



**UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
FACULTAD DE FARMACIA**

**PROPUESTA DE REGLAMENTO CHILENO
PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS DE
TERAPIA CELULAR**

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico
Angélica Castro Miranda

Directora: Caroline Weinstein Oppenheimer

Co-Directores:

Helen Rosenbluth López

Fernando Rojas Zúñiga

2013

AGRADECIMIENTOS

Al final de este ciclo, los agradecimientos son muchos, el logro es una seguidilla de causalidades que convergen en el término de este ciclo, y en una gran satisfacción personal.

Gracias a mi mamá y hermanos, por su apoyo incondicional.

Gracias a Tomás por ser el motor de superación, gracias por la paciencia también.

Gracias a Giorgio por el amor

Gracias a Pedro y Claudia por la amistad

Gracias a mi directora por la oportunidad

Gracias a todos quienes en algún momento contribuyeron a que esto se hiciera realidad.

RESUMEN

El progresivo avance científico y biotecnológico de los últimos tiempos, en cuanto a terapias médicas nace ante la necesidad de resolver problemáticas de salud específicas y que hasta el momento no tienen esperanza de una cura definitiva. El desarrollo de terapias avanzadas, dirigidas a un paciente, seguras y que le brinden una expectativa de tratamiento eficaz, ha llevado a un avance progresivo en terapias de tipo génica, celular y de tejidos, de gran importancia en los últimos años, principalmente durante la última década.

Tanto Estados Unidos, pionero en el desarrollo de este tipo de terapias, como la Unión Europea se vieron en la necesidad de generar un marco legal que regule desde la donación, obtención, procesamiento, distribución y utilización de medicamentos biológicos de terapia celular. Por tal razón es importante un conocimiento acabado de la normativa internacional sobre terapias celulares para enfrentar el desafío de desarrollar una propuesta legislativa nacional acorde a las necesidades chilenas, asegurando la seguridad, calidad y efectividad de la terapia.

Dado lo expuesto anteriormente, este internado tuvo como objetivo crear una propuesta de reglamento para el registro de productos de terapia celular en Chile. Para conformar dicha propuesta se realizó un análisis crítico de la normativa disponible internacionalmente referente a terapias biológicas avanzadas, como lo es la terapia celular y se recolectó información cualitativa para conocer la opinión de los actores relevantes del medio nacional mediante el desarrollo de un *Focus Group*, con el objetivo

fundamental de establecer definiciones legales precisas que sienten las bases de un régimen regulador apropiado para efectos de registro en el territorio chileno.

ABSTRACT

The progressive scientific and biotechnological advances in the last years related to medical therapies, arises from the need to solve specific health issues that so far have no hope for a definitive cure. The development of advanced therapies, addressed to a unique patient that are safe and provide an expectative of effective treatment has led to a progressive advance in gene, cellular and tissue therapy which have become of great importance in recent years, specifically during the last decade. Both the United States, a pioneer in the development of these therapies, as the European Union, saw the need to create legal frameworks that would allow to regulate from the donation, obtainment, processing, distribution and utilization of these cell therapies.

Due to the later, it is important to have a thorough knowledge of the international standards for cellular therapies, to face the challenge of developing a national legislative proposal that fits Chile's needs, ensuring the safety, quality and effectiveness of these therapies. Given the above, this internship was aimed to create a regulatory proposal for the registration of cellular therapy products. For this, a critical analysis of the available international standards in advanced biological therapies, like cell therapy was performed and qualitative information was collected to know the opinion of relevant actors of the national environment through the conduction of a focus group, whose main objective was to establish a precise legal definition that creates a foundation for a properly regulated registration in the Chilean national territory.

INDICE

1. INTRODUCCION.....	1
1.1 Consideraciones Normativas Internacionales	4
1.2 Fundamentos de investigación cualitativa para el establecimiento de propuesta reglamentaria	11
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 Generales.....	12
2.2 Específicos.....	12
3. MATERIALES Y METODOS.....	13
3.1 Revisión Material Bibliográfico	13
3.2 Analisis Cualitativo Focus Group.....	13
4. RESULTADOS.....	16
4.1 Focus Group.....	16
4.1.1 Categorización	16
4.1.2 Análisis de la información obtenida.....	22
4.2 Propuesta Normativa.....	31
4.2.1 Definiciones	31
4.2.2 Producto Celular	32
4.2.3 Ámbito de Aplicación	33
4.2.4 Consideraciones en la fabricación de productos de terapia celular ..	34
7. Discusión	52
8. Conclusiones	56
9. Bibliografía	57
10. Anexos	60
10.1 Anexo N°1: Tablas y figuras	60
10.2 Anexo N°2: Invitación Grupo Focal	64
10.3 Anexo N°3: Consentimiento Informado	65

10.4 Anexo N°4: Glosario.....	68
10.5 Anexo N°5: Árbol de decisión en Terapia Celular	70

1. INTRODUCCION

Los nuevos y grandes progresos científicos en el ámbito celular y molecular, han hecho posible desarrollar nuevas terapias, llamadas terapias avanzadas que incluyen la terapia celular, terapia génica y terapia con productos derivados de la ingeniería tisular, los que han conducido al desarrollo de medicamentos altamente innovadores y complejos ⁽¹⁾. Dichas terapias pretenden dar tratamiento y solución a enfermedades y disfunciones que hasta hace poco tiempo sólo tenían tratamiento sintomático o paliativo ⁽²⁾.

Hoy en día estas terapias constituyen una oportunidad para dar una solución definitiva al tratamiento de enfermedades del tipo degenerativas, autoinmunes, cáncer, corrección de trastornos genéticos e incluso brindan una excelente alternativa cuando es necesario producir, reparar, o reemplazar tejidos vivos, como es el caso de los pacientes quemados ⁽³⁾.

La actual proyección que tienen estas terapias hace imperante la necesidad de regular sobre ellas e implementar nuevos marcos regulatorios que permitan asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los productos en desarrollo, dando así respuesta a las problemáticas de salud de la población.

El centro de atención de este internado fue específicamente la normativa referente a terapia celular somática la que en los últimos años ha experimentado un auge considerable, de la mano de nuevos conocimientos teóricos y técnicos de la biología celular, que están permitiendo el desarrollo de posibles alternativas para el tratamiento de múltiples enfermedades ⁽⁴⁾.

Es de vital importancia impulsar el desarrollo y aplicación de estas terapias, por la gran oportunidad que estas ofrecen en el tratamiento específico dirigido a un paciente en especial, lo cual ofrece una esperanza de cura concreta para el paciente.

La gran complejidad en el desarrollo, procesamiento y utilización de estas terapias conlleva necesariamente a regular su registro y posterior uso, lo cual abarca aspectos asociados a su obtención, fabricación y aplicación al paciente. Aspectos como el seguimiento a largo plazo de los pacientes, aseguramiento de la calidad en todos los procesos involucrados, incluyendo un riguroso

manejo de los riesgos asociados a la utilización de productos de la terapia celular, así como la eficacia del producto en un determinado paciente, es que se pretende generar una propuesta normativa como la que se presenta en este trabajo de internado. Normativas como la enunciada ya existen en Estados Unidos y la Unión Europea desde los años 1993 y 2003 respectivamente ⁽⁵⁻⁶⁾. Los países de Latinoamérica no cuentan con normativa específica para este tipo de terapia.

Toda regulación en materia de producción, distribución o utilización de los medicamentos debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública ⁽⁷⁾. Es preciso para cumplir dicha finalidad el generar definiciones jurídicas claras que permitan la correcta clasificación de las terapias y la normativa correspondiente a ellas.

El objetivo de establecer un procedimiento legislativo es dar acceso a las nuevas terapias, autorizando nuevos productos y aumentar la investigación y el desarrollo de las mismas, proporcionando garantías legales a la vez que se mantenga la suficiente flexibilidad técnica para permitir el desarrollo de la ciencia y la tecnología en esta área ⁽⁸⁾. Dado que la terapia celular y tisular es un área en el que tiene lugar un intenso intercambio a escala mundial, es deseable contar con normas válidas a escala internacional ⁽⁹⁾. Una base regulatoria clara es necesaria para la autorización de estos productos, haciendo primordial la clasificación de estos que detalle los datos necesarios que se deberá aportar en la solicitud de registro.

En Chile la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos está regulada al amparo del Código Sanitario, y actualmente según Decreto de Ley N° 3, promulgado en enero del 2010 (DL10, 2010) por el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos, en donde queda explícitamente detalladas las funciones del Instituto de Salud Pública de Chile, en cuanto le corresponde ejercer las acciones de autorización y registro de productos farmacéuticos, a través del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile (ANAMED), que se creó bajo Resolución Exenta N° 334/2011 del Instituto de Salud Pública. ANAMED tiene entre sus funciones garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los

productos farmacéuticos que se fabrican localmente o se importan para ser comercializados en el país ⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, en Chile el marco jurídico relativo a las nuevas terapias no está definido aún, y por tanto sigue siendo de gran importancia el poder hacerlo y así poder acoger las solicitudes de registro que llegan al Instituto de Salud Pública, con énfasis en la calidad, seguridad y eficacia de estos productos, y dando acceso a estas terapias a pacientes que así lo requieran.

Internacionalmente los principales organismos encargados del proceso de evaluación y autorización de drogas y dispositivos médicos para utilizarlos en humanos son; en la Unión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y en los Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA). Esta última es la más antigua y con un gran desarrollo de la legislación de la terapia celular. Ambas agencias velan por que se cumplan todos los requisitos de calidad, seguridad y eficacia que debe ser demostrada científicamente, minimizando los riesgos y maximizando los beneficios de la innovación terapéutica, para asegurar que el registro del producto y su posterior comercialización y uso cuenten con seguridad para paciente.

La importancia de que exista una normativa legal, radica en la creciente necesidad de utilización de terapias disponibles, pero que no pueden conseguir registro, debido a la ausencia de un reglamento acorde que prevea los sistemas de control de los procesos que se suceden desde la obtención de las células y tejidos hasta su implantación, y las condiciones que deben reunir los centros y unidades de obtención y aplicación y los establecimientos de tejidos ⁽¹¹⁾. Lo anterior con el objetivo de asegurar la calidad y la seguridad de las células y tejidos utilizados evitando la transmisión de enfermedades y facilitando su utilización terapéutica ⁽¹²⁾. La base de toda regulación corresponde a las definiciones que estarán afectas al ámbito de la aplicación de la norma, por lo cual se hace un análisis comparativo de las principales definiciones a considerar en la terapia celular, por parte de las dos principales agencias reguladoras internacionales y la Farmacopea de los Estados Unidos, organismo no gubernamental que establece estándares de calidad, pureza, identidad y potencia de productos farmacéuticos, cosméticos y alimentos.

1.1 Consideraciones Normativas Internacionales

Existen dos tipos de células madre según su origen: Célula Madre Embrionaria y Células Madre Adultas o Somáticas, siendo estas últimas las que son mayormente utilizadas en terapia celular. Cabe destacar, que en Chile y desde el año 2006, según la ley 20.120, artículo 6° *se prohíbe experimentar o utilizar embriones solo con fines de investigación o tratamiento terapéutico, que luego implique su destrucción* ⁽¹³⁾, por tanto queda fuera de toda normativa a ser aplicada en territorio chileno, la investigación y posible uso de células madre provenientes de embriones humanos.

La Convención de la Farmacopea de Estados Unidos (USP), define terapia celular como *“Productos médicos que contienen células humanas o animales que se administrarán en humanos para reparar, reemplazar, regenerar o aumentar una célula, tejido u órganos enfermos, lesionados o disfuncionales de un receptor”* ⁽¹⁴⁾.

Por otra parte la Food and Drug Administration (FDA), define a la terapia celular somática como la *“Administración en humanos de células somáticas vivas, autólogas, alogénicas o xenogénicas que han sido manipuladas o procesadas cambiando sus características biológicas”* ⁽¹⁵⁾, por su parte la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) define la terapia celular somática al medicamento biológico que muestra las siguientes características:

- a) Contiene células o tejidos, o está constituido por éstos, 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.
- b) Presenta propiedades para ser usado en seres humanos o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad, inmunológica o metabólica de sus células y tejidos ⁽¹⁶⁾.

La preparación de productos de terapia celular a menudo requiere procedimientos complejos y algún grado de manipulación a la célula para que esta ejerza la acción farmacológica, inmunológica o metabólica para la que ha

sido desarrollada. En ambas regulaciones analizadas queda de manifiesto la importancia de determinar el grado de manipulación que la célula ha tenido para fines de incorporarla dentro del ámbito de aplicación de la normativa.

Según lo anterior la FDA de acuerdo a la sección 351 de la Ley de Servicio de la Salud Pública define a la célula en términos de su manipulación en dos grupos, aquellas mínimamente manipuladas y más que mínimamente manipuladas, mientras que la EMA segrega a las células en manipuladas y no manipuladas, enumerando en el anexo I del Reglamento N°1394/2007 del Parlamento Europeo aquellos procedimientos considerados como manipulación no sustancial y por tanto excluyendo a la células sometidas a dichos procedimientos de la regulación vigente. Ambas legislaciones, norteamericana y europea, consideran como terapia celular somática a aquellas células que han sido sometidas a procedimientos de manipulación sustancial alterando sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas.

