



LA REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS CON FINES TERAPÉUTICOS:

NOTA CONCEPTUAL Y RECOMENDACIONES

IX Conferencia de la Red
Panamericana para la Armonización
de la Reglamentación Farmacéutica
(Red PARF).



San Salvador,
24 al 26 de octubre de 2018

OPS

Red PARF Red Panamericana para la Armonización
de la Reglamentación Farmacéutica



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OPDMA REGIONAL PARA LAS
Américas

LA REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS CON FINES TERAPÉUTICOS: NOTA CONCEPTUAL Y RECOMENDACIONES

IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF)

San Salvador, 24 al 26 de octubre de 2018

OPS



Red PARF Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

Washington, D.C., 2019

LA REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS CON FINES TERAPÉUTICOS: NOTA CONCEPTUAL Y RECOMENDACIONES

IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF)
(San Salvador, octubre de 2018)

OPS/HSS/19-004

© Organización Panamericana de la Salud 2019

Todos los derechos reservados. Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) están disponibles en su sitio web en (www.paho.org). Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones, deberán dirigirse al Programa de Publicaciones a través de su sitio web (www.paho.org/permissions).

Forma de cita propuesta. Organización Panamericana de la Salud. La regulación de productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos: nota conceptual y recomendaciones. IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). (San Salvador, octubre de 2018). Washington, D.C.: OPS; 2019.

Catalogación en la Fuente: Puede consultarse en <http://iris.paho.org>

Las publicaciones de la OPS están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

ÍNDICE

Agradecimientos	5
Acrónimos y siglas	6
Glosario	7
Resumen	8
Antecedentes	8
Principales desafíos regulatorios	9
Clasificación de los productos de terapias avanzadas	10
Avances en materia de regulación de productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos	11
a. Aspectos que se deben considerar en un enfoque basado en riesgos para el abordaje de los productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos	11
b. Riesgos considerables por abordar como parte de la regulación	12
c. Consideraciones generales: establecimiento de la base de la regulación de productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos	12
d. Consideraciones generales: aprobación de productos de terapia avanzada con fines terapéuticos	13
e. Consideraciones generales: post autorización de productos de terapia avanzada con fines terapéuticos	14
Recomendaciones a las autoridades regulatorias	15
Referencias	16

AGRADECIMIENTOS

Este documento de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) fue coordinado por Analía Porrás, jefe de la Unidad de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de Salud (OPS/OMS).

La OPS/OMS, como secretariado de la Red PARF, agradece a todos los miembros de la Red PARF que aportaron su conocimiento técnico durante y posterior a la discusión de este documento en el marco de la IX Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; en especial se agradece la colaboración de las Autoridades Reguladoras Nacionales de Brasil (ANVISA), Canadá (Health Canadá), Colombia (INVIMA), Chile (ISP), Cuba (CECMED), Ecuador (ARCSA), México (COFEPRIS), Panamá (Ministerio de Salud) y de los Estados Unidos (US FDA), y de la Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas (ALIFAR), miembros de la Red, que voluntariamente contribuyeron con la revisión técnica de esta obra.

De igual manera, se reconoce la contribución de las siguientes personas que facilitaron la ejecución y consolidación, revisión de la información, traducción y edición de la obra: Mauricio Beltrán Durán, Geni Neumann N. de Lima Camara, Alejandra Carrillo, Murilo Freitas, Fernanda Lessa, Maria Luz Pombo y Angela Zambrano.

ACRÓNIMOS Y SIGLAS

ARN	Autoridad reguladora nacional
ALIFAR	Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia de la Salud (Brasil)
ARCSA	Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Ecuador)
BPC	Buenas prácticas clínicas
BPF	Buenas prácticas de fabricación
BPL	Buenas prácticas de laboratorio
BPM	Buenas prácticas de manufactura
CPARF	Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica
FDA	Administración de alimentos y medicamentos (Estados Unidos)
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Colombia)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
Red PARF	Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica
VIH/sida	virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida

GLOSARIO

Biofarmacovigilancia: este proceso tiene por finalidad detectar, notificar y registrar los incidentes y reacciones adversas que puedan surgir del uso terapéutico de los tejidos humanos para obtener la máxima información y aplicar las medidas correctoras adecuadas para minimizar los riesgos.

Donante xenogénico: trasplante efectuado con órganos o tejidos procedentes de un donante de una especie diferente a la del receptor; p. ej., del mono o del cerdo al hombre, o del conejo a la rata.

