

Productos para Terapias Celulares

DIAPOSITIVA 1

Esta presentación discutirá la regulación de las terapias celulares.

DIAPOSITIVA 2

La fabricación de terapias celulares se revisa en la División de Terapias Celulares y Genéticas (Division of Cell and Gene Therapies) en la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas (Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies). Esta diapositiva muestra el gráfico organizacional para la División de Terapias Celulares y Genéticas. La división consiste de dos ramas de revisión: terapia genética y terapia celular.

La división también tiene tres ramas que llevan a cabo investigaciones de laboratorio, así como también revisiones de productos. Ellas son la rama de transferencia génica e inmunogenia, la rama de vacunas contra tumores y biotecnología, y la rama de terapia celular y de tejidos.

DIAPOSITIVA 3

Las terapias de células somáticas son reguladas como productos biológicos según la sección 351 de la Ley de Servicio de la Salud Pública (Public Health Service Act), en contraste con los tejidos humanos, que son regulados según la sección 361, donde el asunto de seguridad principal es la transmisión de enfermedades infecciosas.

Las células humanas son reguladas como productos biológicos si se satisface cualquiera de los siguientes criterios: son más que mínimamente manipuladas, están combinadas con otro artículo que no sea un agente de preservación o almacenamiento, se usan de un modo que no es homólogo a su función normal, o tienen un efecto sistémico y son dependientes de la actividad metabólica de células vivas para su función principal.

A veces estos criterios se conocen como factores “kick-up”, es decir, que para las células humanas que satisfagan cualquiera de estos criterios, se exigirá el desarrollo clínico bajo Nuevo Fármaco Experimental (Investigational New Drug, o “IND”), y la aprobación previa al lanzamiento al mercado, regulados por la FDA.

DIAPOSITIVA 4

Los factores “kick-up” en la diapositiva anterior coinciden con la definición de la FDA de la terapia celular somática que la agencia publicó por primera vez en 1993. Allí, la terapia celular somática se define como cualquier célula autóloga, alogénica o xenogénica que haya sido propagada, expandida, seleccionada, farmacológicamente tratada, o de otro modo alterada en términos de sus características biológicas ex vivo, para administrarse a seres humanos y aplicables a la prevención, tratamiento, cura, diagnóstico o mitigación de enfermedades o lesiones.

DIAPOSITIVA 5

Algunos ejemplos de productos de terapia celular incluyen las células madre y productos derivados de células madre, tales como aquellos provenientes de sangre hematopoyética, mesenquimal, embrionica, y del cordón umbilical, vacunas contra el cáncer e inmunoterapias, tales como las vacunas de células dendríticas, linfocitos T o B activados, monocitos, y células cancerígenas modificadas o sin modificar, células alogénicas de

islotes pancreáticos, condrocitos para la reparación de cartílagos, keratinocitos, fibroblastos y hepatocitos.

DIAPOSITIVA 6

Los productos para xenotrasplantes también son regulados en la rama de terapia celular. Esta diapositiva muestra la definición de la FDA para xenotrasplante. Tengan presente que la definición incluye más que sólo células. También incluye xenotrasplantes de órganos enteros, así como también productos que han tenido contacto ex vivo con células, tejidos u órganos animales vivos no humanos.

Por lo tanto, si uno tiene células madre embrionarias que han sido cultivadas en una capa alimentadora murina, el producto se consideraría un xenotrasplante por definición.

El interés más reciente en utilizar productos de xenotrasplante ha sido el uso de islotes pancreáticos porcinos para el tratamiento de la diabetes, y hepatocitos porcinos para el tratamiento de la falla hepática aguda. Recientemente ha habido investigaciones intensivas con animales y unos pocos ensayos clínicos publicados que ocurrieron en el extranjero.

Por lo tanto, se anticipa que podrá haber un aumento en la actividad en este campo en el futuro cercano.

DIAPOSITIVA 7

Aquí tienen algunos lineamientos y documentos de orientación publicados por el gobierno de Estados Unidos para manejar los riesgos de salud pública asociados con el xenotrasplante.

DIAPOSITIVA 8

Las diapositivas anteriores cubrieron lo que son las terapias celulares. Ahora pasemos a ver cómo se regulan las terapias celulares.