Cabe destacar que en ambas regulaciones, la manipulación no sólo se refiere a los procedimientos empleados para cambiar sus características biológicas, sino que también al uso que las células tendrán en el receptor.

Para la agencia europea de medicamentos las células o tejidos se consideraran “manipulados por ingeniería” si cumplen al menos una de las condiciones siguientes:

- a) 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 manipulaciones enumeradas a continuación **no** se consideran sustanciales:
 - o Corte
 - o Trituración
 - o Moldeo
 - o Centrifugación
 - o Inhibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas
 - o Esterilización

- Irradiación
- Separación, concentración o purificación celular
- Filtrado
- Liofilización
- Congelación
- Criopreservación
- Vitrificación

Por su parte la FDA además de definir a las células como mínimamente manipuladas cuando estas no hayan sido activadas, encapsuladas, expandidas *ex vivo*, o genéticamente modificadas, también las considera en la misma categoría cuando son utilizadas para uso homólogo, no tienen efecto sistémico, no están combinadas con otro dispositivo o si su función principal no depende de la actividad metabólica de la célula viva ⁽¹⁷⁾. Ver Tabla n° 4 del Anexo 1.

El Decreto Supremo número 3 por el cual se aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, no hace referencia a productos de terapias avanzadas como la terapia celular, pero si hace mención y define los productos biológicos, dentro de los cuales se propone considerar a la terapia celular, y por tanto esta deberá cumplir con las disposiciones generales que en dicho reglamento se disponen, y entre las cuales destacan los siguientes artículos:

Artículo 7: define como producto farmacéutico o medicamento cualquier sustancia natural o sintética, o mezcla de ellas, que se destine al ser humano con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención o diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas, para modificar sistemas fisiológicos o el estado mental en beneficio de la persona a quien le es administrada. Cabe destacar que son considerados productos farmacéuticos las materias primas activas, los preparados farmacéuticos, las especialidades farmacéuticas y los medicamentos herbarios tradicionales. Correspondiéndole al Instituto determinar al régimen que corresponde un producto, es decir su clasificación.

Artículo 9: clasifica a las especialidades farmacéuticas según su naturaleza, y según dicha clasificación reconoce a los productos biológicos, dentro de los

cuales quedará definida la terapia celular, ya que el artículo dice claramente que se considerarán especialidades farmacéuticas aquellos productos biológicos de origen animal.

Artículo 1: incluye las normas técnicas, administrativas y demás condiciones o requisitos que deben cumplir el registro, importación, internación y exportación, producción, almacenamiento y tenencia, distribución a título gratuito u oneroso, publicidad e información de los productos farmacéuticos, así como su utilización con fines de investigación.

Artículo 5: define a la actividad biológica como la respuesta medible de la actividad o potencia, *in vivo* o *in vitro*, que caracteriza a una determinada cantidad de producto farmacéutico, con respecto a un patrón de referencia. Debiendo las terapias celulares también cumplir esto último. Dentro del mismo artículo se definen las buenas prácticas de laboratorio y buenas prácticas de manufactura, las que tienen como finalidad generar un sistema de control de calidad para garantizar así la calidad uniforme y satisfactoria de los productos farmacéuticos, determinada por su eficacia, seguridad y estabilidad conforme a las características de identidad, potencia, pureza.

Este último punto destaca por su importancia, ya que el fin superior de la normativa es en cualquier proceso productivo, y en especial en productos de terapia celular, establecer y complementar normas elevadas de calidad y seguridad del producto.

En el mismo decreto 3 se define como especialidad farmacéutica a todo producto farmacéutico registrado que se presenta en un envase uniforme y característico, condicionado para su uso y designado con nombre genérico u otra denominación, incluido los dispositivos adecuados para su administración. Como los productos de terapia celular corresponden a la designación de especialidad farmacéutica y por tanto están normados bajo este decreto supremo, deberá cumplir con los antecedentes exigidos para hacer efectivo el registro sanitario.

La terapia celular, por ser una terapia biológica de gran especificidad requiere que todos los procesos involucrados en su desarrollo e investigación estén afectos a un procedimiento operativo estándar, diseñado, autorizado, revisado

y actualizado por los profesionales técnicos competentes y responsables del establecimiento en que se realiza la producción de la terapia.

Esto involucra la instauración de un sistema que permita determinar la trazabilidad de las células, lo que permitirá asimismo verificar el respeto de las normas de calidad y seguridad. Este concepto de trazabilidad es reconocido en el decreto 3 como la capacidad de identificar el origen y el desplazamiento de una unidad específica de un producto en cualquiera de sus etapas de fabricación o cadena de distribución, hasta llegar a su uso. Este proceso deberá reforzarse mediante procedimientos precisos de identificación, del donante, el receptor, y el laboratorio involucrado en su desarrollo. Para ello es imprescindible la mantención de registros y un sistema apropiado de etiquetamiento.

El registro sanitario de una especialidad farmacéutica consiste en un proceso de evaluación y estudio sistemático de sus propiedades farmacéuticas, farmacológicas, toxicológicas y clínicas, destinado a verificar su calidad, seguridad y eficacia, que se traduce en una inscripción en un rol especial con numeración correlativa que mantiene el Instituto, que habilita y autoriza su distribución y uso en el país.

El proceso productivo de la terapia celular requiere utilizar materias primas, que no están destinadas a estar presentes en el producto final, pero que requieren de una calificación, ya que la calidad de estos materiales puede influir en la seguridad, potencia y pureza del producto, y por tanto deben ser elaboradas bajo Buenas Prácticas de Manufactura, tal como lo señala la USP, el control de calidad dirigido sólo a la célula no siempre es posible lo cual hace completamente necesario tener un programa de calificación de materias primas⁽¹⁴⁾.

Las solicitudes de registro sanitario en territorio chileno deberán ser presentadas al Instituto de Salud Pública, cumpliendo con los requisitos generales y especiales que se determinan en el DS 3, y que se encuentra de forma detallada en el párrafo segundo de dicho reglamento.

Corresponderá al Instituto, para los efectos de establecer la identidad, potencia, pureza, estabilidad y otros requisitos de calidad física, química, microbiológica

y biofarmacéutica de los principios activos, en este caso la célula, y de los materiales auxiliares utilizados en su elaboración, ceñirse a las normas pertinentes contenidas en las farmacopeas y suplementos mencionados en el artículo 33° de la normativa vigente.

Dentro del mismo reglamento y en lo que se refiere a requisitos de seguridad y eficacia, queda claramente señalado que toda solicitud de registro sanitario deberá incluir los antecedentes que avalen la seguridad y eficacia del producto que se quiere registrar, avalado por estudios preclínicos y clínicos, e informes químicos, farmacéuticos y biológicos que incluyan pruebas analíticas, químicas, físico químicas, biológicas o microbiológicas, que permitan concluir si el producto que se pretende registrar se encuentra conforme con la composición declarada.

Según el artículo 42 que hace referencia a la solicitud de registro de productos biológicos, establece que las solicitudes, además de cumplir con los requisitos generales, deberán acompañar los antecedentes **especiales** que determine el ISP, en particular para productos de terapia celular. Esto motiva el trabajo de este internado, que pretende generar una primera propuesta para normalizar los requisitos para este tipo de productos.

Dentro de los requisitos de registro, será relevante la certificación de los productos auxiliares utilizados en la producción de la terapia celular de acuerdo a las farmacopeas oficiales en Chile. Importante es también que se describan las acciones que eviten los riesgos de contaminación microbiológica del producto, sobre todo considerando que los productos de terapia celular no pueden ser sometidos a una esterilización final y deben ser sometidos a pruebas alternativas que aseguren su esterilidad. Por tanto para control de producto terminado además de incluir la información requerida según reglamento, se podrá exigir cualquier otra, por resolución del instituto de acuerdo a la naturaleza y composición del producto biológico.

Cabe destacar que al ser los productos de terapia celular, productos que solicitarán por primera vez registro no podrán someterse a procedimiento abreviado o simplificado de registro.

Con respecto a los laboratorios farmacéuticos donde se realiza la producción de productos de terapia celular deberán cumplir con las disposiciones generales del reglamento.

De los referentes reglamentarios analizados son de gran importancia los aportes que realiza la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), en lo que a seguridad y calidad del producto celular respecta, ya que este organismo ha desarrollado guías específicas para todo el proceso productivo de un producto de terapia celular. Los requisitos reglamentarios vigentes y futuros siempre irán presentando desafíos a los que desarrollan productos celulares, es por esto que la USP plantea como principios básicos los siguientes:

- ✓ Gestión de riesgo
- ✓ Calificación de las fuentes de células y tejidos
- ✓ Calificación de los materiales auxiliares (materias primas)
- ✓ Controles de calidad y garantía de la calidad, que incluyen el diseño de las instalaciones y calificación del personal.

Además de las reglamentaciones y pautas específicas de terapia celular, resultan importantes y aplicables una gran cantidad de pautas como aquellas relacionadas con el procesamiento aséptico, las expectativas de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) durante el desarrollo y la validación del proceso, entre otras. Asimismo, la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de productos farmacéuticos de Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés), entidad no gubernamental que agrupa a las agencias reguladoras de la unión Europea, Estados Unidos y Japón ha emitido documentos guía para la calificación de productos derivados de células y tejidos ⁽⁸⁾.

La vía reglamentaria para productos de terapia celular deberá ser paralela a la de los productos farmacéuticos convencionales tomando en consideración las particularidades de la terapia y los posibles riesgos asociados a ella. Ver Tabla N°1 y Tabla N°2 del Anexo N°1.

Otro de los organismos no gubernamentales encargado de desarrollar directrices en el ámbito de productos biológicos es la Organización Mundial de la Salud, que a través de su comité de expertos ha generado el informe técnico,

Especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas 33° informe, en el cual se detallan los requerimientos técnicos que deben tener tanto las instalaciones, el personal, así como también las indicaciones de producción, rotulación, registros de distribución, garantía y control de calidad. Estas pautas proporcionan la información clave para implementar las normas de buenas prácticas de manufactura, las que corresponden al requisito mínimo obligatorio para cualquier planta de producción de productos biológicos y será por tanto el requerimiento base de cualquier laboratorio a nivel nacional que requiera desarrollar algún tipo de producto de terapia celular.

1.2 Fundamentos de investigación cualitativa para el establecimiento de propuesta reglamentaria

Una parte esencial del desarrollo de esta propuesta regulatoria se fundamentó en lo realizado mediante una metodología de investigación cualitativa por medio de la realización de *Focus Group*, que corresponde a una entrevista grupal dirigida a personas a las que atañe una política de desarrollo, como lo es en este caso.

La función de un *focus group* es obtener información de tipo cualitativa en base a las opiniones, experiencias y expectativas que tengan los invitados a participar de la temática grupal ⁽¹⁸⁾. Se señala que el grupo focal tiene predominantemente una finalidad práctica que busca recopilar la mayor cantidad de información posible sobre un tema definido ⁽¹⁹⁾.

2. OBJETIVOS

2.1 Generales

- Crear una propuesta de reglamento chileno para el registro de productos de terapia celular

2.2 Específicos

- Realizar análisis comparativo de la legislación vigente referente a terapia celular somática de las principales agencias reguladoras a nivel mundial
- Determinar las necesidades regulatorias de los principales actores del medio nacional asociados a terapia celular.

3. MATERIALES Y METODOS

La metodología se desarrolló en base a dos pilares investigativos:

- Revisión de material bibliográfico e
- Investigación cualitativa mediante *Focus Group*.

Sobre la base de lo anterior en la sección Resultados se presenta una propuesta regulatoria para la terapia celular.

3.1 Revisión de Material Bibliográfico

Para la revisión de material bibliográfico se recurrió como fuentes primarias de información la proporcionada por las principales agencias reguladoras internacionales, EMA y FDA, ambas a través de sus portales en internet proporcionan toda la información de la normativa vigente respecto a productos farmacéuticos, la que se encuentra disponible en formatos descargables sin costo, que permitieron un acceso expedito a la información reglamentaria requerida para este internado. Asimismo, el Instituto de Salud Pública de Chile despliega en su portal la información reglamentaria requerida mediante la cual se pudo realizar el análisis determinando las necesidades regulatorias en base a la situación normativa actual.

Dentro de la búsqueda de información para generar la propuesta de registro que se presenta en este internado, fue necesaria la asesoría de profesionales expertos, como lo fue la entrevista otorgada por la Químico Farmacéutico Magdalena Reyes Cortés del subdepartamento de inspecciones de ANAMED, quien en su calidad de experta en BPM aportó con definiciones claras sobre los requerimientos técnicos y requisitos básicos que debiesen tener los productos de terapia celular para obtener el registro por parte del ISP.

Por otra parte, se ocuparon otras fuentes primarias como artículos científicos que abordan el tema de la terapia celular y las directrices generadas por organismos no gubernamentales, tales como USP y OMS.

