

## Asuntos de Revisión de Productos Combinados

### DIAPOSITIVA 1

Los productos combinados se definen en el reglamento de la FDA que se encuentra en el Título 21 del Código de Reglamentos Federales, parte 3.2, como productos hechos de la combinación de dos o tres de los productos médicos principales regulados por la FDA, es decir, productos biológicos, fármacos, o dispositivos médicos. Los productos combinados se pueden crear de varias formas; es decir, pueden ser combinados física y químicamente o de cualquier otro modo; pueden ser empacados juntos; o pueden ser empacados por separado, pero etiquetados para ser usados juntos. Esta presentación discutirá varios escenarios de productos combinados de terapias celulares y dispositivos, para ilustrar la revisión de los productos combinados del modo en que ocurre con más frecuencia en el contexto de los productos revisados por la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas (Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies).

### DIAPOSITIVA 2

Esta es una representación gráfica de los esquemas regulatorios que aplican a los productos combinados de terapias celulares y dispositivos. Los principios detrás de la aplicación de los esquemas regulatorios en los productos combinados es que cada parte de un producto combinado, conocida como parte constituyente, es más adecuadamente regulada por los mismos reglamentos que si se usara de forma independiente. Sin embargo, se reconoce que cuando se usa en un producto combinado, es posible que haya algunos reglamentos coincidentes. En el caso de reglamentos coincidentes, existe la posibilidad de elegir los reglamentos más científicamente apropiados para el producto combinado.

En los productos combinados de productos biológicos y dispositivos que se discuten en esta presentación, el componente biológico es un producto de terapia celular. Los productos de terapias celulares son un subconjunto de la categoría más amplia de productos biológicos derivados de tejidos humanos conocidos como productos de células, tejidos o derivados de tejidos humanos, abreviados como HCT/P por sus siglas en inglés. Un conjunto de reglamentos conocidos como las “normas de tejidos”, que se halla en el Título 21 del Código de Reglamentos Federales, sección 1271, aplican para los productos HCT/P cuando éstos se usan como productos independientes y como partes constituyentes de un producto combinado. Las normas de tejidos se enfocan en la prevención de enfermedades infecciosas acarreadas por HCT/P, y están diseñadas para trabajar en conjunto con los reglamentos biológicos más generales, incluyendo aquellos que aseguran la seguridad, pureza y potencia de los productos biológicos con licencia.

Los reglamentos de dispositivos se aplican de modo similar a la parte dispositivo constituyente del producto combinado.

Tanto los reglamentos para productos biológicos como para dispositivos, se usan cuando es científicamente apropiado regular el producto combinado.

### DIAPOSITIVA 3

El primero de los dos escenarios de productos combinados discutidos es la combinación de un producto biológico, es decir, una terapia celular que está siendo investigada y será etiquetada para su uso con un catéter específico de administración. Esta charla solo dará

un resumen de la situación; sin embargo, la agencia recientemente emitió una orientación definitiva sobre el sujeto titulada “*Cellular Therapy for Cardiac Disease*” (“Terapia Celular para Enfermedades Cardíacas”), disponible siguiendo los enlaces a las páginas de terapias celulares y genéticas del sitio de Internet de la agencia, en [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Esta diapositiva indica la página de Internet para la orientación.

#### DIAPOSITIVA 4

Esta diapositiva es un ejemplo de dicho catéter, diseñado para administrar las terapias celulares directamente al miocardio, en la pared del ventrículo izquierdo. La cita que se muestra en esta diapositiva es la fuente de los números, y también un sitio para uno de los numerosos artículos que reportan los ensayos clínicos en los que se ha estudiado este catéter. Este sitio es punto de entrada para la literatura publicada sobre este tema.

#### DIAPOSITIVA 5

El producto biológico y el dispositivo son estudiados en conjunto, y las autorizaciones de comercialización serían para ambos, tanto el producto biológico como el dispositivo. Ya que las células contribuyen el modo principal de acción para el producto combinado, el Centro para Productos Biológicos (Center for Biologics), Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas (Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies) aporta los líderes administrativos y de revisión para revisar este tipo de producto combinado. El Centro para Dispositivos y Salud Radiológica (Center for Devices and Radiological Health), Oficina de Evaluación de Dispositivos (Office of Device Evaluation), División de Dispositivos Cardíacos (Division of Cardiac Devices), proporciona revisiones de consulta sobre el catéter de administración. Esta consulta incluirá aportes sobre ingeniería, y facetas pre-clínicas y clínicas del ensayo.

