

## Regulación de las Células y los Tejidos Humanos por la FDA

### DIAPOSITIVA 1

Esta presentación se enfocará en las células y los tejidos humanos y detalles de los enfoques reguladores para estos productos. Para ayudarlo a comprender los enfoques reguladores, esta presentación proporcionará primero unos antecedentes breves del desarrollo de los enfoques reguladores, y una descripción de las células y los tejidos cubiertos bajo el Título 21 del Código de Reglamentos Federales, (Code of Federal Regulations, o “CFR”), sección 1271.

### DIAPOSITIVA 2

A principios de la década de los 90, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades reportó que el VIH había sido transmitido por medio de trasplante de tejidos humanos. También hubo reportes que sugerían que tejidos potencialmente no seguros para el trasplante estaban siendo importados a los Estados Unidos. El Comisionado de la FDA ordenó una investigación e identificó una necesidad inmediata de proteger la salud pública de la transmisión de enfermedades, especialmente el VIH y la Hepatitis B y C, a través de trasplantes de tejidos no idóneos. Esto conllevó a la publicación de una norma definitiva en diciembre de 1993 que fue inmediatamente implementada. La FDA promulgó esta norma bajo la autoridad de la Ley de Servicios de la Salud Pública de EE.UU., específicamente la Sección 361, que autoriza la creación y ejecución de reglamentos juzgados necesarios para prevenir la introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas.

Después de un periodo para recibir comentarios del público, la norma definitiva se emitió en julio de 1997. Esta norma, llamada Parte 1270, exigía realizar pruebas de detección de ciertas enfermedades contagiosas, evaluación de donantes, y conservación de registros para tejidos humanos destinados al trasplante. Era de alcance limitado en el sentido de que sólo abordaba la evaluación y realización de pruebas de donantes para tejidos obtenidos de donantes no vivos, específicamente tejido músculo-esquelético, tejido ocular, y piel.

Ese mismo año, 1997, la FDA presentó un enfoque regulador consolidado que era más inclusivo, cubriendo todas las células y todos los tejidos, pero al mismo tiempo era escalonado y basado en el riesgo, para permitir menos evaluación reguladora de productos que se hubieran determinado que son menos riesgosos. Cuando la FDA anunció este enfoque, explicó que el enfoque aplicaba a las células y los tejidos humanos y a productos celulares o basados en los tejidos, conocidos como HCT/Ps por sus siglas en inglés.

Este anuncio fue seguido por la creación de normas con retroalimentación del público y partes interesadas, y debido a su complejidad, se implementó en tres partes o normas aparte. En la actualidad está codificado bajo la sección 1271 del Título 21 del Código de Reglamentos Federales (21 CFR 1271), y entró en efecto el 25 de mayo de 2005.

### DIAPOSITIVA 3

21 CFR 1271 dispone la base para la regulación de todos los HCT/Ps, y para algunos de estos productos, es el único requisito regulador. De nuevo, la FDA regula estos productos bajo la autoridad de la Sección 361 de la Ley de Servicios de la Salud Pública, o Ley PHS, que trata sobre la prevención de la introducción, transmisión, o propagación de enfermedades infecciosas. Los productos regulados exclusivamente bajo esta autoridad no

se someten a una revisión previa al lanzamiento al mercado. Una amplia gama de productos celulares y de tejidos satisfacen el criterio para su regulación exclusiva bajo la Sección 361 de la Ley PHS. Se estima que este nivel de regulación es acorde con el riesgo que representan los productos.

Los HCT/Ps que no satisfacen los criterios para ser regulados exclusivamente bajo la Sección 361 de la Ley PHS se regulan como fármacos, dispositivos, y/o productos biológicos. Éstos se encuentran sujetos a los reglamentos específicos para los fármacos, los productos biológicos, o los dispositivos médicos. Los reglamentos para tejidos de la Parte 1271 suplementan estos otros requisitos.

Al aplicar el enfoque escalonado y basado en el riesgo de esta forma, se puede prevenir manipulaciones o procesamientos indebidos que pudieran contaminar o dañar los tejidos, al mismo tiempo que se asegura que la seguridad y efectividad clínica sean demostradas para células y tejidos más complejos que son altamente procesados, usados para fines que no sean el reemplazo de tejidos naturales, combinado con componentes que no son tejidos, o que tienen efectos sistémicos.

