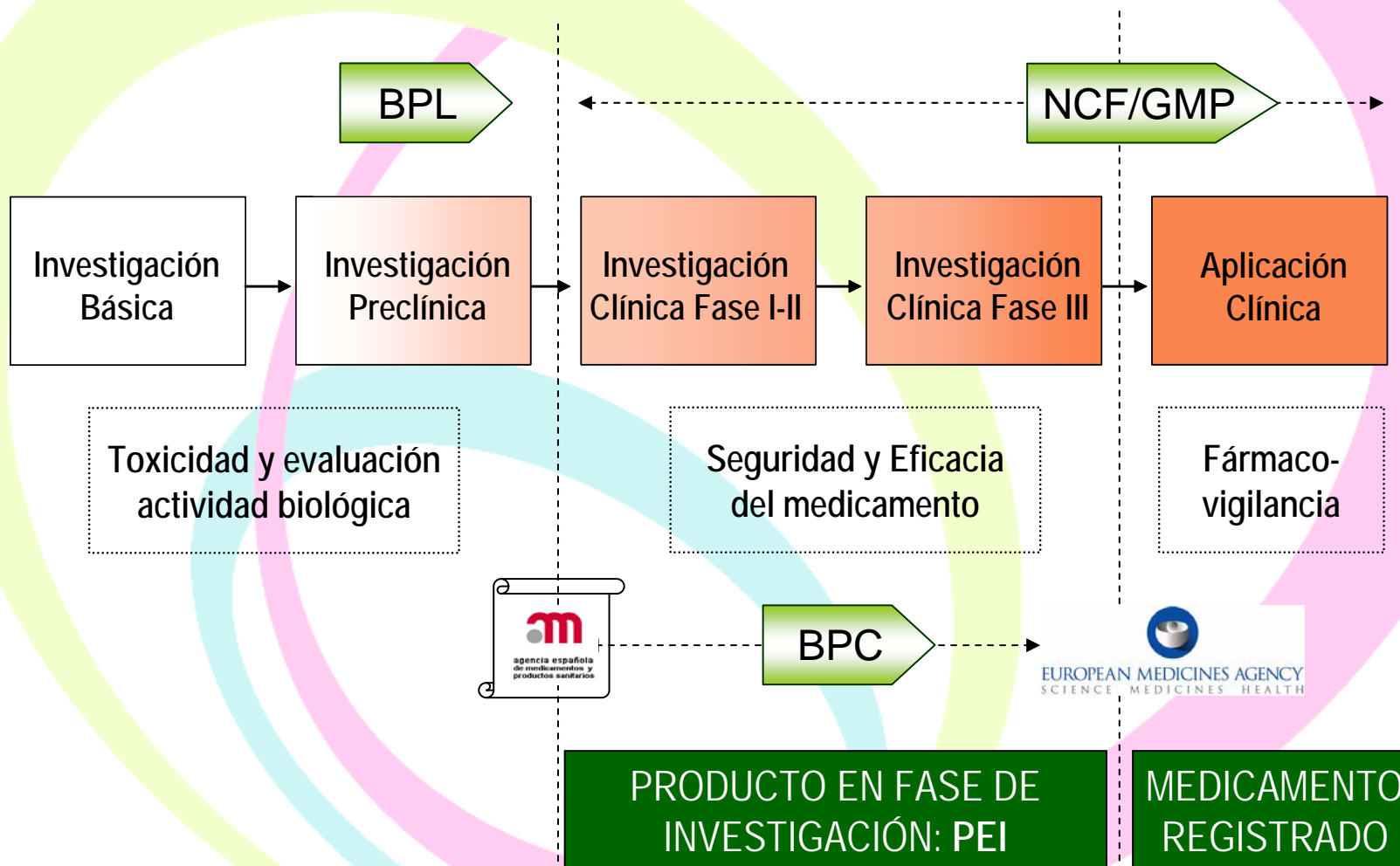
- ➔ Las células adultas diferenciadas si se utilizan para la función propia y si no se han sometido a cultivo celular. Ejemplo, la utilización de hepatocitos humanos en dispositivos utilizados para dar soporte a pacientes con insuficiencia hepática grave o la infusión de islotes de páncreas, si éstos no han sido previamente expandidos mediante cultivo celular.
- ➔ Células en diferenciación: sólo en el caso de los progenitores hematopoyéticos y restringido a los procedimientos de auto o aloimplante para desarrollar cualquiera de sus potenciales funciones homólogas (lo que se conoce como el trasplante de progenitores hematopoyéticos).