¿Qué normas aplican al reglamento de terapias celulares? La lista de reglamentos que se muestra en esta diapositiva del Título 21 del Código de Reglamentos Federales, llamado CFR, por sus siglas en inglés, aplican todos a los productos para terapias celulares. Los reglamentos para tejidos en la parte 1271, los requisitos para productos biológicos detallados en las partes 600 y 610, los requisitos para nuevos fármacos experimentales en la parte 312, y los requisitos para la fabricación de fármacos en las partes 211 y 212. Por lo tanto, la FDA usa reglamentos existentes para los fármacos y productos biológicos para regular las terapias celulares. Esto tiene ventajas y desafíos, ya que los productos propiamente dichos tienen características muy particulares que son diferentes de las de los fármacos.

DIAPOSITIVA 9

Existen algunas preocupaciones de que son únicas a los productos celulares.

En primer lugar se encuentra el tamaño del lote manufacturero. Un lote puede ser una sola dosis, o múltiples dosis para tratar a un solo paciente. El desafío es que se tiene una cantidad limitada de material para realizar las pruebas de liberación de lotes. Los lotes específicos a un paciente también significan que se tiene el desafío de asegurar que el paciente correcto reciba el lote correcto de células.

La segunda preocupación es la cronología de la fabricación, los análisis y la administración. Muchos productos celulares no pueden ser crío preservados, y deben administrarse tan pronto como sea posible después de la cosecha. En estos casos, los procedimientos de prueba, transporte y administración deben ser rápidos para asegurar la calidad e integridad del producto para la terapia celular.

DIAPOSITIVA 10

Algunos desafíos adicionales incluyen la reproducibilidad y consistencia de los lotes de producto. Ya que el material inicial para la fabricación proviene de un paciente o donante diferente, existe una variabilidad inherente en el material inicial. Cada paciente o donante tendrá un perfil ligeramente diferente proveniente de la biopsia, aféresis, u otros materiales celulares iniciales. También puede haber una gran variabilidad en los bioensayos que se usan para caracterizar estas células.

Otro desafío es la esterilidad. Los productos para terapias celulares no pueden ser terminalmente esterilizados. Se necesita de un procesamiento aséptico para mantener la esterilidad.

Siempre que sea posible se alienta el uso de sistemas cerrados de manufactura.

DIAPOSITIVA 11

En términos del control de calidad, existe una serie de etapas en el proceso manufacturero donde uno puede ejercer control sobre el proceso para asegurar la calidad del producto. Esto incluye las células o los tejidos entrantes, así como también materiales secundarios. Debe haber un programa de cualificación establecido para asegurar que los reactivos usados en la fabricación sean del grado y la calidad adecuados para la consistencia del producto. Se deben realizar análisis durante el proceso para monitorear el control del proceso manufacturero.

Pruebas apropiadas del producto final y de estabilidad son esenciales para asegurar la consistencia y vida útil de las células.

DIAPOSITIVA 12

La FDA exige que las células del donante para un producto alogénico cumplan con los requisitos de elegibilidad de donantes, del mismo modo que en el caso de donantes de tejidos humanos.

DIAPOSITIVA 13

Aunque los bancos de células para productos de terapia celular son diferentes que los bancos de células usadas para producir productos biológicos, se requiere de los mismos análisis. El banco de células podrá ser de células que han sido cultivadas en un cultivo de células varias veces antes de la formulación final. Y, en aquellos casos donde hay bancos limitados de células porque se está usando una célula principal que se usará para tratar a un par de pacientes, se permite cierta flexibilidad para encontrar un equilibrio entre una batería completa de pruebas del banco de células maestras que se exigiría de cualquier producto terapéutico y las pruebas mínimas de elegibilidad de donantes.

DIAPOSITIVA 14

Los métodos de pruebas para análisis durante el proceso no están especificados en el

reglamento, pero se recomiendan los métodos delineados en 21 CFR 610. Se exige el análisis del producto final, y los resultados especificados son dictados por el reglamento. Sin embargo, debido a la naturaleza de los productos para terapias celulares, la FDA permite que el patrocinador proponga pruebas que son apropiadas para sus productos.

El patrocinador estará en la obligación de establecer la equivalencia de estos métodos de prueba con aquellos descritos en 21 CFR 610 para la obtención de licencias.