#### DIAPOSITIVA 4

Esta diapositiva muestra una lista general de la amplia variedad de células y tejidos que se consideran como HCT/Ps de conformidad con la definición que aparece en el reglamento. Como pueden ver, muchos HCT/Ps provienen de donantes difuntos, incluyendo los anteriormente mencionados tejidos músculo-esqueléticos, oculares y de la piel, así como también válvulas de corazones humanos y duramadre. También hay HCT/Ps de donantes vivos, como las células y los tejidos reproductivos, y terapias de células madre.

#### DIAPOSITIVA 5

Los productos enumerados en esta diapositiva están específicamente excluidos de la definición de HCT/Ps. La mayoría de estos productos caen bajo la jurisdicción de otras partes de la FDA o del Departamento de Salud y Servicios Humanos. Por ejemplo, los productos sanguíneos son regulados por la Oficina de Investigación y Revisión Hematológica de la FDA dentro del CBER, y el colágeno y los productos diagnósticos in vitro son regulados por el Centro para Dispositivos y Salud Radiológica de la FDA. Los órganos vasculares y los vasos sanguíneos recuperados con un órgano, así como también las médulas óseas mínimamente manipuladas provenientes de donantes voluntarios no emparentados son supervisados por la Administración de Recursos y Servicios de Salud.

#### DIAPOSITIVA 6

La Sub-parte A explica el alcance y objetivo del reglamento, y proporciona definiciones de los términos usados en los reglamentos. La Sub-parte A también esboza los cuatro criterios que debe satisfacer un producto para poder ser regulado exclusivamente bajo la Sección 361 de la Ley PHS. Los productos mínimamente manipulados o procesados, desempeñan la misma función básica en el receptor que en el donante, y no están combinados con otro fármaco o dispositivo, y no tienen un efecto sistémico o metabólico. Una célula o tejido humano, o un producto celular o producto basado en tejidos que satisface todos los cuatro criterios, se encuentra sujeto exclusivamente a la regulación bajo la Sección 361 de la Ley PHS, y por lo tanto no requeriría ninguna presentación previa a la comercialización. La Sub-parte A también describe ciertas excepciones bien definidas a los requisitos.

### DIAPOSITIVA 7

Hay algunas definiciones incluidas en la Sub-parte A que serán explicaciones útiles, para que puedan entender los reglamentos. Los HCT/Ps se definen como artículos que contienen o consisten de células o tejidos humanos destinados a implantes, trasplantes, infusiones, o transferencias a un receptor humano.

Manufactura o fabricación se define como cualquier y todo paso en la recuperación, procesamiento, almacenamiento, etiquetado, empaçado, o distribución de una célula o tejido humano, o en la evaluación o análisis de donantes de tejidos o células. Por ejemplo, los análisis de muestras de sangre de donantes para detectar enfermedades infecciosas satisface la definición de manufactura, porque se trata de un paso en la evaluación de un donante de células o tejidos.

### DIAPOSITIVA 8

La Sub-parte B de la Parte 1271 aborda los temas de registro y listado. Como parte de la creación de normas, se determinó que para que el sistema regulador fuera efectivo en prevenir la propagación de enfermedades, se debía obtener información básica sobre la industria de HCT/Ps y sus productos. Estos datos iniciales de referencia ayudan a la agencia a reaccionar rápidamente a riesgos recién descubiertos y a realizar inspecciones. Por lo tanto, los establecimientos que fabrican un HCT/P deben registrarse y suministrar una lista de cada HCT/P fabricado en el establecimiento. Esto debe hacerse dentro de 5 días a partir del inicio de las operaciones, y debe actualizarse por lo menos una vez al año.

Es importante enfatizar que el registro no es lo mismo que una revisión previa al lanzamiento al mercado, ni tampoco asegura el cumplimiento de todos los reglamentos. La FDA determina el cumplimiento por medio de inspecciones periódicas. El registro le da a la FDA una lista de los establecimientos y productos a inspeccionar. Una vez que se registra un establecimiento, éste puede entonces comercializar y distribuir su producto sin una inspección de la FDA.