Terapias celulares somáticas que NO se consideran medicamento:

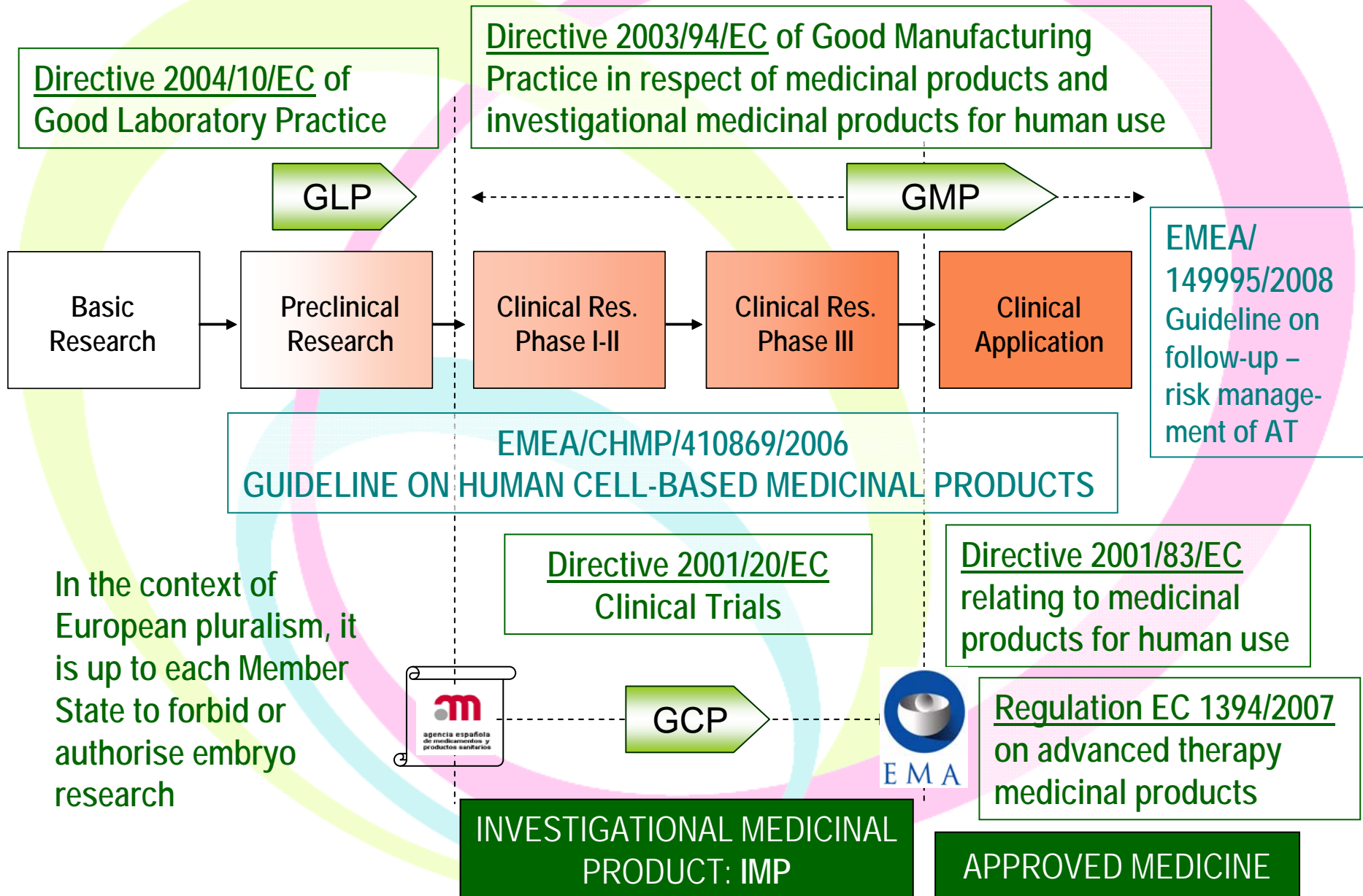
REAL DECRETO 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos.