#### DIAPOSITIVA 6

Esta diapositiva muestra gráficamente los “silos de revisión” que representan un desglose generalizado de las responsabilidades de revisión, las cuales resultan naturalmente de las preguntas científicas planteadas por las partes constituyentes de un producto combinado de terapia celular y dispositivo. Estas diferencias científicas se reflejan en la experticia científica de los revisores y la estructura administrativa de los Centros respectivos. Una selección de los pasos de revisión más importantes se muestra dentro de los recuadros en el gráfico. Sin embargo, para lograr la revisión de tales productos combinados, revisores de ambos centros participan en un diálogo continuo entre sí y con el patrocinador, aunque eso no se refleja en este gráfico.

Aunque la principal revisión de la fabricación del producto celular la realiza el Centro para Productos Biológicos, y la principal revisión del catéter la realiza el Centro para Dispositivos aquí mostrados en los recuadros amarillos y anaranjados, respectivamente, siempre se está atento hacia su eventual uso juntos en estudios pre-clínicos en animales y en ensayos clínicos, según se muestra gráficamente en los recuadros azules. En estas etapas posteriores de la revisión, la revisión es altamente interactiva entre los dos centros, ya que la integración de sus revisiones independientes es esencial para llegar a una revisión que sea adecuada para determinar la seguridad del producto combinado para ensayos clínicos, y eventualmente para determinar que su seguridad y efectividad sean suficientes para permitir la comercialización del producto combinado.

### DIAPOSITIVA 7

Esta diapositiva elabora un poco más sobre los recuadros amarillos de la diapositiva anterior, y muestra lo que los revisores observarían en términos de la porción celular del producto combinado. Dos asuntos que se evaluarían son la seguridad del producto y la caracterización del producto. Los análisis de seguridad del producto incluirían la evaluación de donantes, los análisis del producto final para detectar agentes adicionales, tumorigenicidad, y pirogenicidad. También se podrían realizar estudios con animales sobre el componente celular del producto combinado como parte de las pruebas de seguridad del producto. Estos estudios podrán no incluir la porción de dispositivo del producto combinado.

La caracterización del producto incluye pruebas de identidad, pruebas de viabilidad, y pruebas de potencia. Estos asuntos se discuten en más detalle en la presentación sobre terapias celulares.

### DIAPOSITIVA 8

Esta diapositiva elabora un poco más sobre los recuadros anaranjados de la diapositiva anterior que detalla los silos de revisión, y describe lo que los revisores de dispositivos observarían en términos de la porción del catéter del producto combinado. Se pueden hacer evaluaciones del catéter de inyección con estudios en animales, en banco de pruebas, o una combinación de ambos. Una de las cosas críticas para el uso de catéteres para administrar terapias celulares es la administración confiable de volúmenes especificados y números de células, manteniendo al mismo tiempo la viabilidad y función de las células después de pasar por el catéter. Además, es importante evaluar el índice de éxito de las inyecciones, especialmente para los productos intramiocárdicos inyectados.

### DIAPOSITIVA 9

Esta diapositiva expande sobre los pasos de revisión altamente integradores que se muestran en los recuadros azules en la diapositiva del silo. Existen varias preguntas a considerarse: para determinar el efecto del catéter sobre las células, ¿qué le ocurre a la viabilidad celular? ¿Las células se adhieren al catéter? ¿Es la suspensión celular muy concentrada? ¿Las células funcionan según lo esperado después de pasar por el catéter?

Se necesita de evaluaciones pre-clínicas para evaluar la seguridad y prueba de concepto. Las evaluaciones de seguridad clínica y efectividad se realizan juntas en ambos centros, porque los eventos adversos observados durante los ensayos clínicos pueden estar relacionados con el dispositivo o con el producto biológico, o con una combinación de ambos. También podrá haber casos donde la causa de un evento adverso no está clara.