3.2 Análisis cualitativo del *Focus Group*

En dependencias del Departamento de la Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del Instituto de Salud Pública, ubicado en Marathon 1000, comuna de Ñuñoa, Santiago de Chile, se invitó a participar de la temática a un total de

dieciocho profesionales, de los que concurrieron diez a participar del *focus group*. Los invitados fueron seleccionados por su relación con las terapias celulares y considerando el aporte que pudiesen hacer para fundar una propuesta de reglamento para terapias celulares, ya sea desde su experiencia en el área de la investigación, el desarrollo, la utilización clínica o la gestión de empresas asociadas a su producción.

En el anexo 2 y 3 se adjunta la invitación realizada por parte del ISP en conjunto con la alumna internista y documento de Consentimiento Informado que fue firmado por cada uno de los asistentes, respectivamente.

Para la temática se dispuso de un tiempo de 90 minutos, en que se introdujo la materia por la autora de este internado con una presentación digital, dentro de la cual se expuso la situación regulatoria a nivel internacional respecto a terapias celulares, y dentro de la misma se planteó la pregunta exploratoria: *¿Qué requerimientos regulatorios son necesarios en materia de registro, producción y distribución en productos de terapia celular, terapia génica, y productos de la ingeniería de tejidos en Chile?*

El desarrollo del *focus group* estuvo a cargo del académico de la Universidad de Valparaíso, Químico Farmacéutico, Fernando Rojas Zúñiga quien ofició de moderador.

Se realizó un registro de audio y video de la actividad, utilizando los equipos que se detallan a continuación:

Video: Cámara de Video Sony Handycam HDR-PJ430V

Audio: Grabadora de voz digital Sony ICD- P630F

Del registro de audio recopilado durante la entrevista al grupo focal, se realizó un análisis de contenido de los datos y la información que aportó cada uno de los participantes del grupo.

El análisis cualitativo se realizó en el siguiente orden

- I. Transcripción del audio obtenido para digitalizar la información.
- II. Análisis preliminar de la información: basado en la selección de aspectos más relevantes, expuestos por cada participante
- III. Análisis de contenido: correspondiente a una categorización de la área de requerimiento normativo aparecida con mayor frecuencia durante la

entrevista, establecimiento de sub-categorías de áreas normativas, análisis de las principales sentencias encontradas en el texto en referencia a categorías y sub-categorías y finalmente establecimiento de las principales definiciones conformadas como consecuencia del análisis.

- IV. Triangulación de definiciones: se compararon las definiciones logradas para categorías y sub-categorías del análisis con 2 fuentes bibliográficas del tema referido a regulación de terapia celular, de tal manera que se validaron semejanzas y diferencias encontradas con estas fuentes.

4. RESULTADOS

4.1 Focus Group

4.1.1 Categorización

A continuación, en la tabla N°5 se presentan los resultados del análisis cualitativo efectuado al documento transcrito de la actividad de *focus group*.

Se obtienen, categorías según áreas de interés, y subcategorías según intereses regulatorios específicos, de acuerdo a las sentencias expresadas durante la realización de la temática.

Tabla N°6: Categorías según áreas de interés, y subcategorías según intereses regulatorios específicos, de acuerdo a las sentencias expresadas durante el desarrollo de Focus Group.

Categorías según áreas de interés	Subcategorías según aspectos particulares	Sentencias integrantes Focus Group
Investigación clínica	Aspectos de seguridad y eficacia	-“Tenemos que preocuparnos del bienestar de los pacientes, que incluye la seguridad, pero incluye también el acceso a los avances de la medicina” -“Cada célula es un producto distinto, por tanto tenemos que adaptar los requisitos que tienen los medicamentos respecto a eficacia y seguridad a esta particularidad” -“Remover obstáculos, en ese sentido, evitar riesgos, riesgos para los pacientes o para toda una área de investigación” - “Tener un protocolo definido

		<p>anticipadamente de seguridad y eficacia”</p> <p>-“Tiene que saberse como va a medir el beneficio”</p>
	Aspectos éticos	<p>-“Cuales son las condiciones en las que el investigador o el clínico, éticamente está autorizado a efectuar un cobro por una terapia, cual es el grado de evidencia que se requiere”</p> <p>-“Un comité de ética, independiente de sus propios intereses”</p>
	Aspectos de los ensayos clínicos	<p>-“El reglamento determine como tenemos que hacer los estudios clínicos”</p> <p>-“Vamos a tener que hacer los estudios para aquellas terapias que ya hayan sido probadas?”</p> <p>-“Para poder cumplir con la forma de hacer investigación clínica tengo que tener un producto validado y probarlo en muchos pacientes”</p> <p>-“Corresponde más a los clínicos, cumplir con los estándares de seguridad, eficacia y puede ser</p>

		<p>reproducible”</p> <p>-“Hay muchos estudios de resultado positivo que no son randomizados controlados con placebo, pero son evidencia suficiente para avanzar”</p> <p>-“Ellos decidieron que toda la investigación clínica, se va hacer igual que los medicamentos, por lo tanto están en el fondo empujando a hacer medicina basada en la evidencia y que se produzcan las estadísticas necesarias para decir que la terapia es segura y eficaz”</p>
<p>Infraestructura y condiciones técnicas requeridas</p>	<p>Requisitos de calificación</p>	<p>-“Faltan las bases como para manejarse con lo mínimo, partiendo por las condiciones de infraestructura, controles de calidad, estandarización de procesos”</p> <p>-“Un ente que indicara; estas son las condiciones técnicas requeridas para este tipo de procedimientos, tal como se hace para un laboratorio clínico, su laboratorio califica, su procedimiento también califica”</p> <p>-“Cuáles son las condiciones técnicas y los requerimientos que se requieren para prestar este tipo de terapias”</p> <p>-“Las condiciones que el laboratorio debe</p>

		cumplir”
	Requisitos de calidad	<p>-“El marco regulatorio de estas terapias tiene que ir dirigido hacia el tipo de célula que estamos produciendo y como la estamos produciendo, sobre la calidad”</p> <p>-“Debiera haber una regulación que tiene que ver con la calidad que nosotros necesitamos”</p>
Producción y distribución	Aspectos de estandarización y validación de procesos	<p>-“Todos los procesos deben ser iguales en el sentido de tener protocolos, que tengan certificación”</p> <p>-“Por ejemplo en la Universidad de Yale, ya hicieron todos esto y el protocolo está aprobado, yo debiera hacer todo esto de nuevo?”</p> <p>-“Garantizar de que al menos estamos produciendo la misma célula que la célula que uso el protocolo de Yale”</p> <p>-“Con procesos si estandarizados podemos llegar a un producto similar”</p> <p>-“Estandarización de procesos”</p> <p>-“Hay protocolos ya hechos en otros lados en que están</p>

		<p>suficientemente validados como para que nosotros los podamos aplicar”</p> <p>-“Hay un mínimo estándar que nos puede garantizar igualdad”</p>
	Aspectos del control de calidad	<p>-“Las técnicas tienen que ser controladas”</p> <p>“Procesos por ejemplo como contaminación también tienen que estar bien regulados”</p> <p>-“La USP ha planteado que la importancia está en el control de calidad”</p> <p>“Ellos tienen ciertos patrones de calidad que deberían cumplir”</p>
Marketing	Publicidad	<p>-“Y lo otro, que es lo que yo creo más urgente hoy en día es lo que tiene que ver con el marketing y su regulación”</p> <p>-“Saca un marketing que sabemos que lo que dice es correcto, pero lo que está practicando es incorrecto”</p> <p>-“Yo hago A y uso los fundamentos de B, para fundamentar lo que yo estoy metiendo cuando en realidad no es lo que estoy haciendo”</p> <p>-“Hoy la regulación con respecto al marketing es que cualquier</p>

		persona puede decir lo que quiera y no necesita entenderlo"
Definiciones y Clasificaciones	Aspectos de definiciones	<p>-“ Tener claro cuáles son los parámetros y criterios que definen un producto de terapia avanzada”</p> <p>-“Necesitamos definiciones “Tenemos que definir la ubicación del paraguas, el tamaño del paraguas y que es lo que va a agrupar, y después cuales son las subdivisiones que vamos a tener dentro del paraguas”</p> <p>-“Definir primero si esto es investigación o no y cuando lo es”</p> <p>-“Definir que lo que nosotros hacemos hoy es investigación y que es una aplicación clínica directa”</p>

	Aspectos de clasificación	<p>-“Clasificar si es medicamento o no, o si es dispositivo médico”</p> <p>-“Queremos claridad en cuanto a los criterios para tener una buena clasificación”</p> <p>-“El mapa de posibilidades entre procedimientos, terapia experimental, aloinjerto y no sé qué, es muy importante y muchos de nosotros no tenemos un conocimiento suficiente de cuáles son las opciones regulatorias en Chile”</p> <p>-“Han diferenciado su regulación entre fármacos, drogas y procedimientos”</p> <p>-“Debiéramos al menos tener niveles de regulación distintos a cada una de ellas (procedimientos, aplicaciones)”</p>
--	---------------------------	---

Fuente: Elaboración propia

4.1.2 Análisis de la información obtenida

Para la triangulación de las definiciones logradas se utilizaron como fuentes bibliográficas la normativa vigente referente a terapias celulares tanto de la FDA como de la EMA.

Definiciones logradas y triangulación

Tabla N° 7: Triangulación de la categoría

CATEGORIA	FUENTE	DEFINICIONES
Investigación clínica	Propuesta	- Generación de conocimiento útil en las fases de indagación, confirmación de resultados científicos en sistemas biológicos, animales de

		experimentación y pacientes, e implementación de dichas terapias celulares.
	EMA	- Actividades desarrolladas mediante un protocolo investigativo diseñado para determinar la eficacia y seguridad de un medicamento administrado en seres humanos, previo a su comercialización.
	FDA	- Proceso de experimentación en la cual una o más drogas son administradas a un sujeto con la finalidad de determinar la seguridad y la eficacia de una terapia antes de ser ésta comercializada.

Fuente: Elaboración propia

Tabla N°8: Triangulación de las subcategorías

SUBCATEGORIAS	FUENTE	DEFINICIONES
Aspectos de seguridad y eficacia	Propuesta	- Acciones tendientes a asegurar el debido bienestar de los pacientes sometidos a investigación, manejo de los riesgos inherentes a la actividad y grado de evidencia para la confirmación de hipótesis en el área.
	EMA	- Corresponde a todas las actividades desarrolladas para demostrar la viabilidad de una terapia , así como también todas las acciones y medidas de control destinadas a proteger la salud tanto del donante, el receptor y el equipo investigativo.
	FDA	- Corresponde a las actividades llevadas a cabo durante una investigación clínica y que permiten determinar de forma cuantitativa o cualitativa la bioactividad <i>in vivo</i> de un determinado producto en desarrollo, lo cual se lleva a cabo bajo condiciones que protegen la integridad de los voluntarios.

Aspectos éticos	Propuesta	- Principios que aseguren el bienestar y seguridad del individuo que participa en forma libre y consciente en una investigación del área.
	EMA	- Corresponde a todas las acciones destinadas a garantizar un elevado nivel de protección de la salud humana cumpliendo con estrictas normas de calidad y seguridad para una terapia en particular. Así como también de las acciones destinadas a la protección de la información de los donantes.
	FDA	- Corresponde a las acciones destinadas a dar cumplimiento a estándares establecidos por la autoridad y que proporcionan una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, acorde a los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y de que los datos clínicos del estudio son creíbles.
Aspectos de los ensayos clínicos	Propuesta	- Formas de documentar evidencia clínica y científica, fidedigna y confiable, validada y que se lleva a cabo por medio de una metodología de carácter investigativa y diseñada acorde a las particularidades de las terapias avanzadas.
	EMA	- Toda investigación efectuada en seres humanos con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o farmacodinámicos de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su inocuidad y/o su eficacia.
	FDA	- Corresponde a la investigación llevada a cabo en seres humanos en la cual es administrado un medicamento y que tiene como objetivos primarios evaluar la seguridad, eficacia, tolerabilidad y/o

		viabilidad del producto en investigación.
--	--	---

Fuente: Elaboración propia

Categoría: Infraestructura y condiciones técnicas requeridas

Tabla N°9: Triangulación de la categoría

CATEGORIAS	FUENTE	DEFINICIONES
Infraestructura y condiciones técnicas requeridas	Propuesta	- Corresponde a los requerimientos mínimos de instalación y operación necesarios para la elaboración de un producto de terapia celular destinados a ser utilizado en seres humanos.
	EMA	- Corresponde a todos los requerimientos establecidos según reglamento que garanticen que la obtención, evaluación, procesamiento, preservación, almacenamiento o distribución de células destinadas a ser aplicadas en seres humanos se realice en establecimientos acreditados, designados o autorizados para llevar a cabo dichas actividades.
	FDA	- Corresponde a las especificaciones técnicas referidas a instalaciones, personal, procesos y equipos utilizados en la manufactura de productos biológicos en conformidad a las actuales buenas prácticas de manufactura y conforme a la ley, lo que pueden garantizar que dicho producto satisface los requisitos de seguridad, calidad, identidad, potencia y pureza establecidos.