MARCO LEGAL: MEDICAMENTO



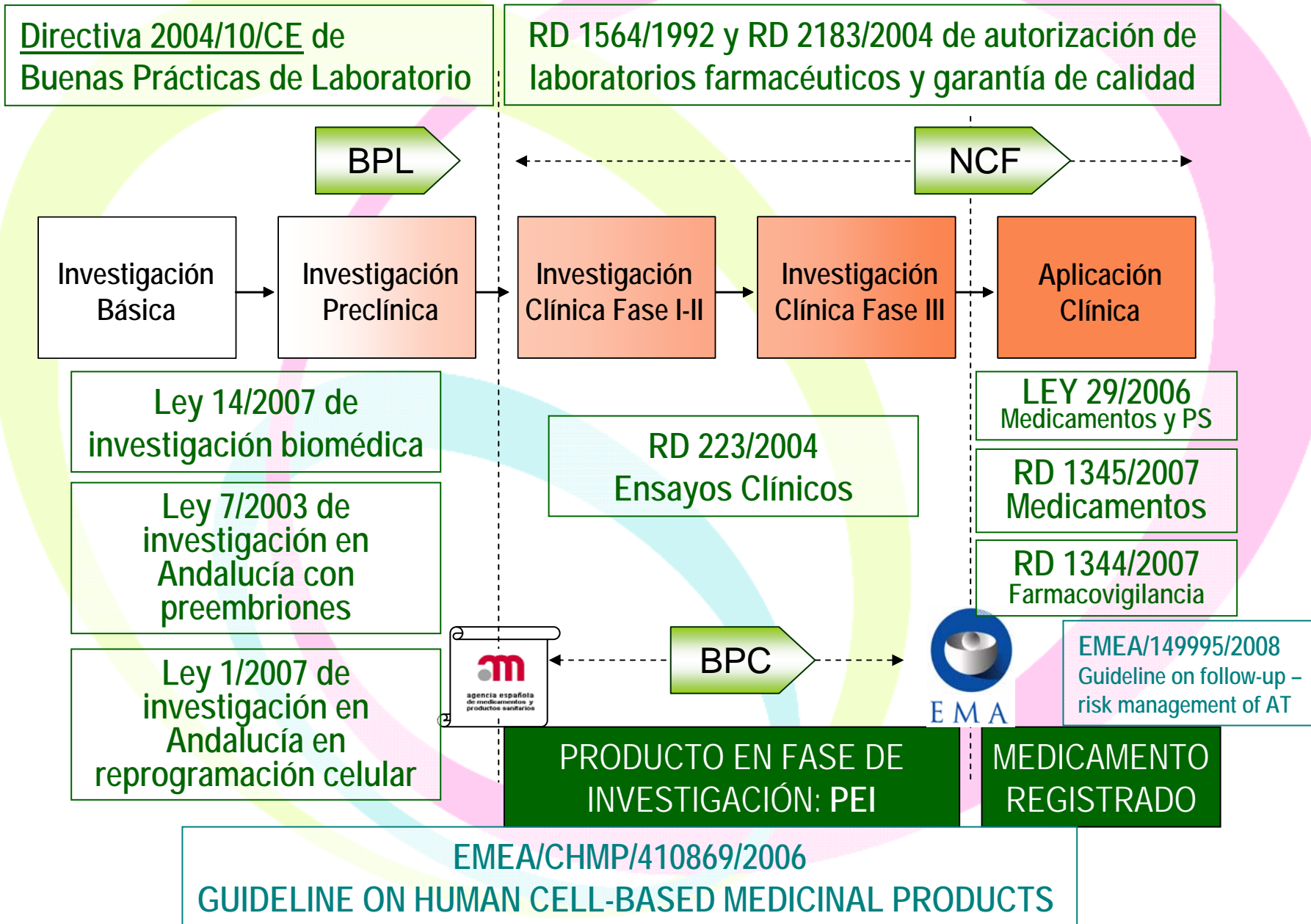


LEGAL FRAMEWORK: MEDICINAL PRODUCTS





MARCO LEGAL: MEDICAMENTO



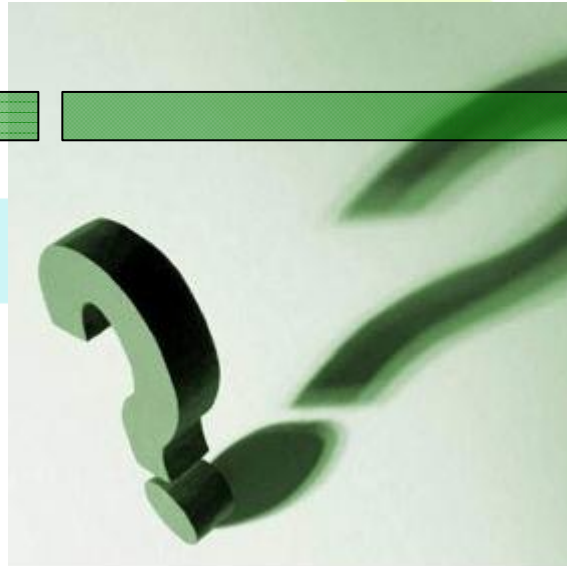
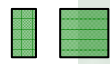
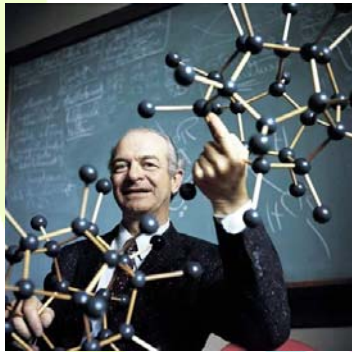
DESARROLLO LEGISLATIVO EN ANDALUCÍA

- LEY 7/2003, que regula la **investigación** en Andalucía con **preembriones humanos no viables** para la fecundación in vitro.
- Decreto 364/2003, que regula la organización, composición y funcionamiento del **Comité de Investigación con Preembriones Humanos** y el procedimiento de autorización de los proyectos y centros de investigación con preembriones.
- Decreto 156/2005 que regula el **Diagnóstico Genético Preimplantatorio** en el SSPA y crea la **Comisión Andaluza de Genética y Reproducción**.
