

Reglamentación sobre Células y Tejidos Humanos de la FDA

DIAPOSITIVA 1

Esta presentación se enfocará en células y tejidos humanos y detalles de los enfoques regulatorios de estos productos. Para ayudarlo a comprender los enfoques regulatorios, esta presentación en primer lugar proporcionará una breve historia de los enfoques regulatorios y una descripción de las células y tejidos cubiertos por el Título 21 del Código de Reglamentaciones Federales, o CFR, parte 1271.

DIAPOSITIVA 2

A comienzos de la década de 1990, el Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades de los EE. UU. informó que el HIV se había transmitido mediante el trasplante de tejido humano. También se presentaron informes que sugerían que se estaba importando tejido potencialmente inseguro para trasplantes en los Estados Unidos. El Comisionado de la FDA ordenó una investigación e identificó una necesidad inmediata de proteger la salud pública contra la transmisión de enfermedades, en particular el virus de HIV y de Hepatitis B y C, mediante el trasplante de tejido no adecuado. Esto condujo a la publicación de una regla final provisoria en diciembre de 1993, que se implementó de inmediato. La FDA aprobó esta regla en virtud de la autoridad de la Ley del Servicio de Salud Pública de los EE. UU., o Ley PHS, específicamente el artículo 361, que autoriza la creación y aplicación de reglamentaciones consideradas necesarias para prevenir la introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas.

Después de un período de comentarios públicos, la regla final se emitió en julio de 1997. Esta regla, denominada parte 1270, requirió ciertas pruebas de enfermedades contagiosas, exámenes de donantes y el mantenimiento de registros para el tejido humano destinado a trasplante. Tenía un alcance limitado, ya que solo cubría el examen de donantes y las pruebas de tejidos obtenidos de donantes no vivos, específicamente tejido musculoesquelético, tejido ocular y piel.

Ese mismo año, 1997, la FDA presentó un enfoque regulatorio consolidado que era más inclusivo, y cubría más células y tejidos, pero al mismo tiempo estaba clasificado por niveles y basado en el riesgo para permitir a la FDA ejercer supervisión regulatoria solo en la medida apropiada para proteger la salud pública. Cuando la FDA anunció este enfoque, explicó que se aplicaba a células humanas, tejidos y productos basados en células y tejidos, conocidos como HCT/Ps.

Este anuncio se siguió de una norma basada en comentarios del público y de los participantes y, debido a la complejidad, se implementó en tres reglas separadas. Estas reglas ahora están codificadas en el Título 21 del CFR parte 1271 y tienen vigencia desde el 25 de mayo de 2005.

DIAPOSITIVA 3

El Título 21 del CFR parte 1271 establece la base para la reglamentación de todos los HCT/Ps, y para algunos de estos productos, los denominados "HCT/Ps 361", es el único requisitos regulatorio. La FDA regula estos productos conforme a la autoridad del artículo 361 de la Ley PHS que cubre la prevención de la introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas. Para estar regulado exclusivamente por esta autoridad, un HCT/P debe cumplir los cuatro criterios que se describen en el Título 21 del CFR parte 1271.10(a). Tales HCT/Ps no se someten a revisión previa a la comercialización. Una gran variedad de HCT/Ps cumplen con los criterios de la reglamentación solo en función del artículo 361 de la Ley PHS. Este nivel de reglamentación se considera proporcional al riesgo presentado por los productos.

Los HCT/Ps que no cumplen con los criterios para ser regulados exclusivamente por el artículo 361 de la Ley PHS están regulados como medicamentos, dispositivos o productos biológicos. Están sujetos a las reglamentaciones específicas para los medicamentos, productos biológicos o dispositivos médicos, y las reglamentaciones sobre tejidos de la parte 1271.

Al aplicar el enfoque en niveles, basado en riesgo, de esta forma se ayuda a prevenir el manejo o procesamiento inadecuado que podría contaminar o dañar los tejidos al tiempo que asegura que se demuestre la seguridad y efectividad clínica de los HCT/Ps que están altamente procesados, utilizados para fines considerados no homólogos, combinados con otro artículo que presenta nuevas inquietudes de seguridad clínica, o que tiene un efecto sistémico.