Productos médicos de origen humano: abarcan todos los materiales biológicos derivados total o parcialmente del cuerpo humano que se destinan a una aplicación clínica. Se trata de componentes anatómicos, así como de secreciones o excreciones procedentes de personas vivas o fallecidas.

RESUMEN

Este documento pretende resaltar los avances y riesgos de los productos de terapias avanzadas y los desafíos regulatorios que enfrentan los estados miembros respecto a estos productos, a fin de promover el fortalecimiento de los sistemas regulatorios. Igualmente, es un llamado para que los gobiernos consideren el desarrollo de normas y reglamentos que regulen estos medicamentos a fin de controlar el uso de terapias no aprobadas y prevenir el riesgo de la población. Como se menciona en este documento existen principios regulatorios transversales que deben estar implementados por un ente regulatorio que prevé hacerse cargo de la regulación y fiscalización de productos de terapia avanzada.

ANTECEDENTES

Desde la década de 1980, las células madre sanguíneas, se han empleado para tratar enfermedades y afecciones de la sangre y del sistema inmunitario, o para restaurar el sistema sanguíneo después de tratamientos para cáncer específicos. Así mismo, las células madre de piel se han utilizado para desarrollar injertos de piel de pacientes con quemaduras graves en extensas áreas del cuerpo. Estas terapias a base de células madre han sido consideradas tratamientos seguros y efectivos y son conocidas como terapias convencionales (1).

Por otra parte, el conocimiento científico reciente sobre la posibilidad de manipular las células ha abierto un campo muy prometedor para la ciencia y la medicina regenerativa que ha llevado al desarrollo de nuevos productos de origen humano que podrían ser utilizados como terapias avanzadas. Sin embargo, es importante resaltar, que estas terapias con fines terapéuticos se encuentran en su mayoría en fase experimental, y son pocas las que han sido aprobadas para su uso clínico, debido entre otras cosas a la falta de evidencia suficiente acerca de su seguridad y eficacia (2). Pese a ello, en la región de las Américas, se está experimentando un fenómeno de proliferación de centros de índole comercial que prometen a la población acceso a terapias basadas en productos derivados de la manipulación de células, que, en muchos casos, tienden a enfocarse en el turismo médico.

Estos centros promueven tratamientos y terapias que no han sido aprobadas por las agencias regulatorias con la capacidad de evaluar la seguridad, eficacia y calidad de los productos de terapias avanzadas ofrecidos. Muchos de estos centros están siendo creados en lugares con poca o ningún nivel de regulación o fiscalización por parte de las autoridades sanitarias involucradas a la fiscalización de estas prácticas médicas, o de las autoridades regulatorias nacionales de medicamentos y otras tecnologías sanitarias encargadas de regular productos con fines terapéuticos. Debido a la utilización de métodos y productos sin ninguna base científica sólida, estos emprendimientos no aportan ningún valor al sistema de salud. Aún más, los tratamientos con estos productos conllevan a riesgos clínicos para los pacientes que los reciben, además del riesgo reputacional de las autoridades sanitarias que otorgan licencia a estos centros (3).

En 2018, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recibió una serie de consultas y demandas de cooperación técnica al respecto de la emisión de recomendaciones regulatorias de terapias avanzadas con fines terapéuticos y de la autorización de establecimientos que ofrecen dichos tratamientos. En respuesta a ello, la OPS/OMS elaboró una nota conceptual sobre la temática “Estado actual de la regulación de productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos”, cuyas recomendaciones fueron discutidas y adoptadas en la IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (CPARF), celebrada en San Salvador (El Salvador) en octubre de 2018 (4).

A continuación, se presenta el documento que consolida la información complementaria aportada por los integrantes de la Red PARF, de manera de hacer públicas las recomendaciones adoptadas por sus miembros. En el mismo se destacan los avances y riesgos de los productos de terapias avanzadas y los desafíos regulatorios que enfrentan los estados miembros al respecto de su regulación. Con esto se pretende promover el fortalecimiento de los sistemas regulatorios y plantear las recomendaciones sobre el tema adoptadas en la IX CPARF.