Fuente: Elaboración propia

Tabla N°10: Triangulación de las subcategorías

SUBCATEGORIAS	FUENTE	DEFINICIONES
Requisitos de calificación	Propuesta	- Requisitos mediante los cuales se verifica el correcto cumplimiento de las normas

		establecidas para un procedimiento en particular.
	EMA	- Requisitos dirigidos a las instalaciones, procesos, personal y equipamiento que forman parte del proceso productivo de medicamentos destinados para uso humano.
	FDA	- Corresponde a los requerimientos establecidos que determinen la idoneidad de la célula basado en su caracterización
Requisitos de calidad	Propuesta	- Directrices de carácter reglamentario donde se encuentran establecidos los procedimientos y análisis correspondientes que se deben llevar a cabo durante el proceso productivo de terapia celular y que tienen como objetivo garantizar la calidad del producto.
	EMA	- Medidas específicas concernientes a la prevención de cualquier tipo de contaminación que pueda sufrir el producto durante su fabricación y posterior uso.
	FDA	- Corresponde a requerimientos destinados a impedir la introducción, transmisión o propagación de enfermedades transmisibles durante la fabricación de productos de terapia celular, los cuales deben ser específicos a estas terapias, y que incluye entre otros el establecimiento de procedimientos operativos estándares, entrenamiento del personal involucrado en las actividades productivas, entre otros.

Fuente: Elaboración propia

Categoría: Producción y distribución

Tabla N°11: Triangulación de la categoría

CATEGORIA	FUENTE	DEFINICIONES
Producción y distribución	Propuesta	- Corresponderá a todas las actividades involucradas en la elaboración de un producto de terapia celular, que incluye desde su obtención y procesamiento, hasta etapas finales como su transporte y comercialización, cumpliendo con estándares de seguridad y calidad establecidos, y especialmente diseñados para este tipo de productos en particular.
	EMA	- Corresponde a todas las actividades involucradas en el procesamiento, preservación y distribución de medicamentos de terapia avanzada que deben realizarse de acuerdo a un al sistema de calidad especificado.
	FDA	- Cualquier actividad realizada a una célula, que incluye su manipulación, preservación y que debe cumplir con normas de buenas prácticas, adaptadas a requerimientos específicos de la terapia celular destinadas a la obtención de un producto final con estándares de esterilidad, y pureza establecidos y que deben ser mantenidos inclusive durante su distribución.

Fuente: Elaboración propia

Tabla N°12: Triangulación de las subcategorías

SUBCATEGORIAS	FUENTE	DEFINICIONES
Aspectos de la estandarización y validación de los procesos	Propuesta	- Corresponde a toda la documentación validada y disponible que debe ser utilizada en el proceso productivo, así como todas las acciones destinadas a la elaboración de un producto final de calidad, dentro de los cuales se consideran procedimientos operativos estándares y técnicas controladas, entre otros.

	EMA	<ul style="list-style-type: none"> - Corresponde a una parte de las exigencias para la implementación de un sistema de calidad estipulada en los actuales documentos elaborados de acuerdo a la exigencia de las normas de buenas prácticas de manufactura, y que forman parte del sistema de calidad del proceso productivo, y deben ser adecuados para una producción aséptica.
	FDA	<ul style="list-style-type: none"> - Corresponde a la recolección y evaluación de datos, desde la etapa de diseño del proceso, la producción, y distribución que establece la evidencia científica de que un proceso es capaz de entregar consistentemente la calidad del producto. La validación de los proceso implica una serie de actividades que tienen lugar durante el ciclo de vida del producto y del proceso.
Aspectos del control de calidad	Propuesta	<ul style="list-style-type: none"> - Acciones debidamente documentadas y destinadas a llevar a cabo un proceso productivo con estándares de seguridad, control y condiciones necesarias para el desarrollo de un producto de terapia celular garantizado, seguro y efectivo.
	EMA	<ul style="list-style-type: none"> - Incluye a todas las pruebas destinadas a garantizar la seguridad y calidad de un producto. Para un adecuado control de calidad, la sustancia activa y / o el producto final debe ser sometido a pruebas de liberación especificadas, siempre que sea posible. Todas las pruebas de liberación deben realizarse utilizando métodos validados.
	FDA	<ul style="list-style-type: none"> - Corresponde a las pruebas y controles exigidos según sea el producto, los cuales se tienen la utilidad de recopilar y analizar los datos de los productos y procesos para evaluar el curso del proceso productivo, pudiendo identificar algún error ocurrido durante el proceso y que puede afectar la integridad del

		producto final.
--	--	-----------------

Fuente: Elaboración propia

Categoría: Marketing

Tabla N°13: Triangulación de la categoría

CATEGORIA	FUENTE	DEFINICIONES
Marketing	Propuesta	- Actividad destinada a la oferta de una terapia celular en particular.
	EMA	NO EXISTE DEFINICION REFERIDA A TERAPIA CELULAR
	FDA	NO EXISTE DEFINICION REFERIDA A TERAPIA CELULAR

Fuente: Elaboración propia

Tabla N° 14: Triangulación de la subcategoría

SUBCATEGORIAS	FUENTE	DEFINICIONES
Publicidad	Propuesta	- Conjunto de acciones dirigidas a promover una terapia en particular, y que deben ser establecidas de acuerdo a los reales atributos de una terapia basada en evidencia científica validada y confiable.
	EMA	NO EXISTE DEFINICION REFERIDA A TERAPIA CELULAR
	FDA	NO EXISTE DEFINICION REFERIDA A TERAPIA CELULAR

Fuente: Elaboración propia

Categoría: Definiciones y clasificaciones:

Tabla N° 15: Triangulación de la categoría

CATEGORIA	FUENTES	DEFINICION
Definiciones y clasificaciones	Propuesta	- Conjunto de especificaciones, características y ordenamiento que describen a cada una de las terapias celulares.
	EMA	- Corresponde a los términos relativos a una terapia celular así como a las características que determinan la aplicación de una regulación sobre ellas.
	FDA	- Contiene los aspectos descriptivos y conceptos necesarios para conceptualizar un marco regulatorio determinado.

Fuente: Elaboración propia

Tabla N° 16: Triangulación de la subcategoría

SUBCATEGORIAS	FUENTES	DEFINICIONES
Aspectos de definición	Propuesta	- Corresponde a la descripción detallada de las características específicas de cada una de las distintas terapias celulares existentes.
	EMA	- Detalle descriptivo de cada uno de los elementos que forman parte de las terapias celulares y que son relevantes para la correcta comprensión de la normativa atinente a dichas terapias.
	FDA	- Conjunto de términos que hacen referencia

		a la descripción de algún elemento o concepto referido a las terapias celulares dentro de un texto regulatorio y que tienen como objetivo una correcta interpretación de lo que dicho texto comprende.
Aspectos de clasificación	Propuesta	- Corresponde al ordenamiento de las terapias celulares de acuerdo a criterios claramente establecidos como origen y aplicación, entre otros.
	EMA	- Conjunto de criterios establecidos de acuerdo a la caracterización de una terapia celular y que permiten determinar el ámbito de aplicación del cual será objeto.
	FDA	- Criterios relativos al grado de manipulación, uso y actividad de una célula que determinarán la regulación bajo la cual estará normada dicha terapia.

Fuente: Elaboración propia

4.2 Propuesta Normativa

4.2.1 Definiciones

Las terapias celulares y tisulares emplean productos médicos que contienen células humanas o animales que se administrarán en humanos para reparar, reemplazar, regenerar o aumentar una célula, tejido u órganos enfermos, lesionados o disfuncionales de un receptor. Las células o tejidos pueden ser recolectados para su uso sin manipulación o se pueden propagar, expandir, tratar farmacológicamente o alterar de otra manera sus características biológicas *ex vivo* antes de la administración, lo cual resulta en una célula sustancialmente manipulada ⁽²⁰⁾.

En la medida en que se tiene un conocimiento mayor de las propiedades que tienen los medicamentos de terapia celular, y las nuevas oportunidades de tratamiento que ofrecen, es indispensable que estos queden meritoriamente definidos en un reglamento nacional, para lo cual es indispensable contar con definiciones jurídicas precisas como las que se presentan a continuación:

Se entenderá por:

Células: las células individuales o una colección de células de origen humano o animal cuando no estén unidas por ninguna forma de tejido conjuntivo.

Tejido: conjunto de células de origen humano o animal especializadas en realizar una función común.

Manipulación: conjunto de operaciones necesarias para lograr las características fisiológicas necesarias para un tratamiento indicado.

Célula Madre: célula dotada simultáneamente de la capacidad de autorenovación y de originar células hijas las que se convertirán, por diferenciación, en tipos celulares específicos.

Célula Multipotencial: célula que tienen la capacidad de diferenciarse hacia más de un linaje.

Célula Unipotencial: célula con capacidad de diferenciación limitada hacia un linaje específico.

Terapia Celular Somática: cualquier célula de origen autólogo, alogénico o xenogénico no germinal que haya sido manipulada con el objeto de ser administrada a seres humanos para tratamiento.

Uso Alogénico: células o tejidos extraídos de un individuo y aplicados a otro de la misma especie.

Uso Autólogo: células o tejidos extraídos de un individuo y aplicados en el mismo individuo.

Uso Xenogénico: células o tejidos extraídos de un individuo y aplicados a otro de una especie distinta.

Uso Homólogo: uso de células o conjunto de ellas con el propósito de ejercer la misma función esencial (básica), en el receptor y el donante.

Uso Heterólogo: uso de células o conjunto de ellas con el propósito de ejercer una función esencial (básica) distinta en el receptor y donante.

4.2.2 Producto Celular

El tipo de células aplicadas se clasificará según su potencialidad, grado de manipulación, fuente y aplicación, tal como se resume en la tabla N° 3 del Anexo N°1

4.2.3 Ámbito de Aplicación

La terapia celular por constituir en esencia una célula, que tiene propiedades para tratar o prevenir enfermedades, restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas en el organismo humano debe ser considerada como una especialidad farmacéutica y dentro de ella como un medicamento biológico y por tanto quedar sujeta a una legislación especial para medicamentos biológicos debiendo cumplir con los requerimientos que se disponga en dicha norma para efectos de registro. Asimismo deberá cumplir con lo dispuesto en las normas técnicas y administrativas generales de productos farmacéuticos de uso humano.

El ámbito de aplicación de la legislación particular de medicamentos biológicos, y en especial las normas propuestas para terapia celular destinada a ser registrada en territorio nacional deberá ser aquel producto de terapia celular somática que:

- (a) Haya sido manipulada, considerándose procesos de manipulación todos aquellos destinados a que se logren las características estructurales, fisiológicas o metabólicas para las cuales está siendo desarrollado, incluye la expansión *ex vivo*.
- (b) no sea utilizada de manera homóloga a su función normal y
- (c) sea dependiente de la actividad metabólica de células vivas para ejercer su función principal.

Ver Anexo N°5: Árbol de decisión en terapia celular

En conformidad a la normativa vigente, se requiere que todos los medicamentos fabricados en territorio nacional y aquellos destinados a la realización de ensayos clínicos deban fabricarse de acuerdo con los principios y directrices de las normas de buena manufactura, buenas prácticas de laboratorio y buenas prácticas clínicas, respectivamente. Dichos principios serán aplicables también a los medicamentos de terapia celular.

Se excluirá del ámbito de aplicación de la normativa para terapia celular a aquellos productos destinados a terapia celular preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas y empleados en cualquier centro de salud autorizado por la autoridad bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico con el fin de cumplir una prescripción única. Además se excluirán de la presente normativa las células madre embrionarias, así como la sangre y los productos sanguíneos.

4.2.4 CONSIDERACIONES EN LA FABRICACION DE PRODUCTOS DE TERAPIA CELULAR

La fabricación bajo BPM supone un desafío para los desarrolladores de terapia celular ya que las normativas fueron establecidas antes del desarrollo de estas terapias. La seguridad en este tipo de productos es un requisito mínimo, para lo cual se deberá exigir el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura (BPM) y de laboratorio (BPL) como requisito indispensable para el funcionamiento de cualquier laboratorio que desee desarrollar este tipo de productos. Además deberá contar con criterios de liberación de lote adecuados y normas específicas de fabricación que tienen como objetivo crítico, prevenir la transmisión de enfermedades o contaminación en cualquier etapa del desarrollo de estos productos.

Debe implementarse un sistema de calidad para el proceso de fabricación de productos de terapia celular, que incluya aspectos claves como:

- ✓ **Trazabilidad:** conjunto de medidas, acciones y procedimientos que permiten **registrar** e **identificar** cada producto desde su origen hasta su destino final.
- ✓ **Validación:** verificar que cada aspecto de la fabricación funciona como se espera, obteniendo la **seguridad** y **garantía** de que lo validado funcionará correctamente y producirá **repetidamente** resultados aptos.
- ✓ **Documentación:** que involucra descripción de actividades y procesos, registro y verificación de actividades, cumplimiento de normas, reproducibilidad y estandarización.

- ✓ **Formación:** que abarca la capacitación en las funciones de forma continua y documentada, la calificación de los procesos y la educación acerca de la normativa de calidad vigente.

