

TERAPIAS AVANZADAS UNA MIRADA DESDE EL CONTEXTO COLOMBIANO

MD. JAVIER HUMBERTO GUZMÁN CRUZ

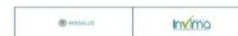
Director General INVIMA

MD. ELKIN HERNÁN OTÁLVARO CIFUENTES

Director Técnico de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías
INVIMA

“Establecimiento de una Red de Intercambio de Conocimiento en el Área de la Medicina Regenerativa, la Terapia Génica y Celular y su Aplicación Clínica”
Cooperación Española Conocimiento/ La Antigua

La Antigua - Guatemala Noviembre 14 - 17 de 2017



REFLEXIÓN

“Cualquier persona que nunca ha cometido un error, nunca ha intentado nada nuevo”

Albert Einstein

 MINSALUD

 InVima



Físico alemán de origen judío, nacionalizado suizo, austriaco y estadounidense.
Es considerado como el científico más conocido y popular del siglo XX. 1879 – 1955.

CONTENIDO

- I. CONTEXTO INSTITUCIONAL**
- II. DESARROLLO NORMATIVO**
- III. AVANCES EN COLOMBIA**
- IV. INVESTIGACIÓN EN COLOMBIA**
- V. COLOMBIA - EXPERIENCIAS TERAPÉUTICAS**

I. CONTEXTO INSTITUCIONAL

 MINSALUD

 InVima

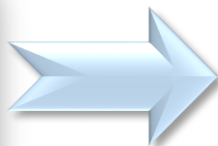


EL INVIMA

NATURALEZA JURIDICA

Artículo 245 de la Ley 100 de 1993

Artículo 1° del Decreto 2078 de 2012

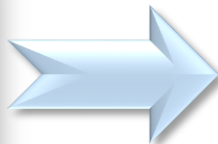


Establecimiento público del orden nacional, **de carácter científico y tecnológico**, con personería jurídica, autonomía administrativa y patrimonio independiente

Adscrito al **Ministerio de Salud y Protección Social** y perteneciente al Sistema de Salud

OBJETIVO

Artículo 2° del Decreto 2078 de 2012



Actuar como institución de referencia nacional en materia sanitaria y ejecutar las políticas de **vigilancia sanitaria y control de calidad de los productos de su competencia.**

CALIDAD , SEGURIDAD , DESEMPEÑO

MARCO ESTRATÉGICO

MISIÓN

Proteger y promover la salud de la población, mediante la gestión del riesgo asociada al consumo y uso de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos y otros productos objeto de vigilancia sanitaria.

VISIÓN

Afianzar el reconocimiento nacional e internacional del INVIMA como líder articulador, referente y regulador en la vigilancia sanitaria con enfoque de riesgo, comprometido con la excelencia en el servicio, eficacia técnico- científica y los mejores estándares tecnológicos, generando confianza, seguridad y calidad de vida a la población.

ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL

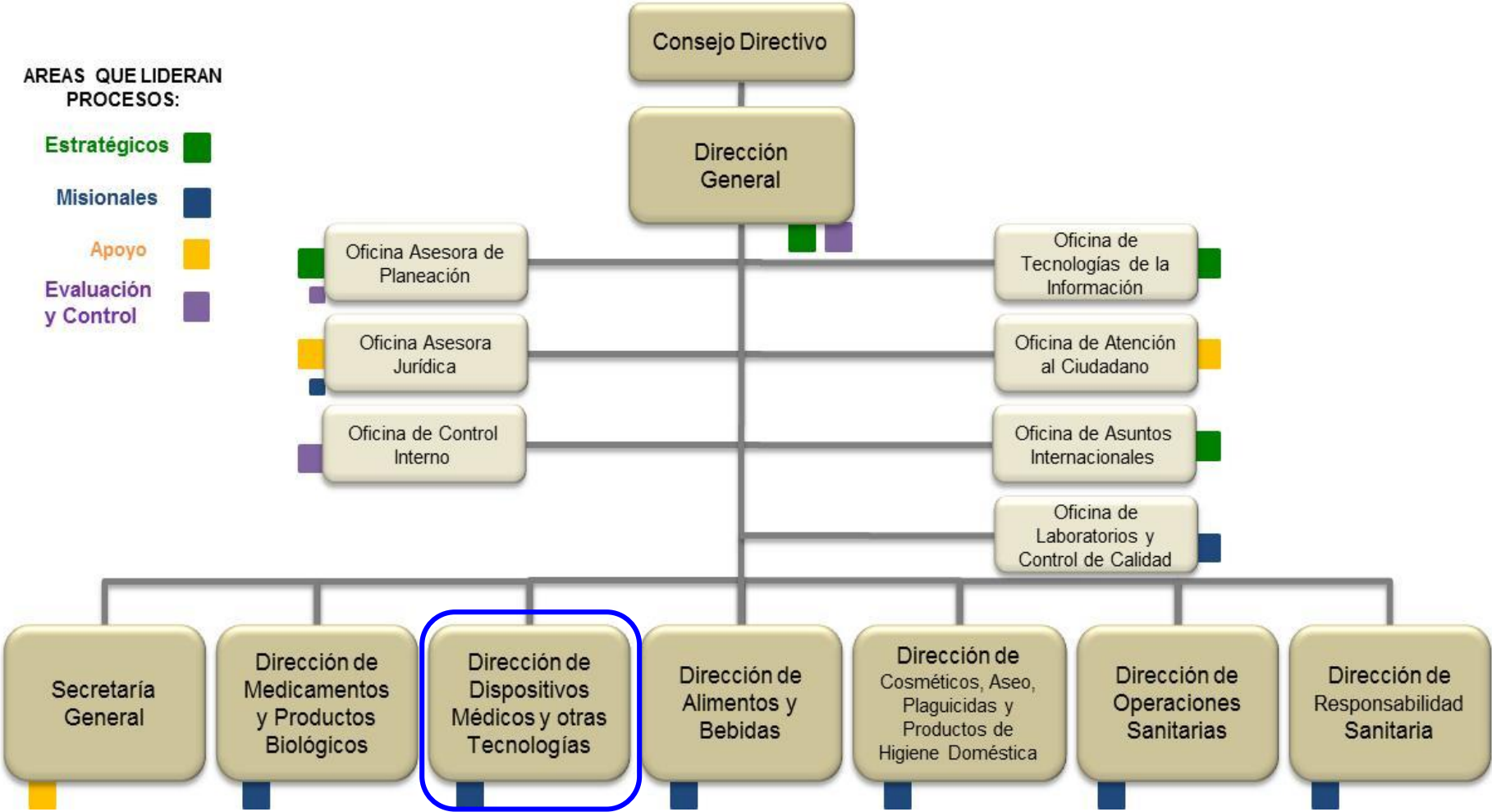
AREAS QUE LIDERAN PROCESOS:

Estratégicos 

Misionales 

Apoyo 

Evaluación y Control 



PRODUCTOS DE SU COMPETENCIA

MEDICAMENTOS	ALIMENTOS	DISPOSITIVOS MÉDICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS	COSMÉTICOS
✓ Medicamentos ✓ Medicamentos Homeopáticos ✓ Productos Fitoterapéuticos ✓ Gases Medicinales ✓ Suplementos Dietarios ✓ Buenas Prácticas Clínicas ✓ Servicios Farmacéuticos ✓ Bancos de Sangre	✓ Carne y derivados ✓ Leche y derivados ✓ Panela ✓ Frutas y otros vegetales ✓ Alimentos procesados ✓ Bebidas alcohólicas y no alcohólicas ✓ Insumos y materias primas	✓ Dispositivos Médicos ✓ Reactivos de Diagnóstico <i>In Vitro</i> ✓ Bancos de Tejidos y Componentes Anatómicos ✓ Bancos de Biomedicina Reproductiva (Bancos de Gametos)	✓ Cosméticos ✓ Productos de Higiene doméstica ✓ Productos absorbentes de higiene personal ✓ Plaguicidas de Uso Doméstico

FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES



Proponer a la Dirección General los lineamientos y criterios técnicos del **Modelo de Inspección, Vigilancia y Control bajo el enfoque de gestión de riesgo** y coordinar y responder por su implementación técnica.



Proponer a la Dirección General la adopción de los procesos y procedimientos para la **expedición de los registros sanitarios** de los dispositivos médicos y otras tecnologías.



Apoyar a la **Comisión Revisora** en el desarrollo de las actividades que ésta adelante, relacionadas con los dispositivos médicos y otras tecnologías y demás afines a su naturaleza.



Proponer a la Dirección General las normas técnicas que se requiera adoptar por parte del Ministerio de Salud y Protección Social para la evaluación, producción, comercialización, garantía de la calidad, buenas prácticas, procedimientos de vigilancia y control sanitario.



Adelantar y hacer seguimiento a los **programas de vigilancia pre y post comercialización** de los dispositivos médicos, reactivos de diagnóstico *in vitro* y componentes anatómicos.



Asesorar y apoyar técnicamente, en coordinación con la Oficina de Laboratorios y Control de Calidad, a la Dirección General en la formulación de políticas, directrices, programas, planes y proyectos relacionados con los laboratorios del INVIMA y de la Red de Laboratorios.



Adelantar las visitas de certificación a los fabricantes e importadores de dispositivos médicos y reactivos de diagnóstico *in vitro* así como a **los Bancos de Tejidos y Unidades de Biomedicina Reproductiva** de acuerdo con la normatividad vigente.

MINSALUD

INVIMA



PRODUCTOS COMPETENCIA DE LA DIRECCIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS



**DISPOSITIVOS MEDICOS
(ESTÁNDAR, SOBRE MEDIDA)**



BANCOS DE TEJIDOS

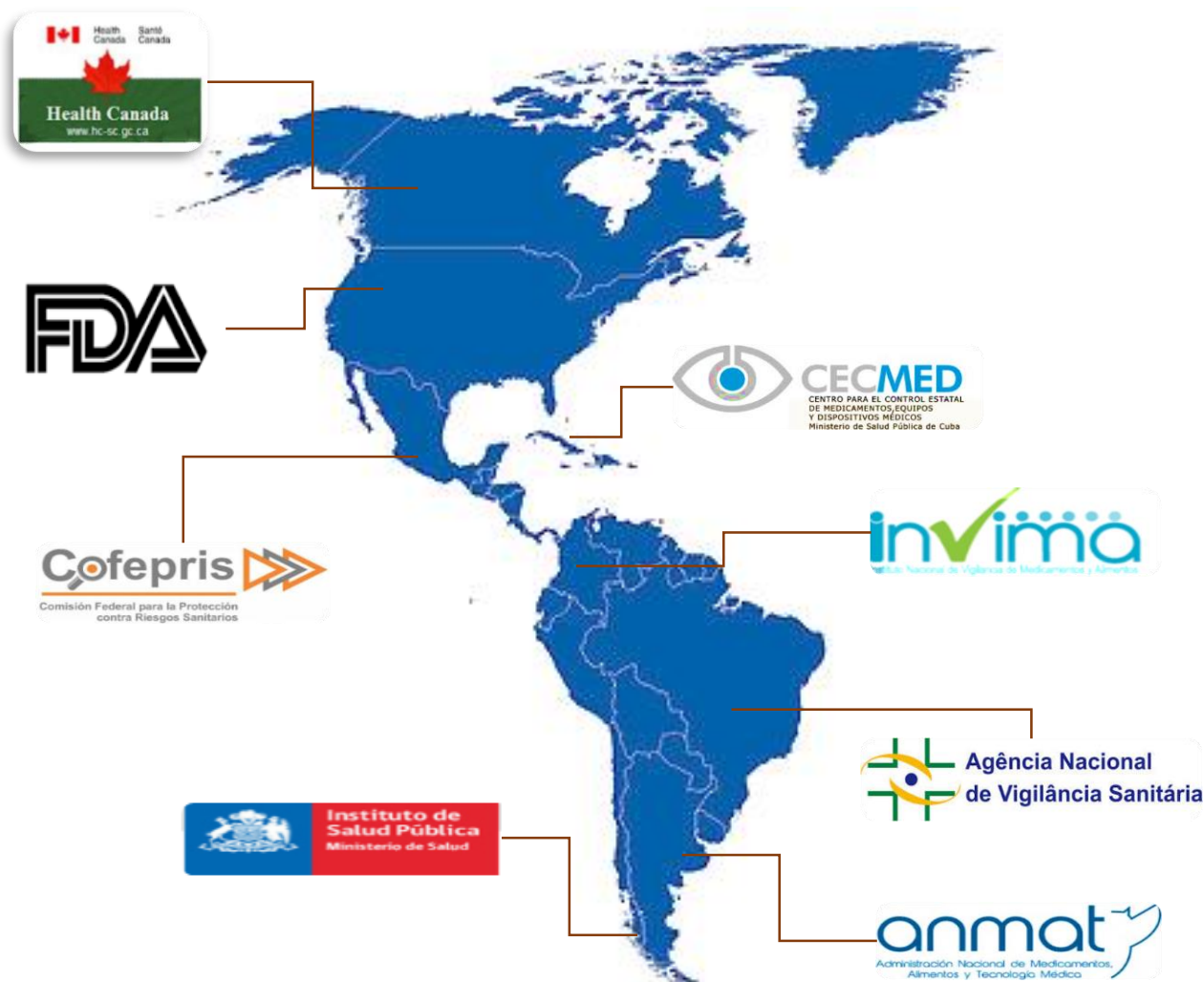


**REACTIVOS DE
DIAGNÓSTICO IN VITRO**



**UNIDADES DE BIOMEDICINA
REPRODUCTIVA (BANCOS DE GAMETOS)**

CONTEXTO INTERNACIONAL



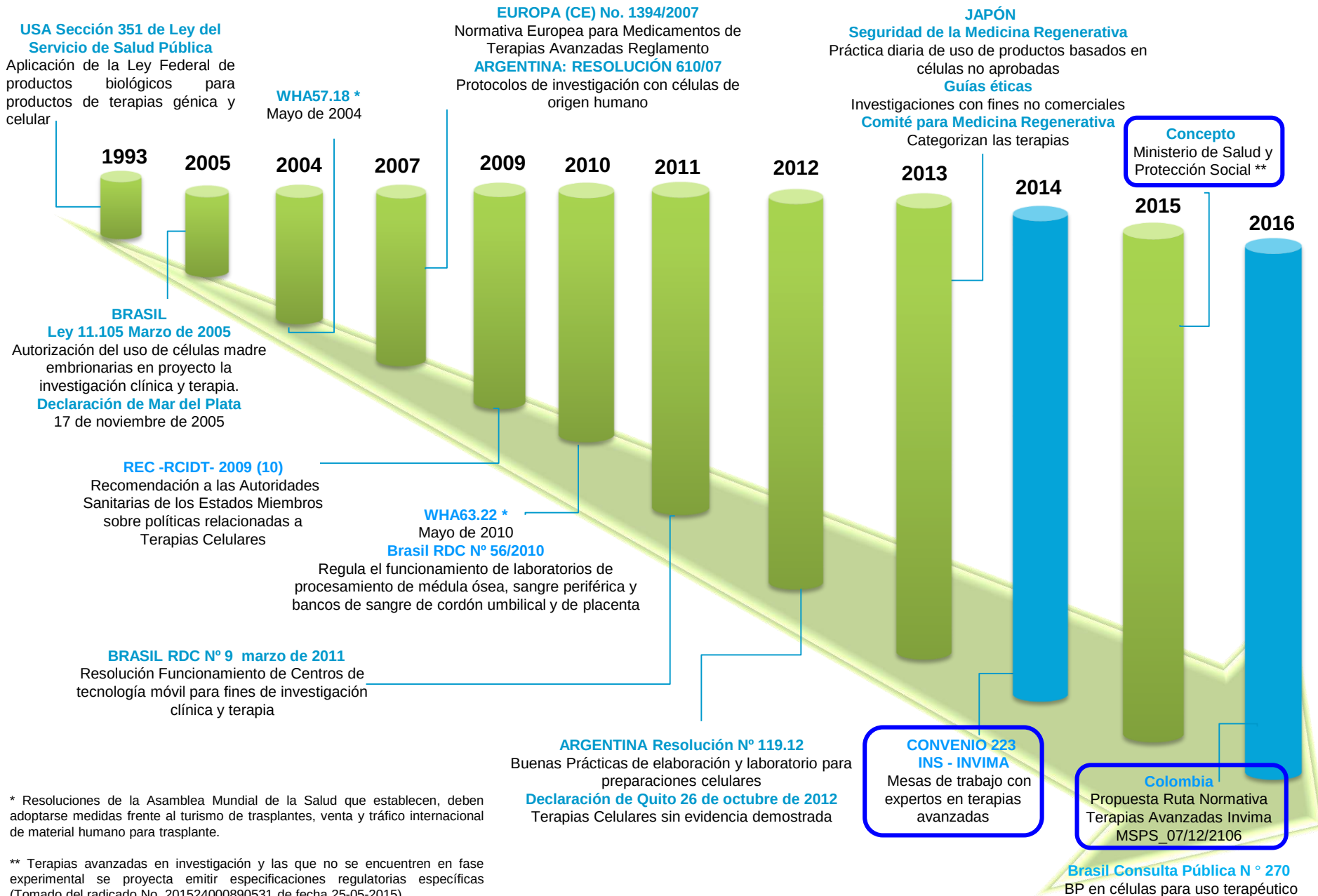
**AUTORIDADES
NACIONALES
REGULADORAS DE
REFERENCIA REGIONAL
(ARNr)
NIVEL IV**

CERTIFICADAS



II. DESARROLLO NORMATIVO

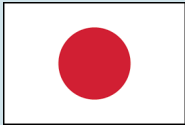
DESARROLLOS NORMATIVOS



EXPERIENCIAS INTERNACIONALES

PAÍS	TERAPIAS AVANZADAS
Unión Europea 	<u>Medicamentos de Terapias Avanzadas</u> Marco legal contenido en el Reglamento (CE) N° 1394/2007
España 	<u>Medicamentos de Terapias Avanzadas</u> Se rigen bajo el Real decreto 477/2014
Reino Unido (MHRA) 	<u>Productos Medicinales de Terapia Avanzada ATMP's</u> Se rigen por el Reglamento (CE) N° 1394/2007, regulado por la agencia MHRA