PRINCIPALES DESAFÍOS REGULATORIOS

El avance permanente de la investigación científica generalmente la ubica varios pasos por delante de los mecanismos regulatorios, la distancia entre la investigación y la posible aplicación o uso de sus resultados se ha reducido ampliamente, dada la facilidad en el acceso a la información y al conocimiento generado. Sin embargo, esto plantea importantes desafíos para los gobiernos, los servicios de salud y los médicos, que desean disponer de estos nuevos productos con la confianza de que son seguros y eficaces. Así mismo, la necesidad de los pacientes que quieren acceder de manera oportuna a este tipo de terapias que prometen tratar o controlar eventos de salud para los cuales hoy no existe una terapia (1,2,5). Algunos de los principales desafíos que hoy enfrentan las autoridades regulatorias son los siguientes:

- 1)** La necesidad de generar mecanismos adecuados para abordar la regulación de estos productos considerando los avances científicos, los beneficios, y los riesgos de estos nuevos productos. Es necesario considerar que estos tratamientos conllevan riesgos clínicos para los pacientes que los reciben. A pesar de la enorme cantidad de investigación que se lleva a cabo, todavía hay pocos tratamientos seguros y eficaces disponibles para los pacientes. Al igual que con cualquier tecnología innovadora, todos los tratamientos deben considerarse experimentales hasta que hayan superado con éxito las etapas de los ensayos clínicos necesarios para demostrar la seguridad y el beneficio clínico, solo entonces se puede aprobar un tratamiento para uso generalizado (5,6).
- 2)** Los tratamientos con productos de terapias avanzadas son todos procedimientos especializados. Deben realizarse solo en centros especializados autorizados por las autoridades sanitarias nacionales. Existen diferentes visiones reglamentarias en cuanto al desarrollo y la utilización de estas terapias

respecto a la seguridad, las necesidades sanitarias, la idiosincrasia y la tecnología, entre otros aspectos nacionales (5,7). Algunas instituciones publicitan los denominados productos de células madre que no han sido aprobados rigurosamente por los organismos regulatorios nacionales y no se basan en evidencias científicas sólidas.

3) Los gobiernos y sus sistemas regulatorios aún están en desarrollo o no cuentan con reglamentación clara y específica que permita adoptar el uso, manejo, vigilancia y seguimiento de estas terapias. Deben tenerse en cuenta las implicaciones éticas para los donantes, los pacientes y los gobiernos, así como el riesgo reputacional para los gobiernos que otorgan licencias de productos o terapias que carecen de beneficios, eficacia y seguridad demostrados, y para los centros que administran dichos productos (8).

CLASIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS

La OMS ha definido como productos médicos de origen humano a todos los materiales biológicos derivados total o parcialmente del cuerpo humano que se destinan a una aplicación clínica (6). Algunas agencias regulatorias, han especificado esta clasificación considerando, que los productos de terapia avanzada con fines terapéuticos son medicamentos de uso humano, obtenidos a partir de células (terapia celular), genes (terapia génica) o tejidos (ingeniería de tejidos) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico e incluso xenogénico (5,9,10).

Los productos de terapia celular somática contienen células (asexuales) o tejidos que han sido sometidos a manipulación sustancial para modificar sus características biológicas o células o tejidos que no están destinados a ser utilizados para las mismas funciones esenciales que realizaban en el donante. Estos pueden usarse para curar, diagnosticar o prevenir enfermedades. Un ejemplo de la terapia celular somática es el uso de células cancerosas manipuladas, para combatir las células cancerosas restantes del organismo (10).

Los productos de terapia génica contienen genes que producen un efecto terapéutico. Su producción involucra técnicas recombinantes para la introducción de genes «recombinantes» en células mediante el uso de un vector (vehículo usado para transferir material genético a una célula objetivo). Cuando el gen entra en las células del paciente, estas producen una proteína que puede reducir la progresión o curar una enfermedad, por ejemplo: alteraciones genéticas y cáncer (10).

Los productos de ingeniería de tejidos contienen células humanas organizadas en tejidos u órganos que tienen propiedades que permiten regenerar, reconstituir o reemplazar un tejido u órgano humano, en presencia o no de soporte estructural que consiste en material biológico o biocompatible, y han sido sometidos a manipulación sustancial; o realizan en el receptor una función distinta de la realizada en el donante. Un ejemplo de un producto de ingeniería de tejidos es la piel artificial utilizada para tratar

pacientes con quemaduras (10-12).

Por último, existen medicamentos combinados de terapia avanzada, los cuales contienen como parte integrante del mismo, uno o más productos médicos, o uno o más productos médicos implantables activos y su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos (viables o no viables) que pueden ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos médicos mencionados.

