



# OPS

## **Estado actual de la regulación sobre los medicamentos de terapias avanzadas**

---

Nota conceptual y recomendaciones



10/9/2018

HSS/MT

OPS

## Introducción

Los productos para terapias celulares avanzadas han cobrado mayor notoriedad en los últimos años. Como señala 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 (1). Pese a ello, la región está experimentando un fenómeno de proliferación de centros de índole comercial que prometen a la población acceso a terapias de salud en base a productos de manipulación de células.

Recientemente, la OPS ha recibido una serie de consultas y demandas de cooperación técnica debido a la expansión de estos establecimientos y de la utilización de los productos 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 reguladoras con la capacidad de evaluar la seguridad, eficacia y calidad de las terapias. Muchos de estos centros están siendo creados en lugares con poca o ninguna supervisión por parte de las autoridades sanitarias y de las autoridades regulatorias nacionales de medicamentos y otras tecnologías sanitarias. 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 riesgos clínicos para los pacientes que los reciben y, además, riesgo reputacional para las autoridades sanitarias que otorgan licencia a estos centros (2,3).

## Avances actuales en materia de regulación de productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos

El campo de los productos de terapias avanzadas se encuentra en una etapa temprana de desarrollo, Estados Unidos y la Unión Europea han demostrado liderazgo en la investigación y el desarrollo en estos campos. Por lo tanto, para los fines de este documento y propuestas, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (USFDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) se consideran referencia como entidades reguladoras en estas terapias.

Los medicamentos de terapias avanzadas incluyen: la terapia celular, terapia génica e ingeniería de tejidos. Los medicamentos para la terapia celular somática contienen células (asexuales) o tejidos manipulados para modificar sus características biológicas. Se pueden usar 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. Los medicamentos de terapia génica contienen genes que producen un efecto terapéutico. En el caso de los medicamentos para la terapia génica, se introducen genes «recombinantes» en las células utilizando frecuentemente un virus como vector (vehículo usado para transferir material genético a una célula objetivo). Un gen recombinante es un segmento de ADN que se produce en el laboratorio combinando ADN de distintos orígenes. Cuando el gen entra en las células del paciente, estas producen una proteína que puede reducir la progresión o curar una serie de enfermedades, como alteraciones genéticas, cáncer o enfermedades de larga duración.

Los medicamentos de ingeniería de tejidos contienen células o tejidos manipulados genéticamente para poder usarlos con el fin de reparar, regenerar o reemplazar tejido. Un ejemplo de medicamento de ingeniería de tejidos es la piel artificial usada para tratar a los pacientes con quemaduras. Los medicamentos combinados de terapia avanzada contienen uno o varios productos sanitarios como parte fundamental del tratamiento (4).

Estas terapias se basan en metodologías novedosas que, en la mayoría de los casos se encuentran en una fase experimental y son pocas las que se consideran terapias aprobadas por las autoridades reguladoras más estrictas. Estas terapias avanzadas son consideradas promisorias para el tratamiento de diversas patologías y condiciones, tales como: el cáncer, la enfermedad intestinal inflamatoria, las lesiones articulares inflamatorias, entre otras.

A la fecha, el tratamiento mejor establecido y más ampliamente utilizado es el trasplante de células madre sanguíneas, empleado para tratar enfermedades y afecciones de la sangre y del sistema inmunitario, o para restaurar el sistema sanguíneo después de tratamientos para cánceres específicos.

Durante más de 30 años, la médula ósea se ha utilizado para tratar pacientes con cáncer con afecciones como leucemia y linfoma; esta es la única forma de terapia de células madre que se practica ampliamente (5).

Además, desde la década de 1980, las células madre de la piel se han utilizado para desarrollar injertos de piel para pacientes con quemaduras graves en áreas muy grandes del cuerpo. **Actualmente, estas son las únicas terapias con células madre que se han establecido completamente como tratamientos seguros y efectivos.**

Algunas otras aplicaciones de células madre, para una variedad de condiciones, se están investigando en ensayos clínicos. Todavía es demasiado pronto para saber si alguna de estas aplicaciones funcionará. **Necesitamos la evidencia reunida a través de un proceso de ensayo clínico para determinar si un tratamiento propuesto es seguro, efectivo y provee mejorías con respecto los tratamientos existentes.**<sup>1</sup>

#### **a. Aspectos generales considerados como la base de la regulación de productos de terapias avanzadas**

Las principales agencias reguladoras como USFDA y EMA realizan sus controles tanto en productos basados en células como en productos basados en tejidos, basándose en tres áreas generales:

##### **1. Prevención del uso de tejidos o células contaminados (por ejemplo, VIH-SIDA o hepatitis).**

---

<sup>1</sup> 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 cartílago 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.

2. Prevención de manipulación o procesamiento inadecuados que pueden dañar o contaminar los tejidos o células autólogas o heterólogas, y
3. 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.

**Otros aspectos que pueden abordarse como parte de su regulación (más específicos):**

- Riesgos considerables:
  - Riesgo de infección por contaminación o reactivación de microorganismos.
  - Riesgo de exposición accidental de los profesionales sanitarios y los cuidadores al tratamiento.
  - Violación de los derechos de los donantes vivos por falta de información.
  - Administración de productos de seguridad y/o eficacia no comprobados con células (madre) a los pacientes.