Francia 	<u>Medicamentos de Terapias Innovadoras</u> Ley N° 2011-302 del 22 de marzo de 2011

EXPERIENCIAS INTERNACIONALES

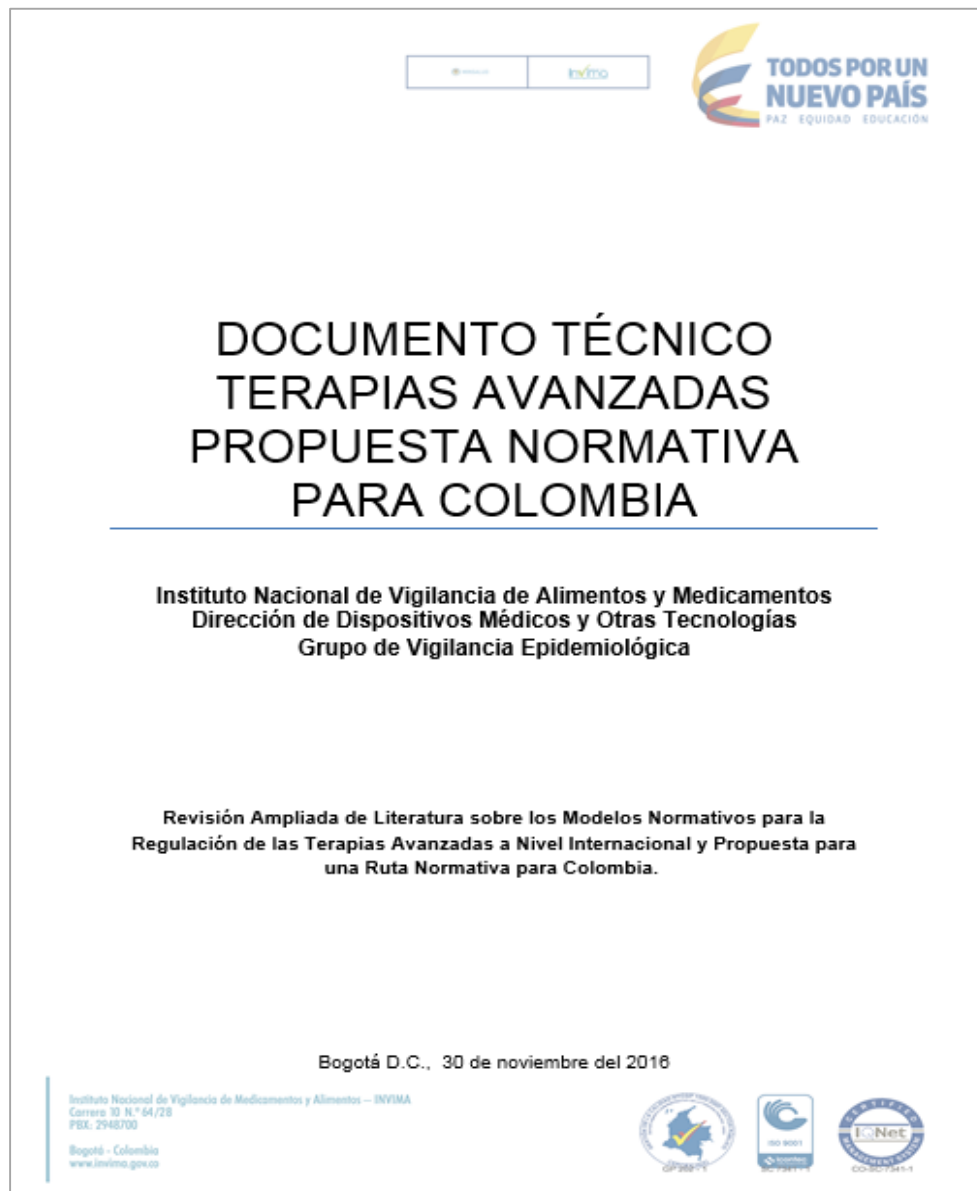
PAÍS	TERAPIAS AVANZADAS
Italia 	<u>Medicamentos de Terapias Avanzadas.</u> Se rige por el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo. Puede ser dispensado por el S.S.N (Sistema de Salud Nacional) según la ley 648/96 como de uso compasivo
Alemania 	<u>Medicamentos de Terapias Avanzadas</u> Marco legal contenido en el Reglamento (CE) N° 1394/2007
Japón 	<u>Productos Médicos Regenerativos (RMP)</u> Se rigen bajo la normativa de Seguridad de la Medicina Regenerativa, Guías éticas y Comité para Medicina Regenerativa.
Estados Unidos 	<u>Terapia Avanzada como Productos Biológicos</u> Sección 351, de la Ley Reglamentaria 21 CFR 600/610