AVANCES EN MATERIA DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE TERAPIAS AVANZADAS CON FINES TERAPÉUTICOS

Tal como se resalta en algunas publicaciones y en la editorial de la revista Nature del 2018, las propiedades y funciones de las células se pueden aprovechar para identificar y tratar enfermedades. Sin embargo, como indica la editorial, a pesar de todas las promesas de las terapias celulares, existen hoy muy pocos productos aprobados para uso clínico, siendo una de las razones principales el hecho de que la mayoría de estas terapias celulares han fracasado en dar garantías suficientes de seguridad y eficacia (2); es por ello, que el establecimiento de marcos normativos apropiados, y actividades de fiscalización previo y posterior a la autorización de productos derivados de células y de tejidos con fines terapéuticos constituye un elemento fundamental para prevenir usos no autorizados de este tipo de terapias.

A la fecha, las agencias regulatorias de medicamentos de los países mencionados a continuación: Canadá, Estados Unidos, Corea, Singapur, Japón y la Unión Europea, consideran a estos productos como medicamentos, y acorde a ello han establecido, o están desarrollando un marco específico para su regulación (9).

Dados los desafíos que representa la regulación de este tipo de productos, dichas regulaciones son abordadas con un enfoque basado en el riesgo que representan en salud pública. A continuación, son presentadas consideraciones/recomendaciones generales y específicas que podrían considerarse tanto en el establecimiento de marcos normativos, como durante la aprobación de este tipo de productos o en la etapa de fiscalización (poscomercialización). Estas consideraciones son basadas en una revisión de los avances regulatorios en este ámbito, pudiendo existir otros no incluidos en este documento (9).

a. Aspectos que se deben considerar en un enfoque basado en riesgos para el abordaje de los productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos:

En un enfoque basado en riesgos para el abordaje de los productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos, se deben considerar los siguientes aspectos: 1) prevenir y controlar la manipulación o procesamiento inadecuados que pueden dañar o contaminar los tejidos o células autólogas o heterólogas; 2) garantizar la seguridad clínica de todos los tejidos o células que pueden procesarse, utilizarse para

funciones distintas a las funciones normales, combinarse con componentes que no sean tejidos, o utilizarse con fines metabólicos; y 3) prevenir el uso de tejidos o células contaminados (por ejemplo, virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida) o hepatitis).

b. Riesgos considerables por abordar como parte de la regulación:

Son cuatro los riesgos considerables por abordar como parte de la regulación de los productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos: 1) riesgo de infección por contaminación o reactivación de microorganismos; 2) riesgo de exposición accidental de los profesionales sanitarios y los cuidadores al tratamiento; 3) violación de los derechos de los donantes vivos por falta de información; y 4) administración a los pacientes de productos de terapia avanzada de seguridad o eficacia no comprobados.

Considerando que el grado de manipulación de las células representa el mayor riesgo en términos de salud pública, es importante resaltar la diferencia entre los conceptos de manipulación mínima y manipulación extensa de células:

La **manipulación mínima** consiste en una técnica de procesamiento de las células o tejidos que no alteran de forma significativa sus características biológicas, entre las que se incluyen el estado de diferenciación y activación, el potencial de proliferación y la actividad metabólica (10,11).

Se consideran técnicas de manipulación mínima los actos de cortar, separar, centrifugar, sumergir o preservar en soluciones antibióticos, concentrar, purificar, filtrar, liofilizar, irradiar, congelar, crio preservar o vitrificar, entre otros que atiendan definición presentada. El procesamiento de células madre para fines de trasplante convencional es considerado acto de manipulación mínimo de células.

La **manipulación extensa** consiste en procesamiento de células y tejidos que alteran cualquiera de sus características biológicas, entre las que se incluyen el estado de diferenciación y activación, potencial de proliferación y actividad metabólica. En este contexto, todo tipo de cultivo celular se considera una manipulación extensa (10,11).

De igual manera, se considera de menor impacto respecto al riesgo si el origen de las células - es autólogo (procedentes del propio individuo) versus el origen alogénico (obtenida de un donante).