DIAPOSITIVA 15

Esta diapositiva muestra una lista de las pruebas o análisis requeridos para los productos biológicos. Esta charla se enfocará en las pruebas de potencia, esterilidad, pureza, e identidad. Los productos para terapias celulares se encuentran exentos de las pruebas generales de seguridad. Se podrá requerir de una prueba de micoplasma si las células son cultivadas por un periodo extenso de tiempo. Aquellas células que no son cultivadas o que son cultivadas por un periodo corto de tiempo podrán estar exentas de la prueba de micoplasma.

DIAPOSITIVA 16

La prueba de esterilidad es un análisis que requiere de un periodo de cultivo de 14 días. Sin embargo, a menos que se congelen, la mayoría de los productos para terapias celulares no se pueden almacenar por 14 días a fin de obtener los resultados del análisis de esterilidad de 14 días. Puede haber flexibilidad permitiendo que un producto de terapia celular sea liberado con base en los resultados de una prueba de esterilidad durante el procesamiento. Por ejemplo, uno podría realizar un muestreo de las células mientras se encuentran en cultivo 3 días antes de la cosecha final y administración al paciente. Antes de liberar el producto, uno observaría los resultados de esterilidad para el análisis realizado antes de la cosecha para asegurarse de que sean negativos, antes de administrar las células al paciente.

Otra opción es un ensayo rápido, como por ejemplo una tinción de gran. Este no es un ensayo muy sensible, pero es rápido, y puede detectar contaminación bruta. Típicamente la tinción de gran se usa en casos donde los resultados de la prueba de esterilidad de 14 días no pueden estar disponibles antes de la administración al paciente.

Para estos casos, el patrocinador está obligado a tener un plan de acción para resultados positivos en la prueba de esterilidad obtenidos después de la administración al paciente. El plan de acción debe incluir notificación al médico del resultado positivo, un plan para cómo tratar y evaluar al paciente, y un plan de investigación para evaluar el proceso de fabricación para prevenir futuros resultados positivos en la pruebas de esterilidad.

La FDA alienta a los patrocinadores a usar la prueba de esterilidad rápida descrita en el documento de orientación aquí indicado.

DIAPOSITIVA 17

Las pruebas de pureza se refieren a las impurezas en el producto final que provienen del proceso manufacturero. Se exigen análisis de endotoxinas para todos los productos biológicos.

Otras impurezas pueden incluir solventes residuales, antibióticos o productos animales que

pueden haber sido usados como aditivos del medio de cultivo de tejidos que no están diseñados para ser parte del producto final, y podrían resultar en una reacción de hipersensibilidad o algún otro tipo de evento adverso. Para estos tipos de impurezas, la FDA busca o bien la validación de la eliminación del producto o la conducción de pruebas del producto final para asegurar que los niveles de estos residuos sean aceptables.

En algunos casos, el patrocinador necesitará desarrollar y validar los métodos de detección utilizados para detectar residuos.

Cuando se habla de impurezas, también es de interés la composición celular del producto final, incluyendo tipos celulares contaminantes. Por ejemplo, si el producto es una terapia de células T, la FDA pedirá al patrocinador que realice pruebas para detectar subconjuntos de linfocitos en el producto final. Tipos celulares no planeados podrían afectar la seguridad del producto o del resultado clínico.

DIPOSITIVA 18

La prueba de identidad es obligatoria, y los reglamentos establecen que la prueba de identidad se realice para distinguir a un producto de otro que se produzca en el mismo establecimiento. Esto es un desafío para los productos de terapias celulares porque las pruebas de identidad podrían no ser capaces de distinguir unos de otros los lotes específicos a pacientes. Para estos productos, tienen que haber disponibles sistemas de rastreo, etiquetado y segregación para evitar errores entre productos específicos a pacientes.

DIPOSITIVA 19

La prueba de potencia se interpreta para entender la capacidad específica del producto para afectar un resultado dado. La prueba de potencia consistirá ya sea de un análisis in vitro o de un análisis in vivo, o de ambos, que han sido específicamente diseñados para cada producto para indicar su potencia. Medir la potencia para terapias celulares es muy difícil, por lo que la FDA ha sido bastante flexible en el enfoque sobre lo que es la potencia. Determinar la actividad biológica y función de las células in vitro podría no traducirse en la actividad de las células in vivo.