- LEY 1/2007 que regula la **investigación en reprogramación celular** con finalidad exclusivamente terapéutica.
- LEY 11/2007 Reguladora del **Consejo Genético**, de **protección de los derechos** de las personas que se sometan a análisis genéticos y de los bancos de ADN humano en Andalucía.
- LEY 16/2007 Andaluza de la **Ciencia y el Conocimiento**.





DESCUBRIMIENTO



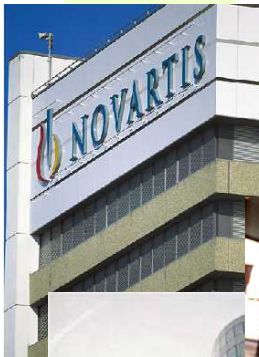
TRATAMIENTO





MODELOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

1 Comercial



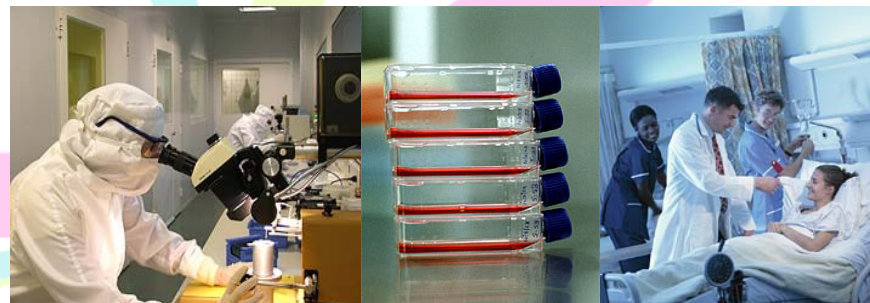
2

No comercial en que el investigador no fabrica el medicamento (comparativos con fármacos autorizados, efectividad, observacionales...)



MODELOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

3 No comercial en que el investigador fabrica el medicamento (terapias avanzadas)





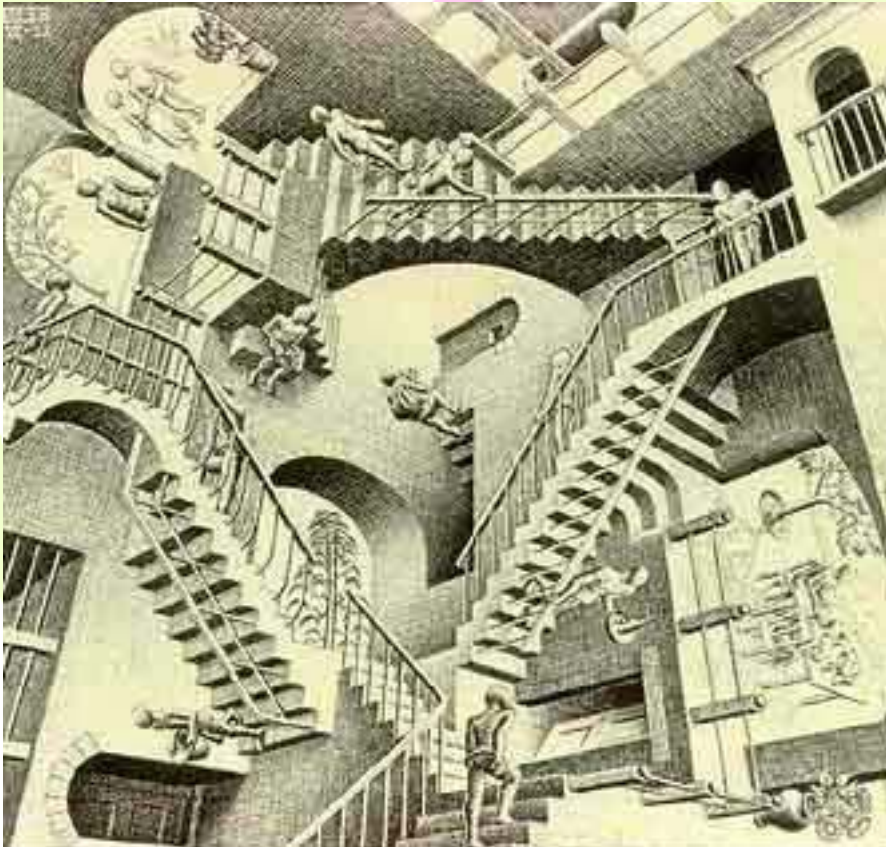
Algunas dificultades adicionales en terapias avanzadas



- ✓ No se pueden aplicar los conceptos habituales de farmacocinética o farmacodinamia.
- ✓ La realización de estudios randomizados en muchos casos no es factible.
- ✓ Los productos celulares no son homogéneos ni la combinación de subpoblaciones celulares es idéntica de un paciente a otro.