Para los medicamentos de terapias avanzadas se considera de manera general que existe un alto riesgo cuando: a) el producto ha sido sujeto a manipulación extensa o sustancial; b) el producto está destinado a un uso no homólogo, es decir, utilizado para una función diferente de su función original; o c) el producto se combina o se usa conjuntamente con un fármaco, biológico o dispositivo.

c. Consideraciones generales: establecimiento de la base de la regulación de productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos

De manera general las diferentes recomendaciones respecto a la regulación para este tipo de medicamentos

consideran relevante lo siguiente: a) las células que han sido sometidas a manipulación sustancial en laboratorio o que desempeñan en el receptor función distinta de la desempeñada en el donante representan un riesgo intrínseco elevado a la salud de quienes las utilizan, por lo que las investigaciones clínicas relacionadas, así como su utilización terapéutica, requiere un marco regulatorio que incluya la aprobación previa de las agencias regulatorias; b) el origen de las células —autóloga o alogénica— representa menor impacto en la evaluación de riesgo que el grado de manipulación a que se somete las células. Se debe considerar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos en productos alogénicos; y c) existe una diferencia importante entre el marco regulatorio a aplicar para las células sometidas a la manipulación mínima para uso en la misma función que desempeñaba en el donante (uso convencional) y el marco regulatorio a aplicar para células sometidas a la manipulación mínima, pero que se espera cumplan una función distinta en el receptor a la desempeñada en el donante (12-14).

Algunas autoridades regulatorias eximen a los productos de origen autólogo o alogénico de sumisión a las normas sanitarias aplicadas a los demás productos de terapias avanzadas, siempre que estos sean procesados de acuerdo con los requisitos de calidad y seguridad, bajo responsabilidad médica, en el contexto hospitalario.

Esta regulación, además, requiere que el Ministerio de salud o la autoridad de salud competente debe regular el uso clínico de estas terapias, así como sobre las instituciones que pretenden realizar su aplicación. Por el control de estas terapias puede vincular o requerir coordinación entre diferentes entidades u organizaciones del sistema de salud de los países.

d. Consideraciones generales: aprobación de productos de terapia avanzada con fines terapéuticos

De manera general, para los medicamentos de terapias avanzadas con fines terapéuticos clasificados como de alto riesgo, se requiere del cumplimiento de los mecanismos de autorización convencional, empleados para otros medicamentos por parte de las autoridades regulatorias nacionales previo a la comercialización. Por tanto, para el otorgamiento de un registro sanitario, se consideran de relevancia de los siguientes requisitos (13-15): a) Información sobre la calidad (datos del material de partida y las materias primas utilizadas durante la producción del producto, validaciones y controles de calidad, estabilidad, mantenimiento de trazabilidad, entre otros) b) Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación o de Manufactura (BPF o BPM), Buenas Prácticas de laboratorio (BPL), y Buenas Prácticas Clínicas (BPC), y c) Desarrollo de ensayos clínicos para determinar si un tratamiento propuesto es seguro, efectivo y provee mejorías con respecto los tratamientos existentes.¹

¹ Hay varios ensayos clínicos en curso o completados que involucran células madre pluripotentes. Las principales áreas de progreso se destacan a continuación: Degeneración macular, Condiciones neurológicas, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de la neurona motora, Diabetes, Lesión de la médula espinal (endparalysis.org tiene un buen resumen de los ensayos clínicos y la Federación Europea de Lesión de la Médula Espinal tiene consejos útiles sobre terapias no probadas), Infarto de miocardio (closerlookatstemcells.org también tiene una actualización de las células madre y el corazón), Enfermedades o áreas con ensayos clínicos nuevos, en curso o completados que involucran células madre de tejidos, Terapia de esclerosis múltiple con células madre sanguíneas, Estudios de leucemia, Lesiones de cartilago o tendón.

Vale la pena señalar que hay numerosos otros ensayos clínicos destinados a probar medicamentos específicos para estimular las células madre en el propio cuerpo del paciente derivar células o líneas celulares para ser utilizadas en investigación y ensayos clínicos.

Para los productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos, considerados de bajo riesgo, sometidos a manipulación mínima y que cumplen en el receptor una función distinta a la que realizaban en el donante, se consideran los siguientes requerimientos (12,15,16): a) Autorización de la institución para el procesamiento de estos productos; b) Evidencia del consentimiento informado obtenido al paciente previo la administración de los productos; c) Documentación y los registros adecuados de todos los productos desarrollados incluyendo propósitos de uso, información sobre la donación, adquisición y pruebas realizadas a estos productos; d) Debe existir un sistema de identificación para rastrear los productos desde el donante hasta el destinatario y viceversa (trazabilidad); y e) Cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y Buenas Prácticas Clínicas (BPC).