### DIAPOSITIVA 10

Sólo para destacar la importancia de la integración de la revisión con este tipo de producto combinado, este estudio publicado que se muestra en la diapositiva ilustra una situación que requeriría un enfoque integrador a la revisión, y tendría un efecto significativo sobre la investigación clínica de un producto biológico potencialmente activo terapéuticamente. Este estudio muestra la importancia de estudios integradores y de biocompatibilidad específica. Este estudio se realizó usando un adenovirus para terapia genética humana, y mostró que el catéter cambió la actividad de la expresión genética. El estudio concluyó que el adenovirus se estaba adhiriendo al catéter, y cuando era inyectado, la dosis real administrada fue significativamente menor que la dosis planeada.

### DIAPOSITIVA 11

Otra variación sobre este mismo tema que se observa con frecuencia es la del producto combinado de células y andamio. Éste también es un ejemplo de una combinación de producto biológico y dispositivo, pero en este caso el componente biológico, un producto de terapia celular, se combina físicamente con el andamio, y ambos son administrados al paciente en conjunto y actúan como una unidad sobre o dentro del paciente.

### DIAPOSITIVA 12

La definición de un producto de célula y andamio varía, dependiendo del país y de la autoridad reguladora.

En los Estados Unidos, se considera que las células sembradas en andamios son productos combinados; las células, desde luego, son el producto biológico, y el andamio es el dispositivo. En la Unión Europea, las células con un andamio son reguladas bajo las instrucciones para productos medicinales de terapia avanzada como células viables con un andamio. Estos productos pueden ser referidos como ingeniería de tejidos, o productos de medicina regenerativa, productos combinados de terapia celular, o productos medicinales de terapia avanzada (ATMP, por sus siglas en inglés).

Sin embargo, independientemente del nombre que se les dé, las preguntas científicas y médicas son las mismas: ¿son estos productos seguros y eficaces y cuáles son los riesgos y beneficios de su uso generalizado?

### DIAPOSITIVA 13

Existen tres grupos principales de preguntas que surgen repetidamente en la revisión de productos de células y andamios: uno, ¿qué se necesita saber sobre el producto o sus componentes para evaluar el riesgo o el beneficio del producto?

Dos, ¿en qué etapa del ensamblaje del producto se obtendrá la información más fidedigna del producto? Por ejemplo, si se tiene un componente de terapia celular o genética que se aplicará a un andamio, podría ser más fácil analizar las células mientras están en una solución, como en un medio de cultivo celular, en vez de analizar las células una vez que han sido aplicadas al andamio. Un ejemplo de este tipo de análisis sería el de viabilidad celular.

Relacionada con las primeras dos preguntas está la tercera pregunta: ¿qué métodos de pruebas se encuentran actualmente disponibles, y cuáles métodos de pruebas deben desarrollarse o estandarizarse? La lista de métodos disponibles para analizar los productos de células y andamios es relativamente corta, mientras que la lista de pruebas que deben desarrollarse y/o estandarizarse es bastante larga. La Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas está activamente involucrada en facilitar el desarrollo de nuevos métodos de prueba y estandarización de los métodos de prueba en toda esta área de productos, con los recursos disponibles y en su papel de autoridad reguladora.

### DIAPOSITIVA 14

Esa diapositiva es similar a la que se muestra para el producto biológico con un dispositivo de administración. La verdadera diferencia en esta diapositiva es que las células y el dispositivo o andamio podrían ser combinados y analizados antes de la prueba pre-clínica,

y en cualquier momento durante el proceso manufacturero, dependiendo de las características específicas al producto del proceso manufacturero. Las células con un dispositivo de administración se definen como un producto combinado, porque ambos están etiquetados para ser usados en conjunto; mientras que un producto combinado de células y andamio es tal porque las células y el andamio están físicamente combinados. En este caso, las células y el andamio pueden combinarse en un cultivo como parte del proceso manufacturero. Esto conlleva a la pregunta: ¿qué se mide para la liberación final del producto? ¿Cómo se va a medir la seguridad, identidad, pureza y potencia del producto de terapia celular? Y, ¿cómo se mide el desempeño del dispositivo para saber que el producto final es consistente y refleja lo que se realizó en el ensayo investigativo?

Esta presentación proporciona varios ejemplos sobre cómo la FDA regula los productos combinados de productos biológicos y dispositivos.

#### Diapositiva 15

Esto concluye la presentación, “Asuntos de Revisión de Productos Combinados”.

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