Particularidades del Sistema de Calidad BPM para Terapia Celular

La base de cualquier sistema de calidad será garantizar la seguridad de un producto celular a través de la **garantía de calidad**, para esto es necesario considerar que:

- 1) la fabricación debe seguir estrictamente procedimientos documentados y validados
- 2) se debe garantizar la trazabilidad del producto
- 3) se debe establecer una coordinación de todas las áreas y departamentos a fin de cumplir con las buenas prácticas de manufactura.

Del personal y la formación

El personal que se desempeñe en un laboratorio de producción de terapia celular es el pilar de ésta, ya que a diferencia de la elaboración de un medicamento convencional los procesos involucrados son en su mayoría manuales (Ver Figura N°1 del Anexo N°1), por lo tanto el establecimiento de fabricación de terapia celular, así como su personal técnico deben estar a cargo de una persona que domine las técnicas de fabricación de sustancias biológicas y que conozca los principios científicos en que se basan estas técnicas. Cada persona contratada por el laboratorio deberá tener la educación, el entrenamiento y la experiencia para realizar las funciones asignadas. Esta educación debe ser conducida por profesionales calificados sobre una base continua y con suficiente frecuencia. Los programas de adiestramiento deberían consistir en operaciones básicas BPM, que incluyen una descripción del diseño, el desarrollo y la puesta en práctica de procedimientos operativos estándar (POE), la importancia y la función de hojas de trabajo y registros de jornada y la seguridad de laboratorio. Es tarea del laboratorio desarrollar un programa de adiestramiento integral que asegure la capacidad y competencia

de su personal. Será requisito que el personal sea calificado en técnicas biológicas y normativa BPM. La formación debe ir dirigida no sólo al personal interno, si no a quienes prestan servicios externos al laboratorio de producción (personal de aseo, vigilancia, mantenimiento, entre otros).

Son esenciales las normas más estrictas de limpieza e higiene personal. Deberá instruirse al personal para que informe sobre cualquier trastorno (por ejemplo diarrea, tos, resfríos, piel o cabello infectados, heridas o fiebre de origen desconocidos) que pueda provocar la diseminación de microorganismos. Se realizará exámenes médicos del personal para detectar esos trastornos antes de su contratación y periódicamente después de ésta. Se deberá inmunizar al personal con vacunas exigidas por ley al personal que se desempeña en labores asistenciales.

Desarrollo de procedimientos operativos estándar (POE)

El desarrollo de procedimientos claramente escritos ayuda a asegurar un producto coherentemente manufacturado. El formato usado para la escritura de procedimientos operativos estándar debe ser lo más homogéneo posible y describir todos los procedimientos que se realizan durante el proceso productivo. Será este diseñado por el mismo fabricante; todo debe estar descrito y quedar registrado.

Procesamiento de registros

Es imprescindible implementar un riguroso sistema de documentación de registro, ya que es necesario para lograr una buena capacidad de rastreo de un producto de terapia celular. Cada uno de los documentos representa un paso crítico en la fabricación del producto y de todos los materiales auxiliares (materias primas, equipo usado en el proceso). La información proporcionada por los registros deberá reflejar los estándares requeridos por la norma técnica de BPM.

Registros de Equipo, Calibración, y Limpieza

Un plan de calificación de equipos es crítico para la validez del equipo usado en la manufactura de productos de terapia celular. Una vez que la validación del equipo ha sido realizada es esencial que el equipo sea supervisado periódicamente y calibrado cuando sea necesario. La limpieza y la ayuda de listas de calibración aseguran que el equipo sea mantenido y asegura que su funcionamiento es el correcto.

Producción y Control de Calidad

La preparación de productos de terapia celular deberá ser aséptica y por tanto dar cumplimiento a las Buenas Prácticas de Manufactura de productos estériles de acuerdo a la normativa vigente descrita en el Anexo II de la Norma Técnica N°127. La prevención de la contaminación cruzada deberá ser el objetivo del diseño de las instalaciones de cualquier laboratorio destinado a la producción de terapia celular.

Las instalaciones de fabricación para productos de terapia celular deben ser cuidadosamente diseñadas para mantener las operaciones de procesamiento aséptico de acuerdo con las BPM, al tiempo que abarca aspectos únicos del producto. Las células o tejidos recibidos pueden tener biocarga u otros contaminantes por lo que puede ser necesario recibirlas y procesarlas en un área segregada en cuarentena para evitar comprometer a la instalación principal. Así mismo, el procesamiento de tejido para obtener células de interés puede requerir de equipo y procesos especializados que deben considerarse durante el diseño y las operaciones subsiguientes de la instalación.

Para fabricar productos de combinación que implican andamiajes biocompatibles, será necesario que la instalación permita manejar operaciones que impliquen procesamiento, manipulaciones y eliminaciones químicas. Esto deberá ser considerado en el diseño de la instalación, especialmente para los sistemas de manejo de aire en ambientes de áreas limpias.

El ambiente controlado de un área limpia, debe ser cuidadosamente diseñado, construido, validado y mantenido para minimizar los riesgos de contaminación

ambiental durante el procesamiento aséptico y reducir la posibilidad de contaminación cruzada de productos específicos para un solo paciente.

Los controles durante el proceso productivo serán minuciosos ya que serán estos los que garanticen la calidad del producto terminado en conjunto con los ensayos de liberación de lote correspondientes. Debe existir consistencia de los lotes elaborados y el proceso ser reproducible. Con respecto a la validación del proceso de fabricación deberá hacerse para todo el proceso productivo incluido el transporte.

Debido a que los controles de calidad de producto terminado no son inmediatos, será necesario que se validen todos los controles durante el proceso y que se utilicen metodologías alternativas para los ensayos de liberación de lote.

Controles durante el proceso

Los procesos de fabricación deberán contar con criterios bien definidos para decidir si se avanza o no se avanza en etapas claves durante el proceso. Entre los ejemplos de controles durante el proceso se incluyen:

- Enumeración y viabilidad celular
- Microbiológicos (esterilidad, endotoxinas, micoplasma)
- Expresión de marcadores fenotípicos o genotípicos
- Verificación de la metodología contra estándares de referencia visuales
- Producción de una sustancia bioactiva de interés
- Determinación de duplicaciones de población, número de pasaje.
- Valoraciones de impurezas potenciales del proceso
- Monitoreo de parámetros del sistema de cultivo (%CO₂, humedad relativa %, pH, glucosa, lactato, entre otros)
- Pruebas funcionales tales como unidades formadoras de colonias y expresión de proteínas específicas de las células.

La razón principal para establecer pruebas de control durante el proceso es garantizar que se obtenga el producto con calidad y desempeño específicos. La razón secundaria para la realización de pruebas durante el proceso consiste en

recolectar datos de caracterización del proceso y del producto útiles en la evaluación del impacto de los cambios o desviaciones en el proceso.

La normativa propuesta tendrá un ámbito de aplicación, a todos los aspectos asociados a su fabricación, control, investigación clínica y todos los requerimientos para su registro ⁽⁸⁾.

Debido a que el reglamento se aplica a células con manipulación sustancial es indispensable implementar normas de correcta fabricación, buenas prácticas de manufactura y laboratorio, que estén asociadas a un riguroso control de los riesgos, garantizando así una calidad y seguridad acorde a las particularidades de la terapia celular, para que ésta sea considerada para uso clínico.

Del Control de Riesgo

Un enfoque de gestión de riesgos efectivo en las etapas tempranas de desarrollo del producto puede asegurar a más alta calidad de un producto derivado de células al proveer una medida proactiva para identificar y mitigar problemas potenciales de calidad. La probabilidad de falla en los productos de terapia celular puede surgir de una variedad de fuentes incluyendo errores del personal, fallas en el procesamiento aséptico, fallas de los equipos, fallas de las instalaciones y servicios, limpieza, desinfección y fallas en los componentes y materiales auxiliares.

Un entendimiento proactivo del riesgo puede ayudar a tomar mejores decisiones al momento de presentarse un problema de calidad. La gestión efectiva de riesgos e facilita la toma de decisiones informadas y adecuadas y ofrece a las autoridades reglamentarias una mayor garantía de la capacidad de un desarrollador para tratar riesgos potenciales.

En terapia celular el riesgo depende del origen de las células, del proceso de fabricación, de los componentes celulares y del uso terapéutico específico para el cual será desarrollado.

Los análisis de riesgo deben utilizarse para:

- i. identificar los factores de riesgo asociados con la calidad y la seguridad del producto
- ii. determinar las actividades de minimización de riesgos

- iii. establecer las actividades de gestión de riesgos luego de la aplicación del producto, las cuales deberán ser especificadas en un adecuado plan de “farmacobiovigilancia”.

Los responsables del desarrollo de productos derivados de células deberán emplear técnicas de gestión y evaluación de riesgos como componentes claves de sus sistemas de calidad.

El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación del proceso de gestión de riesgos debe ser acorde al nivel de riesgo, debe basarse en conocimientos científicos y, finalmente, debe estar vinculado con la protección del paciente.

El Análisis de Modo y Efecto de Fallas (FMEA), ha sido aplicado específicamente a la optimización de procesos en la terapia celular y por tanto será esta metodología que se utilizará para de identificar, cuantificar y priorizar riesgos para tales productos. Este método permite asignar una clasificación numérica en una de tres categorías⁽¹⁴⁾:

Severidad, que es la consecuencia de una falla;

Ocurrencia, que es la probabilidad de que ocurra la falla basándose en experiencias o incumplimientos anteriores; y

Detección, que se basa en la capacidad para detectar la falla.

La elaboración de un producto terapéutico humano supone asumir un exhaustivo sistema de garantía de calidad que permita minimizar los riesgos para los pacientes⁽⁹⁾. Luego la metodología del FMEA deberá aplicarse en los laboratorios de producción de terapia celular, pasando a conformar sus BPM específicas.

Consideraciones para la incorporación de Conceptos del Sistema de Calidad en las Etapas Tempranas del Desarrollo de Productos Derivados de Células y Tejidos.

Para todo lo que concierne a la donación, obtención, registro, distribución y uso de productos de terapia celular deben establecerse normas estrictas de calidad y seguridad a fin de garantizar un elevado nivel de protección a la protección de la salud⁽⁴⁾. Para tales efectos se consideraran las recomendaciones técnicas de la USP.

De los componentes usados en la fabricación de productos de terapia celular

Los fabricantes de productos derivados de células y tejidos deben asegurarse de que todos los materiales usados en la fabricación sean adecuadamente calificados, entendiéndose por **calificación** al proceso de adquisición y evaluación de datos para establecer el origen, identidad, pureza, seguridad biológica y aptitud general de un componente específico con el fin de garantizar la calidad del producto.

La diversidad de productos de terapia celular y de los materiales usados para producirlos dificulta recomendar pruebas o protocolos específicos para un programa de calificación. Por lo tanto, se deben desarrollar programas racionales y científicamente sólidos para cada componente.

Calificación de las Fuentes de Células y Tejidos

Las fuentes pueden ser, según lo anteriormente expuesto:

- (1) células propias del paciente (productos celulares autólogos)
- (2) células de otro ser humano (productos celulares alogénicos) y
- (3) células derivadas de animales (productos celulares xenogénicos).

Los productos celulares deben cumplir con los siguientes principios generales:

- (1) Los sistemas deben permitir la trazabilidad retrospectiva del material hasta el donante, sin dejar de cumplir con la legislación sobre privacidad.
- (2) deben tomarse medidas para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas del donante al receptor.
- (3) La obtención y el procesamiento asépticos deben garantizar la seguridad del producto final, debido a que no es posible la esterilización terminal de productos que contienen células y tejidos vivos.

Sobre la elegibilidad del donante

Es obligatorio revisar los registros médicos pertinentes de un donante para evaluar los factores de riesgo y la evidencia clínica de agentes infecciosos

transmisibles. Esto incluye la obtención de un historial médico y la realización de un examen físico al donante para detectar enfermedades transmisibles. Además se debe aplicar el panel de determinación de agentes infecciosos aplicado para el trasplante de órganos.

Los productos celulares se pueden obtener de donantes comunes sanos, donantes cadavéricos o pacientes enfermos. Se debe minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades al operador de la fabricación mediante capacitación adecuada sobre la manipulación de materiales potencialmente infecciosos y mediante el uso de equipo y vestimenta de protección. Los tejidos deben obtenerse usando controles y condiciones ambientales que permitan la recuperación aséptica con un alto grado de seguridad.

Para fuentes de células o tejidos obtenidos de muestras quirúrgicas o de donantes cadavéricos, se aplican las prácticas corrientes de salas de operación de hospitales. La calidad del aire en una sala de operación con acceso limitado típica es adecuada para dichos procedimientos. El personal de recolección debe tener la capacitación adecuada en todos los aspectos relativos a la recuperación de tejidos: aseo quirúrgico, vestimenta, comportamiento dentro de la sala de operación, anatomía, preparación del sitio de intervención y técnica aséptica. Se requiere especial cuidado cuando la obtención de tejidos u órganos requiera la manipulación prolongada del intestino, lo cual conlleva el riesgo de que se produzca una punción involuntaria del intestino. Si el tejido contiene flora microbiana (p.ej., la piel), puede ser desinfectado adecuadamente en el momento de la extracción con agentes antimicrobianos o bactericidas y un lavado minucioso.