DIAPOSITIVA 4

En primer lugar, debemos comprender qué se considera un HCT/P. Por definición regulatoria, un HCT/P incluye cualquier artículo que contenga o consista en células o tejidos humanos destinados para implante, trasplante, infusión o transferencia a un receptor humano. Esto abarca una amplia variedad de productos regulados por la FDA.

DIAPOSITIVA 5

Esta tabla contiene ejemplos de células y tejidos que se consideran HCT/Ps y están regulados como HCT/Ps 361, productos biológicos o dispositivos. Estos ejemplos no están destinados a ser inclusivos, o detallados, es decir, son generales y se incluyen solo como orientación. Los ejemplos en la primera columna en general están regulados como HCT/Ps 361 en tanto que cumplan con todos los criterios que se describen en el Título 21 del CFR parte 1271.10(a), como hueso, tendón, cartílago, tejido ocular, piel y células y tejidos reproductivos.

Algunos ejemplos de HCT/Ps regulados como productos biológicos incluyen células madre hematopoyéticas alogénicas no relacionadas, islotes pancreáticos alogénicos y células cultivadas de cartílago.

Algunos ejemplos de HCT/Ps regulados como dispositivos incluyen un producto que contiene tejido de tendón, hueso esponjoso, y una sutura de poliéster para usar en la

reconstrucción de ligamentos; y hueso desmineralizado con ciertos agentes de manipulación, como glicerol, hialuronato de sodio o gelatina.

DIPOSITIVA 6

Los productos que figuran en esta diapositiva se excluyen específicamente de la definición de HCT/P. La mayoría de estos productos recaen bajo la jurisdicción de otras partes de la FDA o el Departamento de Salud y Servicios Humanos. Por ejemplo, los productos de la sangre están regulados por la Oficina de Investigación y Revisión de la Sangre de la FDA en el CBER, y los productos de colágeno y de diagnóstico in vitro están regulados por el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica de la FDA. Los órganos vascularizados y los vasos sanguíneos recuperados con un órgano, y los aloinjertos vasculares compuestos y la médula ósea mínimamente manipulada son supervisados por la Administración de Recursos y Servicios de Salud.

DIPOSITIVA 7

Como se mencionó anteriormente, las reglamentaciones sobre tejidos 1271 entraron en vigencia el 25 de mayo de 2005. Las reglamentaciones en virtud de esta parte se dividen en seis subpartes: disposiciones generales, registro y lista de establecimientos, elegibilidad de donantes, buenas prácticas actuales de tejidos, requisitos adicionales e inspección y cumplimiento.

DIPOSITIVA 8

La subparte A explica el alcance y el propósito de las reglamentaciones sobre tejidos y proporciona definiciones de ciertos términos utilizados en las reglamentaciones. Un propósito de las reglamentaciones de tejidos en 1271 es crear un sistema electrónico de registro y lista de los establecimientos que fabrican HCT/Ps. El otro propósito es establecer la elegibilidad de donantes, buenas prácticas actuales de tejidos y otros procedimientos para prevenir la introducción, transmisión y propagación de enfermedades contagiosas mediante HCT/Ps. Un ejemplo de un término importante que se describe en esta subparte es fabricación. La fabricación se define como cualquiera o todos los pasos en la recuperación, procesamiento, almacenamiento, etiquetado, embalaje o distribución de células o tejidos humanos o en la selección o prueba de donantes de células o tejidos. Por ejemplo, las pruebas de enfermedades infecciosas en las muestras de sangre de donantes cumplen con la definición de fabricación porque son un paso en la prueba de un donante de células o tejidos.

DIPOSITIVA 9

La subparte A también describe los cuatro criterios que debe cumplir un producto para ser regulado exclusivamente por el artículo 361 de la Ley PHS. Una célula o tejido humano o un producto celular o basado en tejido que cumpla estos cuatro criterios está sujeto solo a las reglamentaciones del artículo 361 de la Ley PHS y Título 21 del CFR parte 1271, y no se requiere una presentación previa a la comercialización. La subparte A también describe ciertas excepciones bien definidas de las reglamentaciones.