### DIAPOSITIVA 9

Los establecimientos extranjeros que importan HCT/Ps a los Estados Unidos también deben registrarse. Ellos deben identificar a un agente americano localizado en los Estados Unidos con una dirección y un número telefónico. El agente americano debe ayudar con las diferencias de idioma y facilitar las inspecciones en el extranjero. La expectativa es que todos los HCT/Ps distribuidos en los Estados Unidos sean fabricados de conformidad con los requisitos de la FDA en los EE.UU.

### DIAPOSITIVA 10

Este es el formulario de registro 3356, disponible a través del sitio Web de la FDA. La información del establecimiento se ingresa en el lado izquierdo del formulario, y la información de listado se ingresa en el lado derecho. Se puede presentar a la FDA por correo o por fax, o electrónicamente a través de la Internet. Se alienta hacer presentaciones electrónicas. En la actualidad, más del 70 por ciento de las presentaciones son electrónicas. El sitio Web tiene instrucciones para registrarse electrónicamente, así como también información de contacto para preguntas relacionadas con el registro.

### DIAPOSITIVA 11

Esta diapositiva muestra una fotografía de la distribución actual de los establecimientos

registrados en la base de datos. Como notarán, hay un número importante de empresas con estatus de registro inactivo. El motivo para esto es que un número de las empresas registradas con la FDA no estaban obligadas a hacerlo. Cuando se vuelve evidente que no es necesario el registro de tales establecimientos, el estatus de registro revierte a inactivo. Igualmente, la FDA exige que los distribuidores de células y tejidos humanos se registren. Hay una gran cantidad de distribuidores independientes que distribuyen principalmente dispositivos médicos. Tales distribuidores se registran porque planean comenzar a distribuir HCT/Ps. Sin embargo, cuando sus planes nunca se materializan, o cuando dejan de distribuir HCT/Ps, su registro de vuelve inactivo.

La mayoría de los establecimientos activos son fabricantes de productos músculo-esqueléticos y oculares. Los establecimientos de células madre hematopoyéticas están en segundo lugar en el número de establecimientos registrados, seguidos de establecimientos que manejan tejidos reproductivos tales como bancos de esperma y clínicas de fertilización in vitro que evalúan y analizan a los donantes para donaciones anónimas y directas.

También es de notar que casi 300 empresas internacionales se encuentran registradas con la FDA. La mayoría de éstas importan o planean importar células progenitoras hematopoyéticas listadas en registros internacionales. Como ya se mencionó, estas empresas que importan HCT/Ps a los Estados Unidos están obligadas a registrarse con la FDA.

#### DIPOSITIVA 12

A modo de 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 las células y los tejidos. La Sub-parte C establece los requisitos para hacerlo por medio de la determinación de elegibilidad de donantes. La determinación se basa en los resultados de las evaluaciones de donantes y los análisis de donantes para la detección de ciertas enfermedades contagiosas. Un HCT/P no debe ser implantado, trasplantado, infundido o transferido hasta tanto se haya determinado que el donante es elegible. Eso es, este proceso debe completarse y revisarse antes de poder utilizar el tejido del donante.

Hay algunas excepciones a cuándo no se requiere la determinación de elegibilidad de un donante. Por ejemplo, cuando el HCT/P está destinado para uso autólogo o se trata de células o tejidos reproductivos provenientes de un compañero sexualmente íntimo.

Además, existen situaciones limitadas donde las células y los tejidos de un donante que se determinó no ser elegible, pueden ser usadas. Por ejemplo, en casos de necesidad médica urgente documentada de donaciones de células madre hematopoyéticas cuando no hay un HCT/P comparable disponible y es probable que el receptor fallezca o sufra de morbosidad grave sin las células donadas. También hay una excepción para permitir a donantes emparentados para uso alogénico en parientes consanguíneos de primer y segundo grado, aun si el donante emparentado podría tener un factor de riesgo o un resultado de prueba que de otro modo lo harían inelegible. Se hace una excepción similar para donaciones directas de uso reproductivo donde el donante de un gameto conoce y es conocido por un receptor específico antes de la donación. Con ciertos criterios de etiquetado y notificación, en estas situaciones se permite el uso de HCT/Ps de donantes que se determinan ser inelegibles.