Sobre el uso de células de origen animal

Quienes pretendan usar células o tejidos animales en un producto de terapia celular deben abordar adecuadamente los temas de salud pública y deben desarrollar metodologías para reducir el riesgo potencial de introducción y propagación de agentes infecciosos zoonóticos en la población general humana. Los animales donantes deben provenir de zonas libres del virus de

encefalitis espongiforme y realizar las mismas pruebas realizadas al suero fetal bovino certificado EMA.

Sobre la calificación de materiales auxiliares

Los productos auxiliares incluyen una amplia variedad de materias primas y componentes usados en la fabricación de terapia celular. Pueden incluir materiales relativamente simples o sustancias complejas como medios de cultivo, amortiguadores, factores de crecimiento, citoquinas, componentes de cultivo y procesamiento, anticuerpos monoclonales y dispositivos de separación de células, entre otros. Los materiales auxiliares no están destinados a estar presentes en el producto terapéutico final.

La calidad de los materiales auxiliares utilizados en la elaboración de un producto de terapia celular puede influir en su seguridad, potencia y pureza del producto. Idealmente debe elaborarse en condiciones que cumplan con las BPM. No obstante, las sustancias complejas o únicas que resultan esenciales para el control de procesos o la producción pueden no estar disponibles a través de proveedores que las producen de acuerdo con las BPM. En este caso, el fabricante de productos de terapia celular o tisular debe desarrollar una estrategia científicamente sólida para calificar la materia prima. Un programa de calificación de materiales auxiliares utilizados en la fabricación de productos de terapia celular y tisular debe incluir los siguientes elementos: (1) identificación y selección, (2) aptitud para uso en la fabricación de productos farmacéuticos, (3) caracterización y criterios de aceptación, (4) calificación del proveedor y (5) garantía de calidad. Se deben generar archivos históricos de los lotes para cada material auxiliar.

Sobre el producto final

La complejidad y el alcance de las terapias celulares se reflejan en la amplia variedad de métodos analíticos que se usan para establecer controles durante el proceso y criterios de liberación del producto final. Las pruebas seleccionadas deben ser específicas para cada producto y deben contar con criterios de aceptación adecuados a fin de garantizar parámetros de calidad

uniformes y dentro de los límites aceptables de variación biológica, pérdida de actividad, cambios fisicoquímicos o degradación de durante la vida útil del producto. El desarrollo y el establecimiento de especificaciones celulares y tisulares deberán respetar los principios descritos en el documento de la ICH Q6B (Especificaciones: Procedimientos de Prueba y Criterios de aceptación para productos biotecnológicos/Biológicos).

Las especificaciones se establecen a partir de una caracterización minuciosa del producto durante la fase de desarrollo y un entendimiento del proceso y su capacidad. La caracterización debe incluir mediciones de las propiedades fisicoquímicas, la seguridad, la pureza, las impurezas derivadas del proceso y del producto, la potencia, la viabilidad, la esterilidad y la cantidad. Los fabricantes deben desarrollar especificaciones para cada producto desarrollado a partir de esta información mediante la aplicación de métodos estadísticos apropiados.

Los controles durante el proceso y las especificaciones para el producto deben estar sustentadas usando un estándar de referencia apropiado, que garantice que el proceso, según se mide en los ensayos de liberación, no cambie de manera importante con el tiempo y que verifique que una prueba produzca resultados aceptables, es decir, que se cumplan los requisitos de aptitud del producto.

Pruebas de Control

Debido a que no es posible emplear la esterilización terminal de un producto celular vivo, esencialmente se requiere que todos los productos derivados de células cumplan con los criterios de aceptación para metodologías de prueba alternativa como lo son esterilidad, micoplasma y endotoxina.

1. Esterilidad

Los productos derivados de células deben cumplir con los requisitos de las pruebas de liberación del producto final que se especifican en la Farmacopea de los Estados Unidos, incluyendo esterilidad.

Las pruebas de esterilidad deben llevarse a cabo durante el proceso para poder establecer la pureza microbiológica de las células que requieren de

mayor tiempo de cultivo. La mayoría de las pruebas requieren de al menos 14 días para que los resultados estén disponibles, por tal motivo existe un gran interés en el uso de métodos microbiológicos rápidos como alternativa al método de cultivo de 14 días.

Se deben desarrollar métodos de prueba basándose en los mejores criterios científicos disponibles y deben ser adecuados para su uso en un ambiente de fabricación que cumpla con las BPM y BPL para productos de terapia celular.

2. Micoplasma

Se recomienda llevar a cabo el análisis de micoplasma para todas las materias primas de origen humano o animal y es indispensable como ensayo de liberación de lote para productos derivados de células.

3. Endotoxinas

Debido a la posibilidad de los ampliamente variados efectos biológicos de las endotoxinas sobre los cultivos celulares, se deben evaluar las materias primas y los componentes usados para la fabricación de productos derivados de células para determinar la presencia de endotoxinas como parte del proceso de calificación de materias primas. El control de endotoxinas en la fabricación de productos de terapia celular es un elemento esencial de cualquier programa de control de calidad.

La presencia de endotoxinas en productos administrados a pacientes representa una preocupación de seguridad muy importante. Y es en el capítulo de pruebas generales de USP *Prueba de Endotoxinas Bacterianas*, donde se describe una variedad de métodos para la medición de endotoxinas que se basan en el ensayo de lisado de amebocitos de *Limulus*.

Especificaciones de liberación de producto final

Las terapias celulares reglamentadas como productos biológicos deberán cumplir con parámetros que determinen su identidad, pureza, potencia, seguridad microbiológica y demás atributos esenciales, tales como la viabilidad. El análisis de liberación de lote para productos celulares debe incluir una prueba de **identidad**. Esta prueba se emplea claramente para identificar

inequívocamente al producto. Su complejidad depende de la naturaleza del producto específico y de la gama de productos que se fabriquen.

Las pruebas de identidad para productos derivados de células deben ser pertinentes al tipo de célula y a las manipulaciones realizadas durante el procesamiento. Con frecuencia, se usan marcadores de superficie diferenciales para determinar la identidad del producto. Los inmunoensayos por citometría de flujo son los métodos más comunes para detectar y cuantificar estos marcadores. La identificación y cuantificación de subgrupos individuales de células se realiza mediante análisis multiparamétrico, por lo general, según el tamaño y la granularidad, y de uno o más marcadores de identidad. Existe una creciente tendencia al uso de tecnologías de identificación genética tales como repeticiones cortas en tándem para establecer la identidad de líneas celulares.

Los métodos de **pureza** cuantifican específicamente los componentes activos deseados del producto. Las impurezas son contaminantes residuales relacionados con el producto o el proceso que se pueden detectar en el producto final. El requisito de analizar una impureza particular para la liberación de un lote dependerá de: (1) la capacidad demostrada del proceso de fabricación y purificación para eliminar o inactivar la impureza mediante la validación del proceso y (2) el potencial de toxicidad o el impacto funcional sobre el producto asociado con la impureza. Las impurezas relacionadas con el producto son específicas a cada tipo de producto.

El análisis de impurezas es a menudo extenso durante la caracterización del producto y la validación del proceso cuando se está demostrando la uniformidad de la fabricación y del proceso de purificación. El análisis de impurezas como parte del análisis de liberación del lote debe reflejar los riesgos de seguridad asociados con la impureza y la capacidad del proceso para eliminar sistemáticamente tal impureza.

Se define **potencia** como “la capacidad específica del producto, conforme a lo indicado por pruebas de laboratorio apropiadas o por datos clínicos adecuadamente controlados obtenidos mediante la administración del producto

en la forma prevista, para generar un resultado determinado”. Junto con la dosis, la potencia define la actividad biológica de cada lote. La relación entre las mediciones de potencia del producto durante el desarrollo y la fabricación con la seguridad y eficacia clínicas es clave para su uso en la liberación de partidas. La potencia se puede evaluar mediante valoraciones biológicas *in vitro* o *in vivo* o una combinación de éstas.

La FDA ha emitido pautas donde describen las pruebas de potencia para productos de terapia celular (Guía para la Industria: Pruebas de Potencia para productos de Terapia Celular y Génica), particularmente importante es la información contenida en estas guías para productos derivados de células de una vida útil corta o mecanismos de acción complejos o actividades biológicas múltiples.

Para estos medicamentos, las dosis de producto se pueden definir como la concentración o cantidad del producto final administrado al paciente y por lo general se mide como masa de producto. Para productos derivados de células se recomienda usar atributos tales como el número viable de células terapéuticas u otro ensayo comparable para definir la dosis del producto.

De los ensayos preclínicos

Estos ensayos están destinados a apoyar el uso de la terapia celular para una indicación clínica particular y sirven de base para el diseño de ensayos clínicos. Estos estudios deben fundamentalmente dar prueba de la seguridad de la terapia celular. Se puede adicionalmente evaluar los efectos anatómicos y fisiológicos en el animal de experimentación. Estos estudios además deberán establecer la mejor ruta de administración, dosis y régimen de dosificación.

Por otra parte, la evaluación de seguridad debe incluir la evaluación de posibles tejidos diana de toxicidad para orientar el monitoreo que se deberá efectuar en los ensayos clínicos. Esto último además permitirá definir los criterios de inclusión y exclusión de los voluntarios para los ensayos clínicos.

La selección de la especie animal relevante para los estudios preclínicos debe basarse en estudios científicos. El uso de primates no humanos y múltiples especies no es un requisito automático para todos los productos de terapia

celular. Es muy importante aplicar el principio de las 3R en el diseño de experimentación animal: Reducir, Refinar, Reemplazar. La especie animal elegida y el modelo utilizado deben representar la fisiología y fisiopatología de la población humana objetivo y se puede emplear roedores o no roedores que sean sanos, genéticamente modificados, expresen la enfermedad espontáneamente o por inducción química o física.

De los ensayos clínicos

Estos deberán realizarse según las disposiciones generales emanadas del ISP y dar cumplimiento a las exigencias descritas según Norma Técnica N°57 del 2001 y a toda la normativa vigente referente a ensayos clínicos de productos farmacéuticos que son utilizados en seres humanos.

Los ensayos clínicos necesarios deben realizarse de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y considerar todas las especificaciones BPM para su realización. Sin embargo dado que el cumplimiento total de las BPM en la primera etapa de los ensayos puede ser difícil, se puede aceptar el diseño del protocolo permita alcanzar las máximas exigencias BPM en las últimas etapas del ensayo clínico (Ver figura N° 2 del Anexo N° 1, consideraciones de la FDA al respecto).

Los ensayos clínicos que involucran terapia celular deberán tener como objetivo asegurar:

1. la seguridad y los derechos de los participantes
2. la calidad de la información científica para probar la seguridad y la eficacia del producto.

Es necesario tomar en cuanto que las células serán administradas sin una esterilización terminal, y por tanto las técnicas asépticas deben ser rigurosamente resguardadas.

Según las características particulares de los productos de terapia celular, deben estos cumplir además con disposiciones adicionales para la realización de los estudios clínicos. De los cuales son de especial importancia, los siguientes:

- Análisis de riesgo: debe ejecutarse un riguroso plan de análisis de riesgo para determinar la extensión de los datos de calidad del ensayo, puede este plan extenderse en todas las etapas. Se deberán determinar los factores de riesgos que pueden incluir el origen de las células, la capacidad de proliferación y dar inicio a una respuesta inmunitaria, así como el grado de manipulación celular, la combinación con andamiajes biocompatibles, entre otros.
- Trazabilidad: se propone establecer un sistema que permita determinar la trazabilidad del producto en investigación, así como de los materiales auxiliares utilizados en su desarrollo en todas las fases de éste, a fin de garantizar la seguridad del producto.
- Se deberá proporcionar la información completa referente a la caracterización de las células en cuanto a su identidad, pureza, viabilidad y potencia, entre otras.
- La descripción de los ensayos deberá considerar los criterios de elección de los materiales auxiliares y procesos a realizar.
- Deberán documentarse y caracterizarse los estándares de referencia utilizados.
- Deberán tenerse en cuenta la realización de estudios farmacológicos secundarios para evaluar efectos fisiológicos potenciales no relacionados con el efecto terapéutico deseado del producto de terapia celular.
- No se requerirán estudios de farmacocinética tradicionales para la investigación de la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción, sin embargo se deberán diseñar ensayos que permitan determinar parámetros como viabilidad, supervivencia, distribución, crecimiento y diferenciación celular, a excepción de casos debidamente justificados y según solicitud pertinente basada en los ensayos preclínicos.
- Deberá evaluarse la toxicidad, sin embargo la duración de dicho ensayo podría ser mayor a los estudios de toxicidad tradicionales, ya que debe considerarse la vida útil del producto de terapia celular.
- No serán necesarios estudios de carcinogenicidad y genotoxicidad pero si será necesario la determinación de los posibles efectos inmunogénicos e

inmunotóxicos. En el caso de productos que contengan células animales deberán abordarse todos los resguardos en cuanto a la seguridad y ausencia de contaminación de los mismos..