DIPOSITIVA 20

La potencia se puede medir con un ensayo directo para detectar actividad biológica. Por ejemplo, uno puede usar una reacción mixta de linfocitos para ver si las células T son activas en contra de una célula objetivo, o medir la secreción citocina para medir la actividad biológica. La FDA también permitió el uso de medidas indirectas donde se puede correlacionar el fenotipo celular con una función.

Por ejemplo, las células dendríticas podrían regular la expresión de una molécula co-simuladora, como la CD86, durante la activación, y una expresión alta de la CD86 podría ser una medida indirecta de la activación de las células dendríticas y de la potencia.

La FDA también permitió lo que se conoce como un enfoque de matriz para las pruebas de potencia, en el que se observa una serie de características diferentes, y cumulativamente, esas diferentes características definen la potencia de las células. A modo de ejemplo, la FDA típicamente pide un análisis de viabilidad para la liberación de lotes, y la viabilidad puede informarle sobre la potencia. Sin embargo, la FDA generalmente no acepta la

viabilidad como la única medida de la potencia.

DIAPOSITIVA 21

Idealmente, se obtendrán los resultados de la prueba de potencia para la liberación de productos antes de administrar el producto al paciente. Un ensayo de potencia debe ser totalmente validado; el mismo debe demostrar la actividad del producto y tener una lectura cuantitativa. Debe indicar estabilidad y proporcionar una medida de la consistencia del producto.

Al pie de esta diapositiva se indica la transcripción de la reunión del comité asesor en 2006 sobre la prueba de estabilidad.

DIAPOSITIVA 22

A menudo un patrocinador puede decirle a la FDA que no pueden analizar el producto final, porque las células morirán antes de que los resultados estén disponibles. La FDA trata de ser flexible y considerar todas las opciones de pruebas para el producto final.

Pero en general, existen pruebas requeridas para la liberación que deben realizarse sobre el producto final, y algunas veces eso significa que esos resultados no están disponibles antes de la liberación, según se describió en el ensayo de esterilidad.

Algunas veces la FDA requiere que se retenga el producto celular para completar los análisis, lo que podría afectar las células.

Por ejemplo, se requiere que el producto celular no se administre hasta que los resultados de la tinción de gram estén disponibles. Por lo general, la FDA exige que el producto también se retenga hasta tener los resultados de la prueba de endotoxinas. Esta prueba puede tomar hasta dos horas. Sin embargo, ha habido flexibilidad en términos de cómo y cuándo se realiza la prueba. Las pruebas hechas durante el proceso en puntos críticos durante la fabricación proporcionan información valiosa y ayudan a determinar cómo aplicar las pruebas de liberación del lote.

DIAPOSITIVA 23

Entonces, lo último a cubrir en esta charla es la caracterización adicional del producto. Existe una cantidad infinita de caracterizaciones que se pueden hacer sobre cualquier producto celular. La FDA quiere intentar ganar un entendimiento lo más completo posible sobre el producto de terapia celular.

Por lo tanto, se alienta a los patrocinadores a mirar más allá de las simples pruebas de liberación de lotes, e incluir pruebas adicionales, tales como un panel completo de marcadores para análisis fenotípicos. También se les anima a mirar la expresión genética y proteínica usando ensayos poderosos, tales como arreglos, que dan una gran cantidad de datos. La FDA también alienta a los patrocinadores a mirar otros parámetros de pureza y actividad.

Para asegurar que un patrocinador entiende realmente su producto, se sugiere que los patrocinadores usen estos ensayos adicionales para realizar pruebas de estabilidad y comparabilidad, para asegurarse de que realmente entienden que su producto es estable y que su producto es el mismo antes y después de cambios en el proceso.

A menudo, las pruebas mínimas para la liberación de lotes en realidad no son suficientes para decirle todo lo que necesita saber sobre el producto.

DIAPOSITIVA 24

Esta diapositiva muestra dos documentos de orientación que son relevantes para la revisión de productos para terapias celulares.

DIAPOSITIVA 25

Esto concluye la presentación, “Productos para Terapias Celulares”.

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