### DIPOSITIVA 13

De acuerdo con los reglamentos, los donantes de HCT/Ps deben ser evaluados para determinar los factores de riesgo y evidencia clínica de enfermedades. La evaluación de donantes incluye una entrevista de antecedentes médicos para determinar factores de riesgo o trastornos relevantes, una evaluación física de un donante no vivo, o un chequeo de un donante vivo, en búsqueda de evidencia física de enfermedad, y una revisión del expediente médico para determinar cualquier evidencia clínica de enfermedad.

Para la evaluación de donantes no vivos, los expedientes médicos disponibles podrían incluir los registros del médico forense o un informe de autopsia que pudieran proporcionar información para ayudar a determinar el riesgo de enfermedades contagiosas.

El análisis de los donantes debe hacerse usando una prueba de evaluación de donantes adecuada acreditada, aprobada o autorizada por la FDA, de conformidad con las instrucciones del fabricante. Las pruebas o análisis deben realizarse en un laboratorio certificado por la CLIA o en cualquier otro laboratorio que haya satisfecho requisitos equivalentes según lo determinen los Centros para Servicios de Medicare y Medicaid. No hay muchos laboratorios certificados por la CLIA fuera de los Estados Unidos

La FDA ha publicado un documento de orientación sobre la determinación de elegibilidad de donantes que aborda muchos asuntos relacionados con la evaluación y el análisis de donantes con muchos ejemplos útiles. Los documentos de orientación propiamente dichos no son legalmente vinculantes, pero ofrecen el pensamiento actual de la FDA sobre ciertos asuntos. Se pueden encontrar en el sitio Web de la FDA.

### DIPOSITIVA 14

La determinación de la elegibilidad se basa en la evaluación y el análisis de donantes para detectar agentes o enfermedades contagiosas relevantes. La Parte 1271 los define listando algunos como el VIH y la Hepatitis por su nombre, así como también proporcionando criterios que permiten añadir agentes emergentes o recién identificados como el virus del Nilo Occidental.

Todos los donantes de HCT/Ps deben someterse a la evaluación y pruebas de detección del VIH1 y 2; hepatitis B y C; y sífilis. Se exige la evaluación de detección de encefalopatías espongiiformes, incluyendo CJD, ya que no hay una prueba con licencia disponible. También existe un requisito de evaluación de detección del Virus del Nilo Occidental, vacunación reciente contra la viruela, y septicemias.

En concordancia con el enfoque basado en el riesgo, hay algunos agentes que se consideran relevantes sólo para ciertos tejidos, y la FDA exige en consecuencia que se realicen evaluaciones y pruebas. Se debe evaluar y analizar a los donantes de células y tejidos reproductivos para detectar la "Clamidia trachomatis" y la "Neisseria gonorrhoea." Las células y los tejidos ricos en leucocitos incluirían el semen y aquellos de origen hematopoyético. Los donantes de tales células y tejidos deben ser evaluados y analizados para detectar el VLTH y el CMV, aunque si se descubre que un donante es positivo para el CMV, éste no se considera ilegible.

### DIPOSITIVA 15

La próxima sub-parte de la Parte 1271, la Sub-parte D, describe los requisitos que deben

seguir los fabricantes para asegurar que los HCT/Ps no contengan agentes de enfermedades contagiosas, que no estén contaminados, y que no se contaminen durante el proceso de fabricación. Estos requisitos actuales de buenas prácticas de tejidos previenen la introducción, transmisión o propagación de enfermedades contagiosas, incluyendo virus, bacterias, hongos, parásitos, y agentes de Encefalopatía Espongiforme Transmisible. Ellos rigen los métodos, instalaciones y controles usados en la fabricación de HCT/Ps. De nuevo, la definición de fabricación incluye cualquier y todo paso en la recuperación, procesamiento, almacenamiento, etiquetado, empaçado, o distribución de una célula o tejido humano.