EXPERIENCIAS INTERNACIONALES

País	Terapias Avanzadas
Argentina 	<u>Medicamentos de terapias avanzadas</u> Resolución 610/07 Resolución - RDC N° 9 de marzo de 2011
Brasil 	Los productos provenientes de células humanas para uso terapéutico e investigación, son considerados <u>Medicamentos de terapia avanzada</u> Resolución - RDC N° 56/2010 Resolución - RDC N° 9 de marzo de 2011
Cuba 	No hay desarrollos normativos
México 	País con un auge bastante alto en la industria del turismo con células madre. Sin embargo tiene muchas dificultades en el seguimiento a los protocolos de investigación.
Chile 	No hay un estatus jurídico específico en materia de células madres.

III. AVANCES EN COLOMBIA

III. AVANCES EN COLOMBIA



III. AVANCES EN COLOMBIA

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I DEFINICIONES

1. DEFINICIONES
2. REFERENCIAS

CAPÍTULO II TERAPIA CELULAR

1. GENERALIDADES
2. TERAPIA CELULAR CON CÉLULAS MADRE
 - Enfermedades Cardiovasculares
 - Miembros Inferiores Isquémicos
 - Alteraciones Oseas
 - Alteraciones Oculares
 - Trastornos Neurológicos
 - Miopatías
 - Diabetes Mellitus
 - Enfermedades Hepáticas
 - Aparato Reproductor Femenino
 - Nefropatías
 - Pulmón
 - Piel
3. REFERENCIAS

CAPÍTULO III AVANCES NORMATIVOS EN COLOMBIA

CAPÍTULO IV MODELOS NORMATIVOS. PANORAMA INTERNACIONAL

1. MODELO EUROPEO
 - Definiciones
 - Proceso para autorizar la comercialización en la UE
2. EVALUACIÓN DE ESTADOS PARTICULARES
 - ESPAÑA (AEMPS)
 - REINO UNIDO
 - FRANCIA (ANSM)

- ALEMANIA
- ITALIA

3. HITOS DE LA COMERCIALIZACIÓN
4. MODELO JAPONÉS
5. REFERENCIAS

CAPÍTULO V MODELO NORTEAMERICANO

1. GENERALIDADES
2. NORMATIVA
3. PROCESO DE COMERCIALIZACIÓN
4. PRODUCTOS AUTORIZADOS
5. REFERENCIAS

CAPÍTULO VI MODELOS LATINOAMERICANOS

1. ARGENTINA
2. BRASIL
3. MÉXICO
4. CHILE
5. CUBA
6. REFERENCIAS

CAPÍTULO VII PROPUESTA RUTA NORMATIVA PARA COLOMBIA

1. USO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA
2. USO CLÍNICO
 - 2.1 RUTA PARA TERAPIAS CONSOLIDADAS INTERNACIONALMENTE
 - 2.2 RUTA PARA TERAPIAS NOVEDOSAS
 - Requisitos para evaluar la calidad de la producción
 - Requisitos para evaluar Seguridad
 - Frente a los requisitos para evaluar Eficacia
3. SITUACIONES ESPECIALES DE AUTORIZACIONES PARA USO CLÍNICO