El diseño de los ensayos clínicos para productos de terapia celular difiere de los ensayos realizados a un producto farmacéutico convencional, y por tanto deberán considerarse las características específicas de este tipo de productos al momento del diseño del ensayo, así como los datos obtenidos de la experiencia preclínica. La logística y viabilidad del proceso de manufactura de terapia celular necesariamente determinará el diseño de los ensayos.

Para la selección y el número de individuos elegidos para efectuar los ensayos, se deberán considerar los riesgos de la aplicación de la terapia, así como también la varianza esperada, la cual puede ser estimada por datos no clínicos o cualquier experiencia anterior comprobada científicamente y correctamente validada. Por tanto el número de individuos generalmente será sustancialmente menor que lo requerido para un ensayo clínico convencional.

El objetivo de la selección de un grupo de voluntarios deberá responder a un equilibrio aceptable entre los riesgos esperados y ventajas potenciales para sustentar el estudio y alcanzar los objetivos científicos del mismo.

Un aspecto importante a considerar en el diseño es la calificación del donante y de todos los materiales utilizados en el proceso, ya que esto permitirá administrar al individuo receptor un producto seguro. Para terapias xenogénicas se deberán presentar las pruebas microbiológicas específicas antes mencionadas.

Los participantes pueden ser voluntarios sanos, o portadores de alguna enfermedad, trastorno o injuria que los haga elegibles para participar en los ensayos y para los cuales en casos debidamente justificados pueden estar más dispuestos a aceptar los riesgos propios de la investigación de un producto celular.

La duración apropiada dependerá de los resultados de los estudios preclínicos, la experiencia clínica con productos relacionados, el conocimiento del proceso

de la patología para la cual se está desarrollando el producto y cualquier otra información científicamente avalada.

La demostración de la seguridad y eficacia es el objetivo crítico del desarrollo de cualquier ensayo clínico, debe incluir el monitoreo de las condiciones fisiológicas de los participantes. Para lo anterior es de importancia considerar exámenes físicos, de imágenes o de laboratorio que permitan el seguimiento de manera efectiva de las condiciones que se están estudiando y a las exigencias propias de un producto de terapia celular, lo anterior podrá ser avalado por información obtenida de los ensayos preclínicos y por información científica disponible fidedigna y validada por el comité de ética correspondiente. De todo lo anterior es importante destacar que para el correcto diseño de un ensayo clínico destinado a productos de terapia celular es de vital importancia tener establecidos los riesgos probables de la terapia, debido a las consideraciones específicas de ésta, la caracterización del producto es determinante para un correcto diseño del ensayo, una correcta elección de los participantes y grupo control, así como de la duración y seguimiento de la investigación.

7. Discusión

Se entiende que el desarrollo de nuevas terapias que permitan dar acceso y tratamiento efectivo a un gran número de enfermedades que en la actualidad no tienen una cura definitiva no sólo abarca el desarrollo de productos derivados de la terapia celular, sino que también abarca la ingeniería de tejidos y la ingeniería genética, los cuales no se abordaron en la propuesta regulatoria presentada, básicamente por la extensión que tienen estos temas y la complejidad de las normativas que requieren. Es necesario que a futuro se realicen nuevas propuestas regulatorias en torno a estas terapias y que se incluyan por ejemplo guías de Buenas Prácticas de Tejidos, que existen a nivel internacional para asegurar la seguridad y calidad del producto que se está elaborando.

Como parte de las bases de cualquier normativa las definiciones y clasificaciones son necesarias para luego definir los parámetros técnicos requeridos para registrar un producto de terapia celular considerando los riesgos asociados a ésta y los requisitos específicos requeridos para su registro. Esta misión se cumplió con este trabajo de internado al entregar definiciones adaptadas de las propuestas de los principales referentes internacionales en la materia.

Los productos de terapia celular deben ser considerados dentro de las especialidades farmacéuticas como productos biológicos siempre y cuando cumplan con los requisitos de ser más que mínimamente manipulados y no estén destinados a emplearse para la misma función esencial en el receptor y en el donante. Es por lo anterior que en esta propuesta se ha planteado que los productos farmacéuticos anteriormente expuestos deben por tanto cumplir con las normativas generales de productos farmacéuticos contenidas en el DS 3, y las normativas específicas propuestas para su registro.

El proceso de producción de los productos de terapia celular en si es un proceso complejo si se compara con la producción de medicamentos convencionales ya que existe una variabilidad que no sólo depende de la fuente de la cual es obtenida la célula, sino que también del donante, del receptor, de la función para la cual esta haya sido desarrollada y del operario

encargado de su producción, entre otras, por tal motivo el gran desafío de los laboratorios de terapia celular será implementar las correctas normas de fabricación de forma rigurosa y llevar a cabo una educación continua sobre la legislación y las BPM de estas terapias. Luego, resulta imprescindible lograr un nivel de conocimiento elevado respecto de lo que un sistema de calidad correctamente implementado puede garantizar para un producto que será administrado a seres humanos.

Si bien la terapia celular es un tratamiento innovador y que ofrece grandes esperanzas terapéuticas para enfermedades que hoy en día no tienen tratamiento, es necesario considerar todos los riesgos asociados a su producción, lo cual es un requisito básico para registrar un producto farmacéutico en Chile.

El principio base para la producción de terapia celular, debe ser la producción en condiciones asépticas y cumplir de forma rigurosa las BPM y BPL ya definidas en Normas Técnicas del Ministerio de Salud. El diseño de los laboratorios de producción corresponderá a un aspecto crítico de aseguramiento de la correcta implementación de estas normas, junto con la adecuada educación del personal a cargo de la elaboración. De las regulaciones analizadas (Europea y de Estados Unidos) existe el consenso de que es imprescindible un enfoque de gestión de riesgo en las etapas tempranas del desarrollo productivo así como un conocimiento acabado del proceso completo de elaboración, lo cual puede asegurar la más alta calidad de un producto de terapia celular que asegure la seguridad del paciente.

Será importante considerar para asegurar la calidad del producto no sólo las características de este, sino también las características del donante, las materias primas utilizadas en el proceso, los controles realizados durante el proceso, así como el programa de documentación que sustente todas las operaciones relativas al proceso de fabricación, capacitación, validación y calidad. De forma complementaria los criterios de liberación de lote deberán hacerse de acuerdo a los parámetros propuestos, para garantizar que cumplen con su identidad, pureza, potencia y seguridad microbiológica.

El diseño de un estudio clínico requiere indudablemente de la experiencia clínica que tenga el personal encargado de su realización y no puede basarse en las etapas clásicas de un ensayo convencional, la implementación de las normas BPM deben ser progresivas en cuanto al avance del ensayo y por tanto deberán estar implementadas en las etapas finales de este. La cantidad de individuos requerida para el ensayo, así como los criterios de inclusión del mismo deberán ser desarrollados por un grupo de expertos que sea avalado por información científica fidedigna.

No sólo es importante regular los aspectos referentes a la producción de estos productos, también queda pendiente una regulación a las prácticas del marketing que pueden ser aceptables para estas terapias, punto mencionado recurrentemente durante la realización del *focus group*, pero que por las mismas razones mencionadas anteriormente no pudo ser abordado en este trabajo de internado.

El conocimiento a nivel global sobre estas terapias no es totalmente acabado, y está en constante evolución, aún cuando en algunas naciones como Estados Unidos el conocimiento, desarrollo y uso de estas terapias lleva muchísimo tiempo. Sin embargo, hay un gran avance no sólo a nivel gubernamental, que ha planteado las normativas que regulan la obtención y aplicación clínica, sino que también existen asociaciones relacionadas al ámbito de la salud pública y/o productos farmacéuticos que ya han sentado las directrices necesarias como para que a nivel nacional se desarrolle la futura normativa que hoy se propone. Esta dinámica en el conocimiento acerca de estas terapias implica que toda normativa deberá serlo también, por lo que se sugiere que los aspectos que sean regulados por ley sean marcos regulatorios generales y los detalles susceptibles de evolucionar en función de la emergencia de nuevo conocimiento sea regulado mediante guías regulatorias.

La terapia celular se presenta como una gran oportunidad de tratamiento y cura para enfermedades que no cuentan con una terapia satisfactoria. Internacionalmente ya existen marcos regulatorios que han abordado el importante avance que estas terapias, sin embargo, a nivel latinoamericano este tema aún se encuentra en su infancia. No existen actualmente

regulaciones a nivel sudamericano y si bien varios países dentro de los cuales se incluye Brasil y Argentina, están desarrollando políticas en cuanto a terapias avanzadas se refiere, estas aún no se consolidan. Es necesario que a futuro esta normativa que hoy se propone de forma parcial se convierta en un gran marco regulatorio que dé acceso a un nuevo y promisorio campo de la ciencia al servicio de la salud pública. Si Chile logra acelerar la oficialización de un reglamento que regule la aplicación de la terapia celular en el territorio nacional, se convertirá en un pionero en este campo a nivel de Sudamérica, potenciando así la investigación de calidad que se desarrolla en el territorio nacional ejecutada por grupos de investigación serios y a la vez excluir a grupos inescrupulosos cuyo principal interés es lucrar en función de esta promisoriosa tecnología.

La propuesta presentada conducirá necesariamente a un desarrollo progresivo de estas terapias y al surgimiento de mayores conocimientos lo cual a futuro producirá nuevos desarrollos terapéuticos que plantearán nuevos requerimientos regulatorios que generarán la necesidad de una normativa nacional mayor referente a nuevas terapias biológicas.

8. Conclusiones

- El análisis comparativo de la legislación internacional vigente en torno a la terapia celular indica que si bien hay diferencias en cuanto a definiciones, los aspectos a regular son comunes e incluyen todos aquellos orientados a garantizar la seguridad y eficacia del producto terapéutico basado en células vivas. Estos aspectos han sido recogidos en la propuesta de reglamento presentada.
- Los actores del medio nacional requieren de un marco regulatorio que garantice la seguridad y eficacia de los productos de terapia celular producidos en laboratorios comprometidos con la calidad en beneficio de sus pacientes. La normativa chilena debe ser adaptada a las particularidades de la terapia celular.

9. Bibliografía

1. Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo del 13 de Noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada. Diario Oficial Europeo.
2. Caplan I, Correa D. The MSC: An Injury Drugstore. Cell Stem Cell.2011. 9:9-15.
3. Liras A. Future research and therapeutic applications of human stem cells: general, regulatory, and bioethical aspects. 2010. J Transl Med; 8: 131
4. Francisco J Blanco. Situación Actual de la Terapia Celular Somática en España. 2008. Ponencia Congreso AEBT.
5. FDA, Department of Health and Human Services. 1993. Application of Current Statutory Authorities to Human Somatic Cell Therapy Products and Gene Therapy Products.
6. Directiva (CE) 2001/83 de la comisión de 25 de Junio de 2003 que modifica la Directiva (CE) 2001/83 del Parlamento Europeo y del Consejo por la que se Establece un Código Comunitario sobre Medicamentos para Uso Humano.
7. Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre de 2006, sobre 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.
8. S. Ruiz, F. Abad-Santos. Regulación y evaluación de los ensayos clínicos de terapia celular. Med Clin (Barc). 2010; 135 (1): 35-39.
9. Directiva (CE) 2004/23 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de Marzo de 2004 relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos.
10. Resolución Exenta N° 334/2011. Instituto de Salud Pública de Chile.

11. Marovac, Jacqueline. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. 2001. *Rev. méd. Chile* 129(1): 99-106.
12. Draft guideline on the risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products. European Medicines Agency. 2012.
13. Ley N° 20.120. 2006. Ministerios de salud. Sobre la Investigación Científica en el Ser Humano, su Genoma, y Prohíbe la Clonación Humana.
14. Farmacopea de los Estados Unidos 35. Formulario Nacional 30. Capítulo 1046, pp 545 – 571.
15. Food and Drug Administration. Points to consider in human somatic cell therapy and gene therapy. Rockville, Md.: Center for Biologics Evaluation and Research, 1991.
16. Directiva (CE) 2009/120 de la Comisión de 14 de Septiembre de 2009 que modifica la Directiva (CE) 2001/83 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.
17. SR Burger. Current regulatory issues en cell and tissue therapy. *Cytotherapy*. 2003. Vol 5, N°4, 289-298.
18. EC. 2006. European Commission. http://ec.europa.eu/europeaid/evaluation/methodology/tools/too_fcg_res_es_es.htm (Página visitada el 29 de Octubre de 2012)
19. Hernández P. Métodos cualitativos para estudiar a los usuarios de la información. 2008. UNAM. Centro Universitario de Investigaciones Bibliotecológicas, pp 36.
20. Kessler y col. Regulation of somatic-cell therapy and gene therapy by the Food and Drug Administration. 1993. *N Engl J Med*; 329: 1169-1173.
21. Gee Adrian (ed). 2009. Cellular Therapy. GMP facilities and manufacturing. New York.