Debido al amplio rango de tejidos cubiertos, las metas son amplias y están diseñadas para permitir a los fabricantes tener flexibilidad para satisfacer los requisitos. La mayoría de los Buenas Prácticas de Tejidos no son tan específicas como las buenas prácticas de manufactura para productos biológicos con licencia o el reglamento del sistema de calidad para los dispositivos médicos. El establecimiento debe determinar cómo satisfacer estas metas por medio de sus propios procedimientos.

#### DIPOSITIVA 16

Esta diapositiva muestra la lista de lo que se encuentra cubierto en las buenas prácticas de tejidos actuales. Como pueden ver, la lista es exhaustiva, cubriendo desde pasos al principio del proceso, como la determinación de la elegibilidad de los donantes y la recuperación, hasta pasos al final, como la distribución y el rastreo. La FDA ha publicado un documento de orientación al respecto para ayudar a los fabricantes a cumplir con estos requisitos.

#### DIPOSITIVA 17

Ahora revisemos algunos de los requisitos de las buenas prácticas de tejidos actuales, que le darán un mejor entendimiento de su nivel general de detalle, y un sentido de cómo ayudan a alcanzar las metas de la Parte 1271 del CFR. Uno es un requisito que exige que se debe establecer y mantener procedimientos para satisfacer las buenas prácticas de tejidos actuales para todos los pasos que se desempeñan durante la fabricación del HCT/P. Como podrán ver, se trata de un requisito bastante general y permite al fabricante determinar qué es lo mejor en el diseño e implementación de los procedimientos, siempre y cuando estén diseñados para prevenir circunstancias que aumenten el riesgo de introducción, transmisión, o propagación de enfermedades contagiosas por medio del uso de HCT/Ps. De acuerdo con este reglamento, tales procedimientos deben ser revisados y aprobados, estar disponibles al personal, y ser seguidos.

Por reglamento, el fabricante puede adoptar procedimientos estándar de otra organización. Por ejemplo, la Asociación Americana de Bancos de Tejidos (American Association of Tissue Banks) es una asociación de la industria que tiene estándares bien detallados. Los fabricantes miembros pueden adoptar y utilizar los procedimientos contenidos en los estándares que también se conformen con el reglamento correspondiente de la FDA.

#### DIPOSITIVA 18

La Buenas Prácticas de Tejidos incluyen un requisito para la creación de un registro cuando se requiera documentar cualquier acción. Hay algunos requisitos específicos sobre lo que debe incluir el registro, como la identidad de la persona que desempeña el trabajo, y un historial completo del trabajo desempeñado. Tales registros manufactureros deben

retenerse por al menos 10 años luego de la administración del producto.

Existen otros registros que deben acompañar al HCT/P cuando es distribuido, incluyendo un código de identificación único fijado al envase del HCT/P, así como también una declaración sobre si el donante se determinó ser elegible o inelegible por medio de evaluaciones y pruebas con un resumen de registros de apoyo.

#### DIAPOSITIVA 19

Otro requisito de las buenas prácticas de tejidos trata sobre cómo los establecimientos rastrean sus productos. La FDA exige un método para rastrear el productos desde el donante hasta el consignatario, normalmente el hospital o médico que usa las células o tejidos – y desde el consignatario hasta el donante [sic]. Cada HCT/P debe ser asignado y etiquetado con un código de identificación único que relaciona al HCT/P con el donante y con todos los registros pertenecientes al HCT/P. Estos requisitos de rastreo facilitarán la investigación de una transmisión verdadera o sospechada de una enfermedad contagiosa, y la acción correctiva apropiada y oportuna.

#### DIAPOSITIVA 20

Las dos últimas sub-partes de la Parte 1271 del Título 21 del CFR sólo aplican a los HCT/Ps que son exclusivamente regulados según la Sección 361 de la Ley PHS.

De conformidad con las metas de la Parte 1271, la FDA exige el reporte de eventos que estén o pudieran estar relacionados con riesgos de transmisión de enfermedades contagiosas. Existen dos tipos de reportes para HCT/Ps: acciones adversas en el receptor, donde hay una posibilidad razonable de que la reacción fue ocasionada por el HCT/P, y desviaciones que ocurren durante la fabricación, donde se determinó que existe una posibilidad de contaminación de un producto distribuido.