CONCLUSIONES

ANEXOS

1. ALGORITMO PROPUESTA NORMA TECNICA TERAPIAS AVANZADAS

III. AVANCES EN COLOMBIA

RUTA NORMATIVA TERAPIAS AVANZADAS

1. INVESTIGACIÓN

2. USO CLÍNICO

3. SITUACIONES
ESPECIALES

1. Inscripción de todos los actores
2. Evaluación de protocolos por una Sala o comité especializado*
3. Clasificación de acuerdo al origen del producto y su grado de manipulación

*Determina la ruta normativa de la terapia

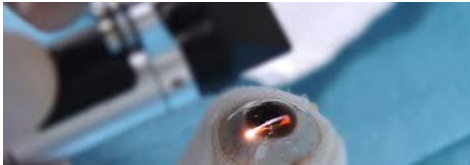
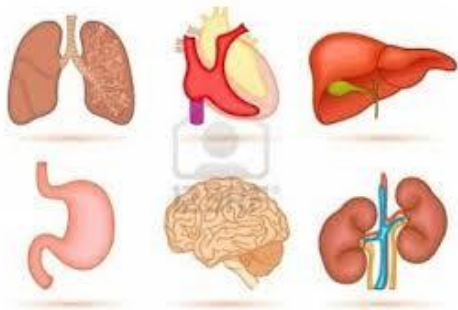
III. AVANCES EN COLOMBIA

[VER RUTA NORMATIVA](#)

CALIDAD SEGURIDAD Y EFICACIA

III. AVANCES EN COLOMBIA

MARCO REGULATORIO DE LOS COMPONENTES ANATOMICOS EN COLOMBIA



- ✓ **Ley 73 de 1988** "Por la cual se adiciona la Ley 09 de 1979 y se dictan otras disposiciones en materia de donación y trasplante de órganos y componentes anatómicos para fines de trasplantes u otros usos terapéuticos"
- ✓ **Ley 919 de 2004** "Por medio de la cual se prohíbe la comercialización de componentes anatómicos humanos para trasplante y se tipifica como delito su tráfico"
- ✓ **Decreto 2493 de 2004** "Por el cual se reglamentan parcialmente las Leyes 9ª de 1979 y 73 de 1988, en relación con los componentes anatómicos"
- ✓ **Resolución 5108 de 2005** "Por la cual se establece el Manual de Buenas Prácticas para Bancos de Tejidos y de Médula Ósea y se dictan otras disposiciones"
- ✓ *** Ley 1805 de 2016** "Por medio de la cual se modifican la Ley 73 de 1988 y la Ley 919 de 2004 en materia de donación de componentes anatómicos y se dictan otras disposiciones"

III. AVANCES EN COLOMBIA

REGLAMENTACIÓN DE LA LEY 1805 DE 2016 ¹



RESTRUCTURACIÓN DEL MARCO REGULATORIO DE LOS COMPONENTES ANATOMICOS EN COLOMBIA

1. **Regulación del artículo 9:** Decreto para utilización los cuerpos no reclamados en medicina legal.
2. **Regulación del artículo 13:** Decreto para regulación de la Comisión Intersectorial de Calidad, está en revisión jurídica, integra todos los Ministerios, Institutos y Departamentos Administrativos e Institutos que tienen competencias en el desarrollo de las actividades.
3. **Decreto por el cual se reglamenta todo lo relacionado con componentes anatómicos,** depende de MINSALUD, 75 artículos que derogarían la actual normatividad vigente



Evaluará la propuesta enviada por el Invima y emitirá recomendaciones frente a la clasificación de los productos.

¹ ARTÍCULO 1°. Objeto. La presente ley tiene por objeto ampliar la presunción legal de donación de componentes anatómicos para fines de trasplantes u otros usos terapéuticos.

III. ESTRATEGIAS PARA AVANZAR



ICONTEC COMITÉ NO. 252 BIOTECNOLOGÍA EN SALUD

- Requisitos de calidad para células madre mesenquimales humanas
- Caracterización celular: Guía general para la caracterización de células humanas para aplicaciones terapéuticas
- Requisitos de proceso y calidad para el establecimiento, mantenimiento y caracterización de líneas celulares de mamíferos

Los comités técnicos de normalización, a través del consenso, desarrollan documentos normativos para fortalecer y mejorar la competitividad del sector productivo, el acceso a los mercados nacionales e internacionales y la adopción de buenas prácticas que benefician a la sociedad en general.

NOVIEMBRE 2017 EN ROMA, ITALIA. REUNIÓN DEL COMITÉ INTERNACIONAL EN BIOTECNOLOGÍA.

SE REALIZARÁ EL CONSENSO FORMAL DE EXPERTOS INTERNACIONALES DE LA ISO

III. ESTRATEGIAS PARA AVANZAR



FDA

Mesas técnicas

Oficina de Tejidos y Terapias Avanzadas del Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos. *

- Principios generales para abordar la naturaleza y duración del seguimiento para sujetos de ensayos clínicos que utilizan productos de terapia celular

*Judith A Arcidiacono M.S

Experta en reglamentación internacional y enlace de normas

III. ESTRATEGIAS PARA AVANZAR

PAÍSES PARTICIPANTES

- | | | |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 1. Australia (Canberra) | 8. Finland | 15. Philippines |
| 2. Brasilia | 9. France | 16. Russia |
| 3. Canada (Ottawa) | 10. Germany | 17. Singapore |
| 4. Washington, DC | 11. India (New Delhi) | 18. South Korea (Seoul) |
| 5. China | 12. Japan (Tokyo) | 19. Switzerland (Geneva) |
| 6. <u>Colombia</u> | 13. New Zealand | 20. Taiwan |
| 7. Denmark | 14. <u>Perú</u> | 21. Thailand |
| | | 22. United Kingdom (London) |