Los ensayos clínicos deben notificarse a la autoridad regulatoria definida y la aprobación se hará de acuerdo con la evidencia de seguridad y eficacia clínica, y la certificación de los requerimientos descritos.

e. Consideraciones generales: post autorización de productos de terapia avanzada con fines terapéuticos

Después de la autorización el medicamento puede ser utilizado en un gran número de pacientes, durante un largo período de tiempo, e inclusive concomitantemente con otros medicamentos. Ciertos efectos secundarios podrían surgir en tales circunstancias. Además, en el momento de la autorización de un medicamento la evidencia de su seguridad y eficacia se limita a los resultados de los ensayos clínicos, donde los pacientes se seleccionan cuidadosamente y se los sigue muy de cerca en condiciones controladas. Esto significa que, se ha probado en un número relativamente pequeño de pacientes seleccionados durante un tiempo limitado.

Por lo tanto, para todos los medicamentos autorizados es esencial que la seguridad de estos se supervise a lo largo de su uso en la práctica médica. En tal sentido, debe considerarse desde la autoridad regulatoria el desarrollo de un sistema de farmacovigilancia para estos medicamentos que debe incluir la participación de cada titular de una autorización de estos productos. Para lo cual, la entidad titular de la autorización del producto debe disponer de un sistema para recopilar, tratar y evaluar la información sobre sospecha de reacciones adversas y comunicar estas a la autoridad regulatoria. Esto permitirá la detección temprana de riesgos y la mitigación efectiva de sus consecuencias para los pacientes y aportará en el diseño de estudios apropiados posteriores a la autorización para hacer un seguimiento de la seguridad y eficacia de estos medicamentos (12,13,16).

Finalmente, es importante destacar la necesidad de generar regulación sobre este tipo de terapias, considerando que el avance permanente de la investigación científica generalmente la ubica varios pasos delante de los mecanismos regulatorios, situación que es a nivel mundial, por tanto, una comunicación y coordinación permanente entre ciencia y entidades regulatorias es necesaria a fin de lograr una armonización de las normativas, directrices, reglamentos y mecanismos para la adopción simultánea en diferentes países. La información y difusión del conocimiento respecto a los usos aprobados, los riesgos posibles, y las posibilidades de generar tratamientos transformadores y potencialmente curativos de las terapias avanzadas facilitara el control de estas terapias.

RECOMENDACIONES A LAS AUTORIDADES REGULATORIAS

La IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (CPARF) recomienda a las autoridades regulatorias;

1. Fortalecer los sistemas regulatorios de medicamentos, tecnologías sanitarias y de productos de origen humano mediante:

a. la revisión de los marcos regulatorios nacionales por parte de las ARN, y el reconocimiento de la existencia de este tipo de productos;

b. la adopción de regulaciones específicas para la introducción de terapias avanzadas, considerando los principios rectores de donación y trasplante y los Principios sobre la donación y el manejo de sangre, componentes sanguíneos y otros productos médicos de origen humano ambos de la OMS y las orientaciones internacionales;

c. la utilización de las normas internacionales para la aprobación de estas terapias, el registro de estos productos y la licencia de los establecimientos donde son manipuladas o administradas (incluyendo, pero no sólo: ensayos clínicos para efectividad, seguridad y eficacia, fiscalización de buenas prácticas de manufactura, biofarmacovigilancia etc.);

d. la autorización (incluido el licenciamiento cuando sea conveniente), la supervisión y la vigilancia de los centros o instalaciones en aquellos casos en que se demuestre que se utilizan técnicas de terapia celular aprobadas, a fin de evitar actividades fraudulentas.

2. Mejorar los mecanismos de información de las autoridades regulatorias a fin de:

a. informar a la comunidad respecto a los usos, riesgos y beneficios de estas terapias acorde con la evidencia científica actual a fin de evitar la publicidad engañosa;

b. instar a los médicos y pacientes a No utilizar con fines terapéuticos dado el posible riesgo a que estarían expuestos de terapia de células madre no aprobadas;

c. Ampliar la red de comunicación entre agencias regulatorias, investigadores, centros y demás interesados a fin de mantener una comunicación y coordinación permanente a fin de lograr una armonización de las normativas, directrices, reglamentos y mecanismo de implementación de esto y mejorar la generación de datos sobre la regulación, el uso de estos productos y el intercambio de información de seguridad.