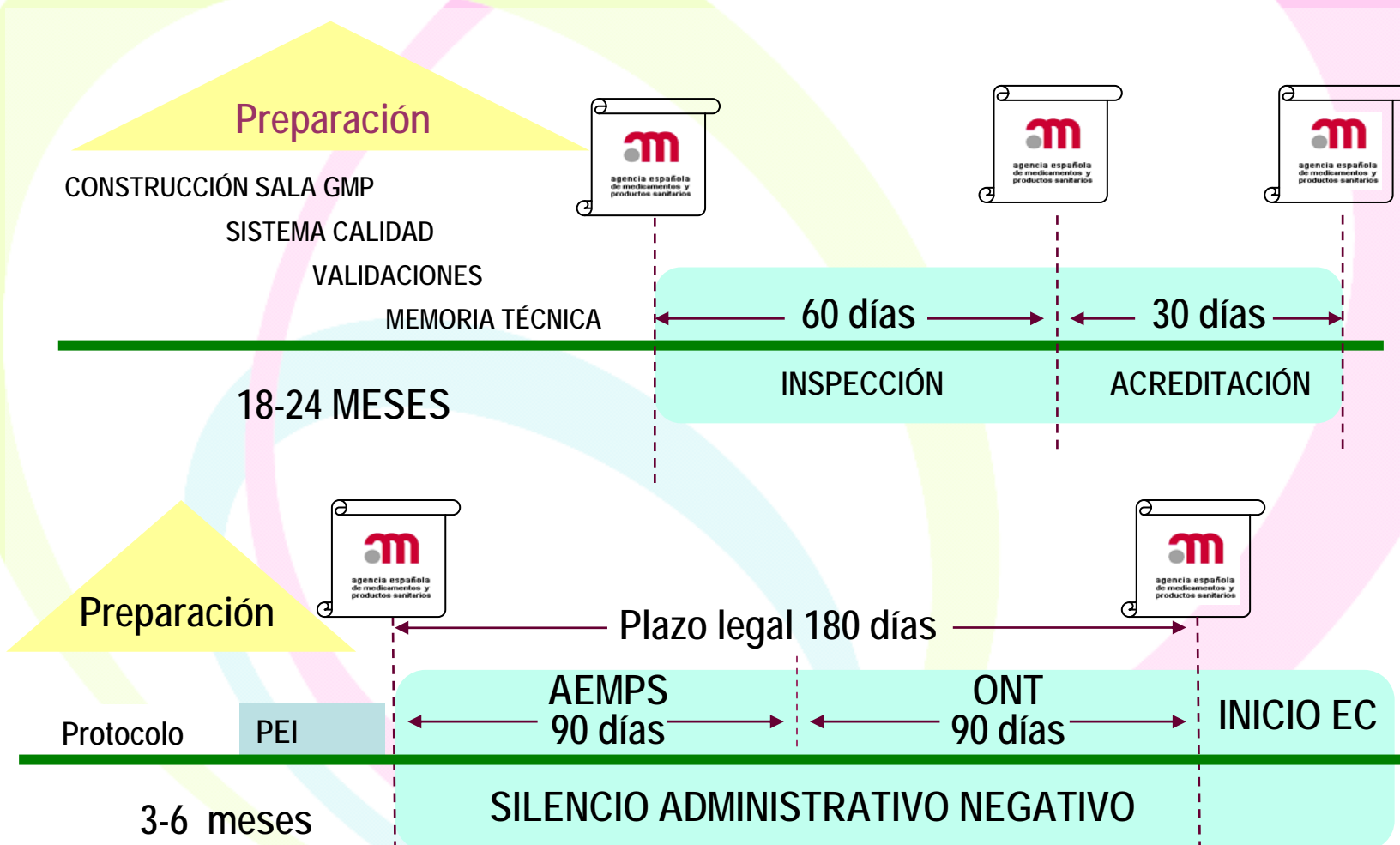


MARCO LEGAL: MEDICAMENTO



DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN TERAPIAS AVANZADAS

...Un proceso complejo y largo...





iniciativa andaluza
en terapias avanzadas





iniciativa andaluza
en terapias avanzadas

SOPORTE PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN TERAPIAS AVANZADAS (I)



Consejería de Salud





ESTRUCTURAS
DE PRODUCCIÓN

PRODUCTOS EN
INVESTIGACIÓN

DESARROLLO DE LA
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
EN TERAPIA CELULAR

PROTOCOLOS
CLÍNICOS





iniciativa andaluza
en terapias avanzadas

Iniciativa Andaluza de Terapias Avanzadas

Promotor

Iniciativa en Terapias Avanzadas
(Gestionada por la Fundación Progreso y Salud)



PNTs

Contratos
Exigencia de NCF

Contratos
Exigencia de BPC

Fabricantes
**Servicio Andaluz de
Salud + Cabimer**



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



Investigadores Clínicos
**Servicio Andaluz de Salud +
Centros fuera de Andalucía**



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

**Otros Servicios
de Salud**



SOPORTE PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN TERAPIAS AVANZADAS (II)

A) ESTRUCTURAS DE PRODUCCIÓN: LABORATORIOS GMP

- ✓ Diseño de instalaciones con estándares homogéneos
- ✓ Elaboración de pliegos técnicos
- ✓ Supervisión del desarrollo de las instalaciones
- ✓ Sistema de calidad de los laboratorios
- ✓ Empresas para validación de instalaciones y equipamientos
- ✓ Elaboración de memoria técnica
- ✓ Preparación de auditoria de la AEMPS
- ✓ Tramitación de solicitud de autorización
- ✓ Mantenimiento de Instalaciones
- ✓ Contratación de personal
- ✓ Formación personal de laboratorio



PERSONAL NECESARIO PARA LAS SALAS DE PRODUCCIÓN DE TERAPIA CELULAR



Dificultades de contratación: Necesidades de formación



iniciativa andaluza
en terapias avanzadas

Programa de Formación en terapias avanzadas



CURSOS DE FORMACIÓN 2009/2010:

- > DIRECCIÓN TÉCNICA DE LABORATORIO FARMACÉUTICO DE TERAPIAS AVANZADAS
- > RESPONSABLE DE PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA DE TERAPIAS AVANZADAS
- > RESPONSABLE DE CONTROL DE CALIDAD FARMACÉUTICA DE TERAPIAS AVANZADAS
- > RESPONSABLE DE GARANTÍA DE CALIDAD DE LABORATORIO FARMACÉUTICO DE TERAPIAS AVANZADAS
- > TÉCNICO EN PRODUCCIÓN FARMACÉUTICA DE TERAPIAS AVANZADAS
- > TÉCNICO EN CONTROL DE CALIDAD FARMACÉUTICA DE TERAPIAS AVANZADAS
- > INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS DE TERAPIAS AVANZADAS



iniciativa andaluza
en terapias avanzadas



SALAS BLANCAS (GMP) PÚBLICAS PARA PRODUCCIÓN DE TERAPIA CELULAR EN ANDALUCÍA

CABIMER: 2 salas. Acreditadas por la AEMPS.

Hospital Virgen de las Nieves: 1 sala. Acreditada por la AEMPS.

Hospital Carlos Haya: 2 salas en construcción.

Hospital Reina Sofía: 2 salas. En fase de validación.

Banco de Tejidos de Granada: 1 sala. Pendiente de validación.

Banco de Tejidos de Sevilla: 1 sala. Pendiente de validación.

Banco de Tejidos de Córdoba: 1 sala. Pendiente de validación.

Banco de Tejidos de Málaga: 2 salas. En fase de validación.



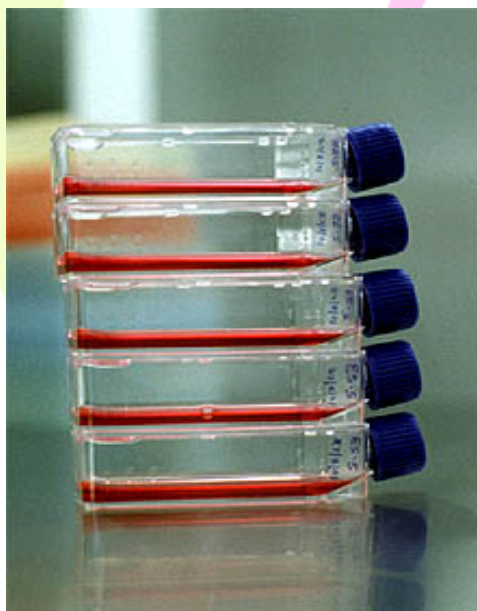
1 GMP PARA TERAPIA GÉNICA
1 GMP PARA
REPROGRAMACIÓN CELULAR





SOPORTE PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN TERAPIAS AVANZADAS (III)

B) PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN



- ✓ Elaboración de documentación
- ✓ Tramitación de la solicitud de autorización
- ✓ Asesoramiento en la caracterización del producto
- ✓ Organización de los controles de calidad
- ✓ Liberación administrativa de los lotes fabricados





SOPORTE PARA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN TERAPIAS AVANZADAS (IV)

C) PROTOCOLOS CLÍNICOS

- ✓ Colaboración entre investigadores básicos y clínicos
- ✓ Diseño del ensayo clínico
- ✓ Elaboración de documentación
- ✓ Tramitación de la solicitud de autorización con CEICs y la AEMPS
- ✓ Póliza de Seguro
- ✓ Contratos con los centros: memoria económica cero
- ✓ Contratos de los investigadores
- ✓ Monitorización y análisis de resultados
- ✓ Vigilancia de la seguridad del PEI
(Acuerdo con CAFV)



SITUACIÓN ACTUAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

| ENSAYOS CLÍNICOS TERAPIAS AVANZADAS 2010 | PENDIENTE DE AUTORIZACIÓN | FASE DE INICIO | FASE DE RECLUTAMIENTO | FASE DE SEGUIMIENTO |
|---|---------------------------|----------------|-----------------------|---------------------|
| CARDIOLOGÍA: | | | | |
| Miocardopatía dilatada | | | 1 | |
| Infarto de Miocardio | | | | 1 |
| Cardiopatía Isquémica Crónica | 1 | | | |
| NEUROLOGÍA | | | | |
| Esclerosis Múltiple | | | 1 | |
| Ictus Cerebral | | | 1 | |
| INMUNOLOGÍA | | | | |
| Enf. Injerto contra Huésped | | 1 | | |
| VASCULAR PERIFÉRICO | | | | |
| Isquemia crítica en MMII en diabéticos | | | 2 | 1 |
| Isquemia crítica en MMII en NO diabéticos | 1 | 1 | | |
| DIGESTIVO | | | | |
| Regeneración Hepática | 1 | | | |