DIPOSITIVA 10

La subparte B de la parte 1271 se refiere al registro y la lista. Como parte de la reglamentación, se determinó que, para que el sistema regulatorio fuera efectivo en prevenir la propagación de la enfermedad, se debe obtener información básica sobre la industria de HCT/P y sus productos. Estos datos iniciales ayudan a la agencia a reaccionar rápidamente a riesgos recientemente descubiertos y a conducir inspecciones. En consecuencia, los establecimientos que fabrican un HCT/deben registrarse y presentar una lista de cada HCT/P fabricado por el establecimiento. Los registros deben presentarse electrónicamente dentro de 5 días del inicio de las operaciones. El registro debe actualizarse al menos una vez al año incluso si no se produjeron cambios, con excepción de cambios en la titularidad, ubicación e información del agente, que deben actualizarse dentro de 30 días del cambio. Si se realizan cambios a los HCT/Ps fabricados, el establecimiento debe actualizar su lista en el momento del cambio o en cada mes de junio o diciembre, el que ocurra primero después del cambio.

DIPOSITIVA 11

Los establecimientos extranjeros que ofrecen HCT/Ps para importación en los Estados Unidos deben registrarse y figurar en la lista. Deben identificar a un agente de los EE. UU. que se ubique en los EE. UU. y tenga una dirección y número de teléfono en los EE. UU. El agente de los EE. UU. debe colaborar en las comunicaciones con el establecimiento extranjero y la programación de inspecciones. Se espera que todos los HCT/Ps distribuidos en los EE. UU. se fabriquen de acuerdo con las reglamentaciones de la FDA.

DIPOSITIVA 12

La FDA asignará un número de registro permanente a cada sitio. Es importante enfatizar que el registro no es el mismo que para la revisión previa a la comercialización, y no garantiza que un establecimiento cumpla con todas las reglamentaciones. La FDA determina el cumplimiento mediante inspecciones periódicas. El registro proporciona a la FDA una lista de establecimientos para inspeccionar y los productos que fabrican. Una vez que un establecimiento se registra, puede comercializar y distribuir HCT/Ps antes de una inspección de la FDA.

DIPOSITIVA 13

Como recordatorio, el enfoque de la parte 1271 es prevenir la introducción, transmisión y propagación de enfermedades contagiosas. Esto comienza con la evaluación de la fuente de células y tejidos, es decir el donante. La subparte C establece los requisitos para hacerlo mediante la determinación de elegibilidad del donante, o DE. La determinación de DE se basa en los resultados de la selección de donantes y las pruebas de donantes para ciertas enfermedades contagiosas. Un HCT/P no se debe implantar, trasplantar, infundir o transferir hasta que se haya determinado que el donante es elegible. Es decir, se debe completar y revisar el proceso antes de que se puedan usar las células o el tejido del donante.

Existe una excepción en que se puede usar un HCT/P antes de completar la determinación de DE. Esta excepción se aplica a casos de necesidad médica urgente documentada donde no hay un HCT/P comparable disponible y el destinatario probablemente sufra la muerte o morbilidad grave sin el HCT/P. En caso de una necesidad médica urgente documentada, también se pueden usar HCT/Ps de un donante no elegible. También existen usos adicionales limitados de HCT/Ps de un donante no elegible, como HCT/Ps para usar en un pariente con 1.º o 2.º grado de consanguinidad con el donante.

Existen ciertas excepciones en que no se requiere la determinación de elegibilidad del donante, por ejemplo, cuando el HCT/P está destinado para uso autólogo o para un uso reproductivo en una pareja de intimidad sexual del donante. También se incluyen excepciones adicionales para embriones para uso reproductivo. Para usar un HCT/P en cualquiera de estas situaciones, se deben observar requisitos especiales de etiquetado que se describen en las reglamentaciones.