**b. Consideraciones generales para la aprobación de productos de terapia avanzada - EMA**

A manera de ejemplo, en esta sección se presentan los pasos generales considerados por la EMA como parte de la aprobación de estas terapias y de su seguimiento:

- **Investigación y desarrollo**

Los desarrolladores de medicamentos de terapia avanzada o productos médicos de terapia avanzada deben conocer la legislación que rige las diferentes etapas del proceso de desarrollo de medicamentos, incluidas las buenas prácticas de fabricación (GMP), buenas prácticas clínicas (GCP) y buenas prácticas de laboratorio (BPL). La EMA ofrece una gama de servicios de asesoramiento e incentivos para apoyar el desarrollo de los medicamentos de terapia avanzada.

La EMA ha desarrollado directrices científicas para ayudar a las compañías farmacéuticas y las personas jurídicas a preparar solicitudes de autorización de comercialización para medicamentos humanos. Esta información se encuentra públicamente disponible en el sitio Web de la EMA.

- **Autorización de comercialización**

Las empresas pueden consultar a la EMA para determinar si un medicamento que están desarrollando es un medicamento de terapia avanzada. El procedimiento les permite recibir la confirmación de que un medicamento, que se basa en genes, células o tejidos, cumple con los criterios científicos para definir un medicamento de terapia avanzada.

La EMA proporciona documentos de procedimientos y orientación para ayudar a las empresas que soliciten una autorización de comercialización de medicamentos de terapia avanzada.

- **Post autorización**

Toda la legislación y las directrices relevantes sobre farmacovigilancia en la Unión Europea (UE) son aplicables a los medicamentos de terapia avanzada.

Esta revisión toma en consideración la experiencia adquirida con la autorización de estos medicamentos y con el asesoramiento científico y la asistencia de protocolo. Incluye aspectos, tales como:

- detección temprana de riesgos durante el desarrollo y proporciona un marco para la mitigación efectiva de sus consecuencias para los pacientes;
- el diseño de estudios apropiados posteriores a la autorización para hacer un seguimiento de la seguridad y eficacia de estos medicamentos (6).

#### Desafíos

1. **Estos tratamientos conllevan riesgos clínicos para los pacientes que los reciben y, además, riesgo reputacional para las autoridades sanitarias que otorgan licencia a los centros que las promocionan.** 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. El uso de estas terapias conlleva riesgos clínicos para los pacientes que los reciben, problemas éticos para los donantes, pacientes y gobiernos y, además, riesgo reputacional para los gobiernos que otorgan licencia a productos o terapias que no demuestran beneficio, eficacia y seguridad y a los centros que las aplican.
2. **Algunas instituciones publicitan los denominados productos de células madre que no han sido aprobados rigurosamente por los organismos reguladores nacionales y no se basan en evidencias científicas sólidas.** Los tratamientos con células madre 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 la terapia con células madre respecto a la seguridad, las necesidades sanitarias, la idiosincrasia, la tecnología, entre otros aspectos nacionales (7,8). El desarrollo de estas terapias contribuirá a ofrecer oportunidades para algunas enfermedades que hasta el momento carecen de tratamiento o que el existente es poco eficaz, lo que conduce a un elevado interés para la investigación científica y al establecimiento de normas y políticas, de carácter bioético y de calidad, que garanticen el desarrollo y el uso apropiado de este tipo de intervención. 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.

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.



## 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 regulador que prevé hacerse cargo de la regulación y fiscalización de productos de terapia avanzada.

---



## Recomendaciones a las autoridades regulatorias:

1. Fortalecer los sistemas reguladores de medicamentos, tecnologías sanitarias y de productos de origen humano.
  - Adoptando 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.
  - Utilizando los estándares internacionales para la aprobación de estas terapias 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, etc.)
  - Autorizando (incluyendo el licenciamiento cuando sea conveniente), supervisando y vigilando 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:
  - 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.
  - 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.
  - Ampliar la red de comunicación entre agencias, 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 estos.



## Bibliografía:

1. Towards advanced cell therapies. Nature Biomedical. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0256-4>
2. 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 <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm573443.htm>
3. **Principios sobre la donación y la gestión de sangre, componentes sanguíneos y otros productos médicos de origen humano.** OMS. 70.ª Asamblea mundial de la Salud. 2017
4. **Comités de la EMA: Comité de Terapias Avanzadas (CAT)** <https://www.eupati.eu/es/registro/comites-de-la-ema-comite-de-terapias-avanzadas-cat/>
5. Mahla RS (2016). "Aplicación de células madre en medicina regenerativa y terapéutica". Revista Internacional de Biología Celular. 2016 (7): 19. doi: 10.1155 / 2016/6940283. PMC 4969512. PMID 27516776.
6. **Advanced therapy medicinal products** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_00\\_0294.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_00_0294.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0)
7. **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.** Ochoa Milyusy1, Merck Belen2, Villar Vicente3, García Damian1, Ciangherotti Carlos5. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela [http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER%20IBEROAMERICA-2017\\_baja.pdf](http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER%20IBEROAMERICA-2017_baja.pdf)
8. **Declaración de Quito sobre Terapias Celulares sin evidencia demostrada.** Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante (en adelante "RCIDT"), 2012.