En breve esta presentación revisará brevemente los requisitos de etiquetado que aplican específicamente a los HCT/Ps exclusivamente regulados según el reglamento contenido en la Parte 1271 del Título 21 del CFR.

#### DIAPOSITIVA 21

De acuerdo con el requisito de reporte de reacciones adversas de HCT/Ps, los fabricantes deben investigar las reacciones adversas que involucran a una enfermedad contagiosa relacionada con un HCT/P disponible para distribución. El fabricante está obligado además a reportar la reacción dentro de 15 días calendario, si resulta ser fatal, causa daño permanente, o necesita de intervención médica o quirúrgica, incluyendo hospitalización. Esto se hace a través del sistema MedWatch. El formulario y las instrucciones se encuentran disponibles en el sitio Web de la FDA.

#### DIAPOSITIVA 22

El segundo tipo de reporte de HCT/P requerido es el reporte de desviaciones. Similar al caso de reacciones adversas, todas las desviaciones relacionadas con los HCT/Ps distribuidos deben ser investigadas, pero sólo algunas deben ser reportadas según se describe en el reglamento. Éstas incluyen desviaciones que ocurrieron dentro de la instalación del fabricante responsable o en una instalación contratada que desempeñó un paso del proceso manufacturero. Las desviaciones de HCT/Ps deben reportarse dentro de 45 días de su descubrimiento. Un formulario y las instrucciones se encuentran disponibles

en el sitio Web de la FDA.

#### DIAPOSITIVA 23

Además de los requisitos de reporte, la Sub-parte E también incluye requisitos de etiquetado que aplican solamente a los HCT/Ps regulados exclusivamente según el reglamento de la Parte 1271 del Título 21 del CFR. Éstos incluyen información que debe incluirse en la etiqueta, como la descripción del producto, la fecha de vencimiento, y las advertencias requeridas. Otras informaciones de etiqueta, como la temperatura de almacenamiento, otras advertencias, e instrucciones de uso deben o bien aparecer en la etiqueta o bien acompañar al producto. Tengan presente que estos requisitos de etiquetado no son tan detallados como aquellos requeridos para un fármaco, dispositivo, o producto biológico con licencia.

#### DIAPOSITIVA 24

La última sub-parte, la Sub-parte F, también es aplicable solamente a los HCT/Ps regulados exclusivamente según la Sección 361. Ella describe el proceso de inspección que ocurre con o sin previo aviso, con una frecuencia a juicio de la agencia. Los inspectores de la FDA trabajan en oficinas distritales en todo los Estados Unidos, así como también en el extranjero, para inspeccionar establecimientos extranjeros que importan HCT/Ps a los Estados Unidos. Durante una inspección, la FDA podrá tomar muestras, cuestionar al personal, y revisar y copiar registros. Se siguen procedimientos para mantener la confidencialidad de la información del donante y el receptor.

#### DIAPOSITIVA 25

La última parte de la Sub-parte F trata sobre otros aspectos de las inspecciones y la ejecución. Cuando un fabricante importa tejidos a los Estados Unidos, se debe suministrar información a la oficina distrital de la FDA en el puerto de entrada. Este requisito no aplica a ciertos HCT/Ps importados que son de vida o muerte o perecederos, como células madres hematopoyéticas o tejidos reproductivos. Por lo general, éstos pueden transportarse directamente al consignatario sin ser retenidos pendiente una decisión de admisibilidad.

El segundo asunto que se trata es una descripción de las acciones que pueden adoptarse si nuestros inspectores descubren infracciones de los reglamentos, y en consecuencia una protección inadecuada en contra del riesgo de enfermedades contagiosas. La FDA puede ordenar un retiro del mercado del producto infractor o, para infracciones particularmente inauditas, incluso el cese de la fabricación.

#### DIAPOSITIVA 26

Esta diapositiva muestra algunos recursos útiles.

#### DIAPOSITIVA 27

Esto concluye la presentación, "Regulación de las Células y los Tejidos Humanos por la FDA".

En esta oportunidad quisiéramos reconocer a todos aquellos que contribuyeron a su desarrollo. Gracias.