REFERENCIAS

1. Mahla RS. Stem cells application in regenerative medicine and disease therapeutics. Int J Cell Biol. [Internet]. 2016 [consultado el 17 de julio del 2019]. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969512/>
2. Towards advanced cell therapies (Editorial). Nature Biomedical Engineering (2): 339-340 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0256-4>
3. FDA Statement. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. on the FDA's new policy steps and enforcement efforts to ensure proper oversight of stem cell therapies and regenerative medicine. [Internet] 2017. Consultado el 17 de junio del 2019. Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-fdas-new-policy-steps-and-enforcement-efforts-ensure>
4. Organización Panamericana de la Salud. Departamento de Sistemas y Servicios de Salud. Desafíos de la regulación de productos de terapia celular: situación Regional y recomendaciones. [presentación en la IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (CPARF)]. San Salvador, El Salvador: OPS; 2018. Disponible en. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=ix-cpandrh&alias=46996-desafios-de-la-regulacion-de-productos-de-terapia-celular-situacion-regional-y-recomendaciones-mauricio-beltran-duran-asesor-regional-servicios-de-sangre-y-trasplantes-unidad-de-medicamentos-y-tecnologias-sanitarias-sistemas-y-servicios-de-salud-mt&Itemid=270&lang=es
5. International Pharmaceutical Regulators Forum, Cell Therapy Working Group. Cell therapy [Internet]: IPRF; 2019 [accessed 12 September 2019]. Available from: <http://www.iprp.global/working-group/cell-therapy>
6. Organización Mundial de la Salud. Principios sobre la donación y la gestión de sangre, componentes sanguíneos y otros productos médicos de origen humano [Internet]. 70.ª Asamblea Mundial de la Salud; 2017; Ginebra. Ginebra: OMS; 2017 (punto 13.2 del orden del día. Documento A70/19) [consultado el 16 de julio del 2019]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_19-sp.pdf
7. Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante. Declaración de Quito sobre terapias celulares sin evidencia demostrada. Trasplante Iberoamérica 2017;11(1):13–23. Available from: https://issuu.com/on-t/docs/newsletterrcidt2012_pdf

- 8.** Ochoa Milyusy, Merck Belen, Villar Vicente, García Damian, Ciangherotti Carlos. Estado de la cuestión, aspectos conceptuales y de regulación sobre el uso de la terapia celular en la Unión Europea y en los Estados miembros de la Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante 2017, Newsletter Trasplante. XI. Disponible en: http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER%20IBEROAMERICA-2017_baja.pdf
- 9.** Srinivasan N. Kellathur, Huei-Xin Lou, Cell and tissue therapy regulation: Worldwide status and harmonization, *Biologicals*, 2012;40(3):222-224. [consultado el 18 de julio del 2019], disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1045105612000243>
- 10.** European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT). 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-classification-advanced-therapy-medicinal-products_en-0.pdf
- 11.** 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. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf
- 12.** Parca RM et al. Marco regulatório produtos terapias avançadas Vigil. sanit. debate 2018;6(1):15-22. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/4048533/5234972/Revista+Visa+em+debate++Marco+regulat%C3%B3rio+para+Produtos+de+Terapia+Avan%C3%A7ada+no+Brasil+2018/5299e703-c191-4a5c-88cd-33c323f1d9a3>
- 13.** Ministerio de Salud de Singapur, Health Sciences Authority. Guidance on therapeutic product registration in Singapore [Internet]: HSA ; 2019 [assessed 12 September 2019]. Available from: https://www.hsa.gov.sg/content/hsa/en/Health_Products_Regulation/Western_Medicines/Overview/Guidelines_on_Drug_Registration.html
- 14.** Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Regulatory Information Task Force. Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan: Information on Japanese Regulatory Affairs. Japan: JPMA; 2019. Available from: <http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2019.pdf>
- 15.** United States Food and Drug Administration. Minimal Manipulation and Homologous Use Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Silver Spring, MD; Food and Drug Administration; 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/cellularandgenetherapy/ucm585403.pdf>
- 16.** España, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. In: Boletín Oficial del Estado 2014; 144: 45068-45078. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. Available from: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-6277

OPS

Red PARF Red Panamericana para la Armonización
de la Reglamentación Farmacéutica



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
ORDEN REGIONAL PARA LAS Américas