IV. INVESTIGACIÓN EN COLOMBIA

IV. INVESTIGACIÓN

Revisión simple en la base de datos Medline, con los siguientes criterios de búsqueda:

- ✓ Terapia Celular
 - ✓ Células Madre
 - ✓ Células Madre Estromales
 - ✓ Células Madre Mesenquimales
 - ✓ Colombia
-
- ✓ 435 trabajos
 - ✓ Exclusión de trabajos de Ingeniería tisular o terapia génica
 - ✓ 66 correspondían a trabajos de terapia celular
 - ✓ 35 trabajos de Grupos colombianos de investigación públicos o privados

1. Objeto de la investigación de los trabajos publicados con participación de los grupos de investigación colombianos desde el 2002.
 2. Caracterización de las células de mamíferos utilizadas para la investigación.
 3. Caracterización de las células donadas por humanos, utilizadas para la investigación.
 4. Patologías en las que se investigó y características de las células utilizadas en los trabajos publicados.
- 

IV. INVESTIGACIÓN

1. OBJETO DE LA INVESTIGACIÓN DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS CON PARTICIPACIÓN DE LOS GRUPOS DE INVESTIGACIÓN COLOMBIANOS DESDE EL 2002

OBJETO DE LA INVESTIGACIÓN	N° TRABAJOS PUBLICADOS
INVESTIGACIÓN EN MODELOS ANIMALES	9
EVALUACIONES DE PROCEDIMIENTOS PARA TERAPIA CELULAR	14
INVESTIGACIÓN EN MODELOS IN VITRO	8
APLICACIONES CLÍNICA (EN HUMANOS)	4

IV. INVESTIGACIÓN

2. CARACTERIZACIÓN DE LAS CÉLULAS DE MAMÍFEROS UTILIZADAS PARA LA INVESTIGACIÓN

CÉLULAS ORIGEN ANIMAL UTILIZADA PARA LA INVESTIGACIÓN	N° TRABAJOS PUBLICADOS
Células Madre Mesenquimales Derivadas de Médula Ósea (CM-MO)	4
Epitelio Limbar Heterólogo	1
Célula glía envolvente olfatoria	1
Matriz colágena	1
Células embrionarias+ CM-MO	1
Células Madre derivadas de tejido Adiposo + Células Madre Mesenquimales	1

IV. INVESTIGACIÓN

OBJETO DE LA INVESTIGACIÓN DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS CON PARTICIPACIÓN DE LOS GRUPOS DE INVESTIGACIÓN COLOMBIANOS DESDE EL 2002

OBJETO DE LA INVESTIGACIÓN	N° TRABAJOS PUBLICADOS
INVESTIGACIÓN EN MODELOS ANIMALES	9
EVALUACIONES DE PROCEDIMIENTOS PARA TERAPIA CELULAR	14
INVESTIGACIÓN EN MODELOS IN VITRO	8
APLICACIONES CLÍNICA (EN HUMANOS)	4

IV. INVESTIGACIÓN

3. CARACTERIZACIÓN DE LAS CÉLULAS DONADAS POR HUMANOS, UTILIZADAS PARA LA INVESTIGACIÓN

CÉLULAS ORIGEN HUMANO DONADAS PARA LA INVESTIGACIÓN	No. TRABAJOS PUBLICADOS
Sangre de Cordón Umbilical	5
Células Madre derivadas de tejido Adiposo	4
Células Madre Hematopoyéticas	4
Células Madre Mesenquimales Derivadas de Médula Ósea	3
Células Madre Mesenquimales	3
Células Madre de Pulpa Dental/Ligamento Periodontal	2
Células Madre de Sangre Periférica	1
Células Somáticas	1
Atrocitos	1
Células Madre Mesenquimales + Células Madre Hematopoyéticas	1
Sangre de Cordón Umbilical + Células Madre Mesenquimales Derivadas de Médula Ósea	1

IV. INVESTIGACIÓN

4. PATOLOGÍAS EN LAS QUE SE INVESTIGÓ Y CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS UTILIZADAS PARA LOS TRABAJOS PUBLICADOS



- ✓ 22 (63%) investigación en líneas celulares sanas
- ✓ 13 (37%) investigación en las siguientes patologías:

GRUPO	PATOLOGÍA	ORIGEN CELULAR	MODELO
ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	ECV	Humano	In vitro
	Traumatismo cerebral	Humano	In vitro
	Trauma medular	Animal	Animal
ENFERMEDADES DEL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO	Anemia aplastica severa	Humano	Clinico
	Leucemias	Humano	Proceso
	Leucemia linfoide aguda	Humano	Proceso
	Enfermedades hematológicas malignas	Humano	Clinico
	Enfermedad granulomatosa crónica	Humano	Clinico
ENFERMEDADES METABÓLICAS OTRAS	Diabetes	Animal	Animal
	Mucopolisacaridosis	Humano	Clínico
	Daño tisular	Humano	In vitro
	Heridas en boca	Animal	Animal
	Lesiones óseas	Animal	Animal