DIPOSITIVA 14

De acuerdo con las reglamentaciones, se debe examinar a los donantes de HCT/P para detectar

- factores de riesgo de infecciones,
- y evidencia clínica de infección,

con enfermedades contagiosas relevantes. La selección de donantes incluye una revisión de una entrevista actual de revisión de la historia clínica para determinar factores de riesgo relevantes, una evaluación física de un donante no vivo, o el examen de un donante vivo en busca de evidencia física de enfermedad, y la revisión de los registros médicos y de otro tipo para detectar factores de riesgo, o evidencia clínica de enfermedad. Para la selección de donantes no vivos, los registros médicos disponibles pueden incluir los informes del médico forense o de la autopsia u otros registros disponibles que podrían proporcionar información para ayudar a evaluar el riesgo de una enfermedad contagiosa.

Se debe analizar una muestra del donante para detectar evidencia de infección. Estos exámenes deben realizarse mediante una prueba del donante con licencia, certificación o aprobación de la FDA de acuerdo con las instrucciones de uso del fabricante del kit de prueba. Las pruebas deben realizarse en un laboratorio certificado por las Enmiendas de Mejora de Laboratorios Clínicos, o CLIA, u otro laboratorio que cumpla con requisitos equivalentes, según lo determine el Centro de Servicios de Medicare y Medicaid. Hay pocos laboratorios con certificación CLIA fuera de los Estados Unidos.

La subparte C también contiene requisitos relacionados con los registros que deben acompañar el HCT/P cuando se distribuye, incluido un código claro de identificación colocado en el contenedor del HCT/P, y una declaración de si se ha determinado que el donante es elegible o no elegible mediante la selección y análisis con un resumen de los registros de respaldo.

La FDA ha publicado varios documentos de orientación sobre la determinación de elegibilidad del donante que se refieren a numerosas cuestiones de selección y prueba de donantes con numerosos ejemplos útiles. Los documentos de orientación no son reglamentaciones, sino que contienen la opinión actual de la FDA sobre ciertas cuestiones relacionadas con las reglamentaciones. Se pueden encontrar en el sitio web de orientación sobre tejidos de la FDA.

DIPOSITIVA 15

La determinación de elegibilidad se basa en la selección y pruebas del donante para detectar agentes relevantes de enfermedades contagiosas o enfermedades. La parte 1271 las define en una lista que incluye HIV y sífilis por nombre, y establece los criterios que permiten agregar agentes emergentes o recientemente identificados, como el virus del Zika, y estos nuevos agregados se comunican mediante orientaciones.

Actualmente, se debe analizar a todos los donantes de HCT/P para detectar HIV tipos 1 y 2; virus de hepatitis B y C; *Treponema pallidum*, el agente que causa la sífilis; encefalopatías espongiiformes contagiosas, o TSEs, que incluyen CJD; el virus del Nilo Occidental; el virus del Zika; sepsis y vacunas de una reciente vacunación contra la viruela. De ellos, también se debe analizar a todos los donantes para detectar HIV, virus de hepatitis B y C, sífilis y, para donantes vivos, el virus del Nilo Occidental.

Consistente con el enfoque basado en riesgo, existen ciertos agentes que se consideran relevantes solo para ciertos tejidos, y la FDA requiere la selección y prueba. Los donantes de células y tejidos reproductivos deben seleccionarse y analizarse para detectar *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoea*. Los donantes de células y tejidos ricos en leucocitos como semen y células hematopoyéticas progenitoras deben seleccionarse y analizarse para detectar HTLV y CMV, aunque un donante con CMV positivo no se considera necesariamente no elegible, ya que el CMV no se ha identificado como agente relevante de una enfermedad contagiosa.

Los detalles con respecto a los enfoques específicos de la selección y los tipos de pruebas que la FDA considera apropiados para cumplir con estos requisitos se describen en los documentos de orientación disponibles en el sitio web de la FDA.

DIPOSITIVA 16

La subparte siguiente de la parte 1271, subparte D, describe los requisitos que los fabricantes deben seguir para garantizar que los HCT/Ps no contengan agentes de enfermedades contagiosas, no estén contaminados y no se contaminen durante la fabricación. Estas buenas prácticas actuales de tejidos impiden la introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas como virus, bacterias, hongos, parásitos y agentes de TSE. Rigen los métodos utilizados y los establecimientos y controles utilizados para la fabricación de HCT/Ps. Nuevamente, la definición de fabricación incluye cualquiera o todos los pasos en la recuperación,

procesamiento, almacenamiento, etiquetado, embalaje o distribución de células o tejidos humanos.