22. P. Au y col. FDA oversight of cell therapy clinical trials. 2012. *Sci. Transl. Med.* 4, 149fs31.
23. International Society for Stem Cell Research (ISSCR). 2008. Guía para la traslación clínica de las células madre.
24. Directiva (CE) 2001/20 del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
25. Code of Federal Regulations. 2008. Title 21, Volume 5. Part 314. Applications for FDA to market a new drug.
26. Guía tripartita armonizada de la conferencia internacional de armonización. 1996. Normas de Buenas Prácticas Clínicas.
27. FDA, Department of Health and Human Services. 2010. Guidance for Industry. Investigational New Drug Applications (INDs).
28. FDA, Department of Health and Human Services. 2011. Guidance for Industry. Process Validation: General principles and practices.
29. EMA, Guideline on Human Cell-Based Medicinal Products. 2007. Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products.

10. Anexos

10.1 Anexo N°1

Tabla N°1: Particularidades de la Terapia celular que la diferencian de otros tratamientos

- La naturaleza altamente innovadora de estas intervenciones
- Las grandes diferencias que pueden existir entre la fisiología humana y los modelos animales
- Diferente procedencia de las células (embrionarios, umbilicales, células pluripotenciales inducidas, células adultas, etc.) y la manipulación que han sufrido
- Actualmente hay poca experiencia con este tipo de tratamientos en humanos
- Las grandes esperanzas que pueden despertar en pacientes desesperados para los que no existen otras alternativas de tratamiento actualmente

Fuente: Adaptada de Ruiz y Santos, 2010

Tabla N°2: Riesgos Potenciales de la Terapia Celular

- Las células pueden migrar a diferentes tejidos y diferenciarse en tipos celulares no deseados
- Pueden fracasar en el desarrollo adecuado de la función que se busca
- Pueden presentar grandes variaciones de unos lotes a otros debido a diferentes fuentes de procedencia, a alteraciones genéticas o epigenéticas o por el número de pases del cultivo
- Pueden producir riesgo de desarrollar tumores, especialmente en el caso de las células madres embrionarias o las células madre pluripotenciales inducidas
- Muchos de los efectos adversos no van a ser reversibles porque las células se integran dentro de los tejidos del propio sujeto

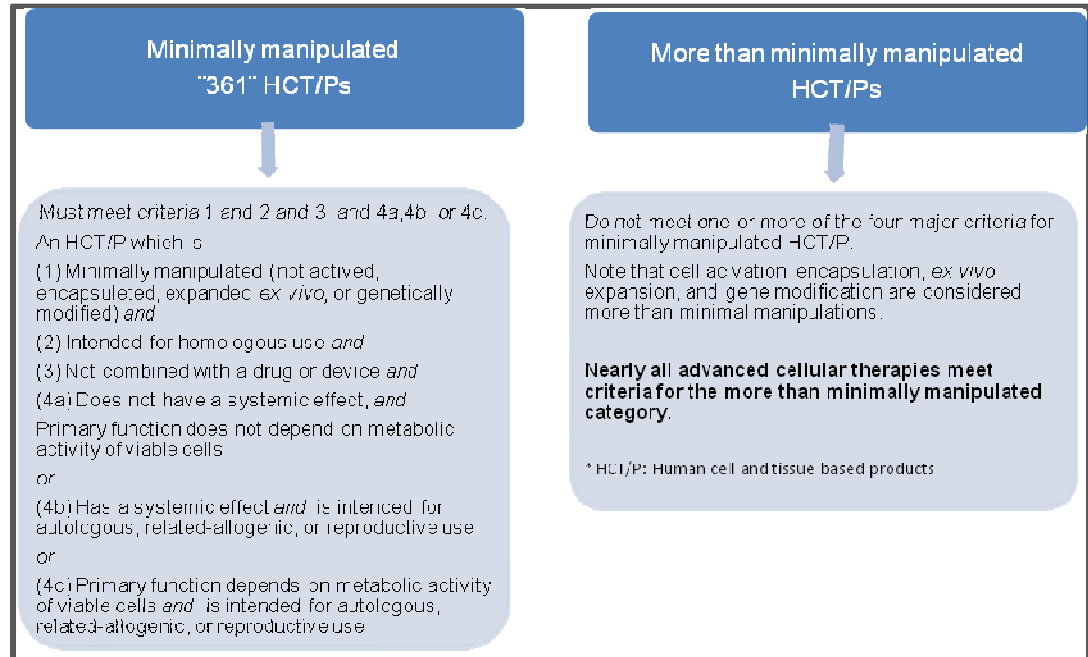
Fuente: Adaptada de Ruiz y Santos, 2010

Tabla N°3: Clasificación de las terapias celulares

Clasificación de las células utilizadas como terapia celular	
Criterio de clasificación	
Según potencialidad	Multipotenciales
	Unipotenciales
Según grado de manipulación	Células manipuladas
	Células Mínimamente manipuladas
Según fuente	Célula autóloga
	Célula alogénica
	Célula xenogénica
Según aplicación	Homóloga
	Heteróloga

Fuente: Elaboración propia

Tabla N°4: Ámbito de aplicación de la regulación para terapia celular según la FDA



Fuente: Burger, 2003

Tabla N° 5: Diferencias GMP entre medicamentos convencionales y productos de terapia celular

Diferencias en la fabricación GMP	 Medicamento convencional	 Terapia Celular
Materiales de partida	químico	biológico
Tipo de producto	genérico	autólogo/ alogénico
Tamaño de lotes	grandes	pequeños
Lugar de fabricación	Grandes instalaciones industriales	pequeñas instalaciones/ unidades hospitalarias
Cualificación del personal	↑↑	↑↑↑↑
Laboriosidad de la Fabricación	↑↑	↑↑↑↑
Automatización de procesos	Elevada	Escasa: procesos manuales
Técnicas de Control de Calidad	Técnicas análisis físico-químico	Técnicas análisis biológico
Costes de control de calidad/ lote	↑	↑↑↑↑
Coste de la fabricación	↑↑	↑↑↑↑
Estabilidad, vida útil	Mayor	Corta / muy corta
Transporte y distribución	Fácil	Complejo
Administración	Sencilla	Compleja - hospitalaria

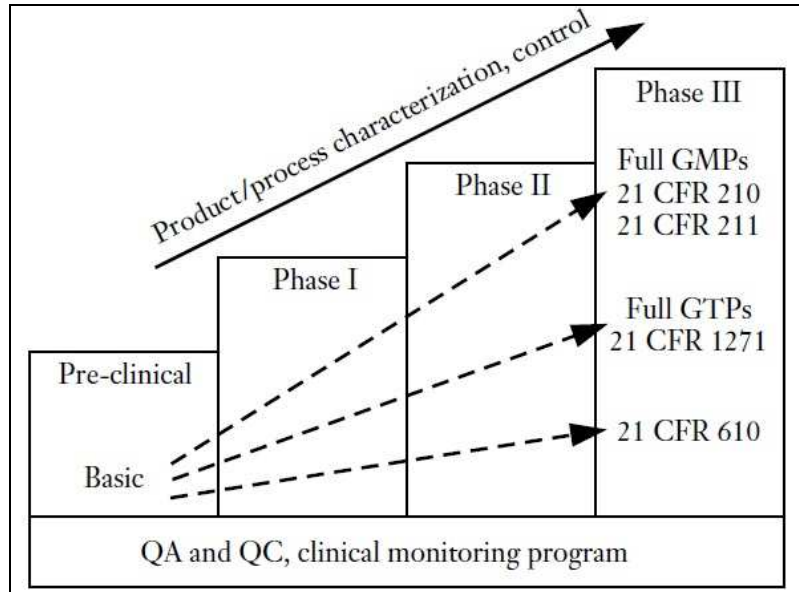
Fuente: Torres A. 2012.

Figura N°1: Requerimientos del Sistema de calidad según BPM



Fuente: Torres A. 2012.

Figura N°2: Requerimientos regulatorios de la FDA durante el desarrollo de productos de terapia celular y de tejidos.



Fuente: Adaptada de SR Burger, 2003

10.2 Anexo N°2: Invitación Grupo Focal

Helen Rosenbluth, jefe de subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias de ANAMED, tiene el agrado de invitarle a participar del *focus group* titulado: "Propuesta de Reglamento Chileno para la Producción, Distribución y Uso de productos de Terapia Celular, Terapia Génica y productos derivados de la Ingeniería de Tejidos". Esta actividad tendrá lugar en la sede de la Agencia Nacional del Medicamento, Marathon 1000, el día martes 15 de enero de 2012 a las 10:30 h. Se adjunta formulario de consentimiento para el manejo de la información para su conocimiento.



Dra. Helen Rosenbluth L.
 Jefa Subdepartamento Registro
 Agencia Nacional de Medicamentos
Instituto de Salud Pública de Chile

Marathon 1000, Ñuñoa, Santiago
 Teléfono: +56 (2) 25755320
 Red Minsal: 255320

10.3 Anexo N°3: Consentimiento Informado



Consentimiento Informado para participantes de investigación.

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes de la investigación denominada: **“Propuesta de reglamento chileno para la producción, distribución y uso de productos de terapia celular, terapia génica y productos derivados de la ingeniería de tejidos”**, una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

La presente investigación es conducida por Angélica Castro Miranda, estudiante de la carrera de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, en conjunto con Helen Rosenbluth, Jefa Subdepartamento de Registros, Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile.

El objetivo de este estudio es reconocer las necesidades regulatorias de los principales actores del medio nacional, referente a terapias avanzadas (celular, génica e ingeniería de tejidos), para plantear un futuro reglamento chileno para la producción, distribución y uso de estos productos.

Si usted accede a participar en este estudio, se le solicitará asistir el día 15 de enero del 2013, a las 10:30 horas a dependencias del Instituto de Salud Pública, ubicadas en avenida Marathon 1000, Ñuñoa, Santiago, para participar de un *focus group* referente al tema. Esto tomará aproximadamente 90 minutos de su tiempo.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los requeridos para esta investigación. El audio y video

que se obtendrá de esta entrevista grupal será utilizado solo con finalidades investigativas, sin que este pudiese ser utilizado con otro propósito.

Los datos recogidos en la entrevista no podrán ser cedidos sin el respectivo consentimiento expreso del participante, el cual se otorga en este acto. Además, la información no será asociada a un titular identificado o identificable, cumpliendo así con la ley N° 19.628 “Sobre protección de la vida privada”.

Declaro aceptar ser partícipe de este grupo focal siempre y cuando mi identidad se mantenga en total anonimato. Los datos de investigación cualitativa, serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos.

Estoy de acuerdo y autorizo el uso de datos cualitativos obtenidos por medio de grabación, filmación y/o notas de campo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique de ninguna forma.

Desde ya le agradecemos su participación.

Firma de consentimiento Informado para participantes de investigación

Acepto participar voluntariamente en esta investigación por medio de un focus group denominado: **“Propuesta de reglamento chileno para la producción, distribución y uso de productos de terapia celular, terapia génica y productos derivados de la ingeniería de tejidos”**. Para lo cual he sido informado (a) del objetivo de este estudio, y me encuentro completamente informado(a) sobre la utilización de los datos.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro

propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada

Nombre del Participante
(En letras de imprenta)

Firma del Participante

Fecha

10.4 Anexo N° 4: Glosario

Producto Celular: células de un individuo vivo que hayan sido sometidas a algún tipo de manipulación o que se usen de modo tal que sean reglamentada como terapia celular somática

Controles de proceso: son valoraciones o pruebas realizadas para garantizar que la calidad y la cantidad del producto en proceso sean suficientes para fabricar un producto final aceptable.

Proceso Operativo Estándar: documento escrito autorizado dando instrucciones actualizadas, numeradas en secuencia lógica y continua, para llevar a cabo operaciones de carácter general. Son documentos complementarios a la documentación de producción y para control y aseguramiento de la calidad.

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): normas técnicas mínimas establecidas y requeridas para todos los procedimientos involucrados en la elaboración de un producto farmacéutico, destinadas a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos.

Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL): conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas que garantizan que los datos generados por un sistema de control de calidad son reproducibles y representativos, asegurando la validez y confiabilidad de los resultados.

Validación del proceso: método para suministrar documentación probatoria de que el proceso de elaboración está controlado, es reproducible y capaz de generar uniformemente un producto que cumple con especificaciones determinadas.

Eficacia: aptitud de un producto farmacéutico para producir los efectos terapéuticos propuestos, determinada por métodos científicos y estudios clínicos realizados en seres humanos.

Procesamiento: todas las operaciones que implica la preparación, manipulación y acondicionamiento de las células destinadas a ser aplicadas en un individuo

Materiales auxiliares: componentes usados durante la fabricación del producto celular, pero que no deben estar presentes en el producto final. Ejemplos: medios de cultivo, soluciones, factores de crecimiento, entre otros.

Ex vivo: proceso que se lleva a cabo fuera de un organismo vivo.

In vivo: proceso llevado a cabo dentro de un organismo vivo.

10.5 Anexo N°5: Árbol de decisión en Terapia Celular. (Fuente: Elaboración propia)