QUIÉNES SOMOS

Somos una iniciativa del Gobierno de Andalucía promovida por las Consejerías de Salud y de Innovación, Ciencia y Empresa para **IMPULSAR EL DESARROLLO Y LA APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA** de nuevas terapias basadas en los resultados de investigación provenientes de los tres programas de investigación en terapias avanzadas de la comunidad autónoma de Andalucía:

- > PROGRAMA DE **TERAPIA CELULAR Y MEDICINA REGENERATIVA**
- > PROGRAMA DE **GENÉTICA CLÍNICA Y MEDICINA GENÓMICA**
- > PROGRAMA DE **NANOMEDICINA**



iniciativa andaluza
en terapias avanzadas

»terapias.avanzadas@juntadeandalucia.es



MISIÓN

Impulsar el desarrollo de nuevas terapias con el propósito de **mejorar la salud de la población** e incorporar las terapias avanzadas en Andalucía como **elemento de innovación de la asistencia sanitaria y de progreso de nuestra región**, mediante la búsqueda de alianzas entre el mundo académico, las instituciones investigadoras, los centros sanitarios, las asociaciones de pacientes, las pequeñas y medianas empresas biotecnológicas y la industria farmacéutica.



Iniciativa andaluza en terapias avanzadas





ÁREAS DE TRABAJO DE LA INICIATIVA ANDALUZA EN TERAPIAS AVANZADAS



PROGRAMA ANDALUZ DE
TERAPIA CELULAR Y
MEDICINA REGENERATIVA

PROGRAMA ANDALUZ DE
NANOMEDICINA

PROGRAMA ANDALUZ DE
GENÉTICA CLÍNICA Y
MEDICINA GENÓMICA





CENTROS DE INVESTIGACIÓN

- CABIMER** Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (Sevilla)
- GENYO** Centro Pfizer - Universidad de Granada - Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (Granada)
- BIONAND** Centro Andaluz de Nanomedicina y Biotecnología (Málaga)
- MEDINA** Centro de Excelencia en Investigación de Medicamentos Innovadores de Andalucía (Sevilla)

CENTROS EN RED

- Estructuras de promoción de la investigación:
- CEAS** Centro de Excelencia en Investigación sobre Asclepias de Oliva y Salud (Jaén)
- CAIT** Centro Andaluz de Investigación en Tejidos (Sevilla)
- Centro Andaluz de Investigación en Actividad Física, Salud y Deporte (Sevilla)

INSTITUTOS DE INVESTIGACIÓN SANITARIA

- Vinculados a los hospitales y universidades para promover la investigación traslacional:
- IMIBIC** Instituto Marimónidas de Investigación Biomédica de Córdoba
- IBIS** Instituto de Investigación Biomédica de Sevilla
- Instituto de Investigación Biomédica de **CÁDIZ**
- Instituto de Investigación Biomédica de **MÁLAGA**
- Instituto de Investigación Biomédica de **GRANADA**

CENTROS SANITARIOS

- Prestando la asistencia sanitaria y desarrollando la investigación:
- 43** Hospitales
- 1.499** Centros de Atención Primaria

BIOBANCOS

- Estructuras de apoyo para la investigación cooperativa:
- ADM** (en red, nodo central Granada)
- CÉLULAS MADRE** (Granada)
- TUMORES** (en red, nodo central Granada)
- CORDÓN UMBILICAL** (Málaga)
- TEJIDOS** (Málaga, Cádiz, Sevilla, Córdoba y Granada)
- LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO** (Sevilla)

SALAS GMP

- Instalaciones que cumplen con las normas europeas de correcta fabricación de medicamentos:
- 3** en Sevilla
- 4** en Málaga
- 3** en Córdoba
- 2** en Granada

LABORATORIOS ESPECIALIZADOS

- MGP** Proyecto Genoma Médico (Sevilla)
- Laboratorio Andaluz de Reprogramación Celular (Sevilla)



iniciativa andaluza en terapias avanzadas



www.juntadeandalucia.es/terapiasavanzadas