Debido a la amplia variedad de tejidos cubiertos, los objetivos de esta subparte son amplios y están destinados a permitir a los fabricantes flexibilidad para cumplir los requisitos. La mayoría de los requisitos de buenas prácticas actuales de tejidos no son tan específicos como las buenas prácticas de fabricación para un producto biológico licenciado o las reglamentaciones del sistema de calidad para dispositivos médicos. El establecimiento debe determinar cómo cumplir estos objetivos mediante sus propios procedimientos.

DIAPPOSITIVA 17

Esta diapositiva muestra la lista del contenido de los requisitos de las buenas prácticas actuales de tejidos. Como puede ver, es integral, y cubre los pasos al comienzo del proceso, como la determinación de elegibilidad y recuperación del donante, hasta los pasos finales, como la distribución y seguimiento. La FDA ha publicado un documento de orientación para ayudar a los fabricantes a cumplir con estos requisitos.

DIAPPOSITIVA 18

Ahora veamos algunos de los requisitos de CGTP que le ayudarán a comprender mejor el nivel general de detalle y cómo ayudan a cumplir con los objetivos del CFR parte 1271. Uno es un requisito de que se deben establecer y mantener procedimientos para cumplir con las buenas prácticas actuales de tejidos para todos los pasos realizados durante la fabricación del HCT/P. Es un requisito bastante general y permite al fabricante determinar qué es mejor para diseñar e implementar los procedimientos, en tanto estén destinados a prevenir circunstancias que aumenten el riesgo de introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas mediante el uso de HCT/Ps. De acuerdo con esta reglamentación, tales procedimientos deben revisarse, aprobarse y seguirse, y deben estar disponibles para el personal.

Según la reglamentación, el fabricante puede adoptar procedimientos estándar de otra organización. Por ejemplo, la Asociación Estadounidense de Bancos de Tejidos es una asociación de la industria que posee estándares muy detallados. Los fabricantes miembro pueden adoptar los procedimientos en los estándares que también cumplan con las reglamentaciones correspondientes de la FDA.

DIAPPOSITIVA 19

Las buenas prácticas actuales de tejidos incluyen el requisito de crear un registro simultáneamente con cada paso de fabricación. Existen requisitos específicos sobre el contenido de cada registro, como la identidad de la persona que realiza el trabajo y el historial completo del trabajo realizado. Tales registros de fabricación deben conservarse por al menos 10 años después de la administración del producto, o si no se conoce la fecha de administración, al menos 10 años después de la fecha de distribución, disposición o vencimiento del HCT/Ps, la que sea última.

DIPOSITIVA 20

Otro requisito de las buenas prácticas de tejidos establece la forma de seguimiento de los productos por parte de los establecimientos. La FDA requiere un método para el seguimiento del producto desde el donante al consignatario, y del consignatario al donante. El consignatario es habitualmente el hospital o el médico que utiliza las células o tejidos. Se debe asignar y etiquetar a cada HCT/P un código único de identificación que relacione el HCT/P al donante y a todos los registros correspondientes al HCT/P. Estos requisitos de seguimiento facilitarán la investigación de una transmisión real o sospechada de una enfermedad contagiosa y la acción correctiva apropiada y oportuna.

DIPOSITIVA 21

La subparte E se aplica a los HCT/Ps no reproductivos que se describen en 1271.10, regulados exclusivamente por el artículo 361 de la Ley PHS.

De acuerdo con los objetivos de la parte 1271, la subparte E requiere el informe de eventos que estén o puedan estar relacionados con el riesgo de transmisión de una enfermedad contagiosa. Existen dos tipos de informes de HCT/P: reacciones adversas en el receptor cuando existe una posibilidad razonable de que la reacción haya sido ocasionada por HCT/P, y las desviaciones que ocurren durante la fabricación cuando se determina que existe la posibilidad de contaminación de un producto distribuido.

Esta subparte también describe los requisitos de etiquetado que se aplican especialmente a HCT/Ps no reproductivos regidos exclusivamente por las reglamentaciones en el Título 21 del CFR parte 1271.

DIPOSITIVA 22

De acuerdo con el requisito de informe de reacciones adversas al HCT/P, los fabricantes deben investigar las reacciones adversas relacionadas con una enfermedad contagiosa en conexión con un HCT/P entregado para distribución. El fabricante también debe informar la reacción dentro de 15 días calendario, si es fatal, causa un daño permanente o requiere intervención médica o quirúrgica, incluida la hospitalización. Esto se realiza a través de nuestro sistema MedWatch. Puede encontrar el formulario e instrucciones en el sitio web de la FDA.

DIPOSITIVA 23

El segundo tipo de informes obligatorios de HCT/P son los informes de desviaciones. De forma similar a las reacciones adversas, todas las desviaciones relacionadas con HCT/Ps distribuidos deben investigarse, pero solo las desviaciones relacionadas con CGTPs centrales deben informarse tal como se describe en la reglamentación. Esto describe desviaciones ocurridas dentro del establecimiento del fabricante responsable o en un establecimiento contratado que haya intervenido en el proceso de fabricación. Las desviaciones de HCT/P deben informarse dentro de 45 días de su descubrimiento. El formulario y las instrucciones están disponibles en el sitio web de la FDA.

DIAPPOSITIVA 24

Además de los requisitos de informe, la subparte E también incluye los requisitos de etiquetado que se aplican especialmente a HCT/Ps no reproductivos regidos exclusivamente por las reglamentaciones en el Título 21 del CFR parte 1271. Estos incluyen información que se debe colocar en la etiqueta, como una descripción del producto, la fecha de vencimiento (si la hubiere) y las advertencias obligatorias. Otra información de la etiqueta, como la temperatura de almacenamiento, otras advertencias e instrucciones de uso deben aparecer en la etiqueta o acompañar el HCT/P. Tenga en cuenta que estos requisitos de etiquetado no son tan detallados como los aplicados a un fármaco, dispositivo o producto biológico licenciado.

DIAPPOSITIVA 25

La última subparte, la subparte F, se aplica solo a los HCT/Ps regulados exclusivamente por el artículo 361 de la Ley PHS. Esta subparte describe el proceso de inspección que ocurre con o sin notificación previa y según la frecuencia establecida por la FDA. Los inspectores de la FDA trabajan en oficinas del distrito en todos los Estados Unidos, y en el extranjero, para inspeccionar los establecimientos extranjeros que importan HCT/Ps a los Estados Unidos. Durante una inspección, la FDA puede tomar muestras, entrevistar al personal y revisar y copiar registros. Se siguen procedimientos para mantener la confidencialidad de la información del donante y el receptor.

DIAPPOSITIVA 26

El resto de la subparte F se refiere a otros aspectos de las inspecciones y el cumplimiento. Cuando un fabricante ofrece HCT/Ps para su importación a los Estados Unidos, se debe proporcionar información a la oficina del distrito de la FDA en el puerto de entrada. Este requisito no se aplica a ciertos HCT/Ps importados, como células madre de sangre periférica regulados exclusivamente por el artículo 361 de la Ley PHS o tejidos reproductivos donados por una pareja de intimidad sexual del receptor. En general, se pueden transportar directamente al consignatario sin retenerse para la decisión de admisibilidad en el puerto de entrada.

La segunda cuestión cubierta es una descripción de las acciones que se pueden tomar si los inspectores de la FDA encuentran violaciones a las reglamentaciones y, en consecuencia, una protección inadecuada contra el riesgo de una enfermedad contagiosa. La FDA puede ordenar un retiro del producto en violación o, para violaciones particularmente ofensivas, incluso la suspensión de la fabricación.

DIAPPOSITIVA 27

Esta diapositiva contiene recursos útiles relacionados con la reglamentación de HCT/Ps por parte de la FDA.

DIAPPOSITIVA 28

Si tiene alguna pregunta con respecto a la reglamentación de HCT/Ps por parte de la FDA, puede contactar a la FDA. Esta diapositiva contiene información para contactar al

Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA por teléfono o por correo electrónico.

DIAPOSITIVA 29

De esta forma concluye la presentación: “Reglamentación de la FDA sobre células y tejidos humanos”. Deseamos agradecer a quienes participaron en su desarrollo. Gracias.