V. COLOMBIA. EXPERIENCIAS TERAPÉUTICAS

V. COLOMBIA. EXPERIENCIAS TERAPÉUTICAS

PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN

*"(...) la Carta ha constitucionalizado el llamado "**principio de precaución**", pues le impone a las autoridades el deber de evitar daños y riesgos a la vida, a la salud o al medio ambiente. Sin embargo, dicho principio, y en general los deberes de prevención que la Carta asigna a las autoridades en este campo, no significan que únicamente cuando se ha demostrado que un producto o un proceso no tiene ningún riesgo entonces puede ser usado, pues es imposible demostrar la ausencia de riesgo. El principio de precaución supone que existen evidencias científicas de que un fenómeno, un producto o un proceso presentan riesgos potenciales a la salud o al medio ambiente, pero esas evaluaciones científicas no son suficientes para establecer con precisión ese riesgo. Y es que si no hay evidencias básicas de un riesgo potencial, no puede arbitrariamente invocarse el principio de precaución para inhibir el desarrollo de ciertas prácticas comerciales o investigativas. Por el contrario, en los casos de que haya sido detectado un riesgo potencial, el principio de precaución obliga a las autoridades a evaluar si dicho riesgo es admisible o no, y con base en esa evaluación deben determinar el curso de acción (...)"*.

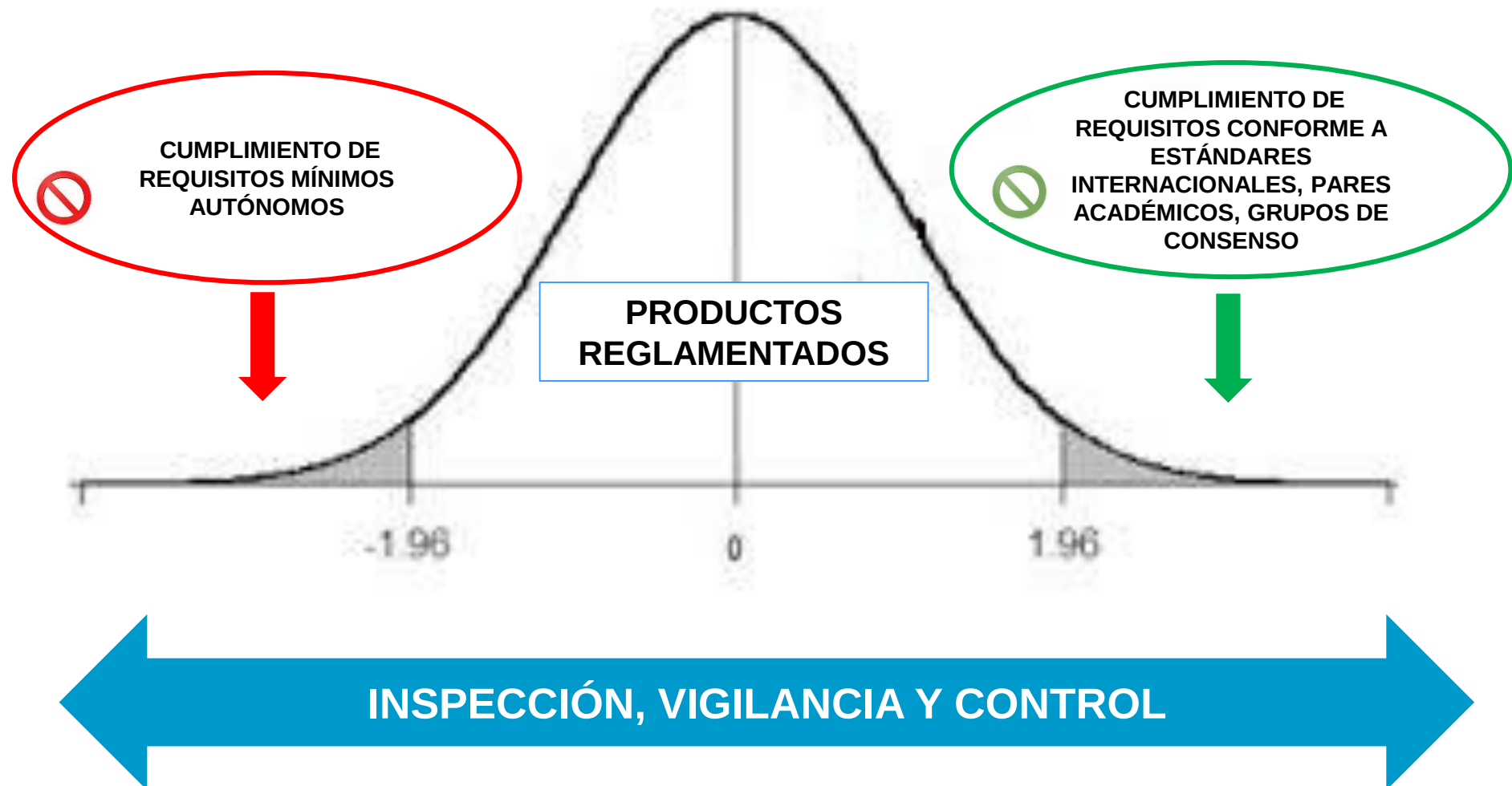
Corte Constitucional, en la 0-988 de 2004. M.P. Humberto Sierra Porto



INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL

V. COLOMBIA. EXPERIENCIAS TERAPÉUTICAS

PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN



ANÁLISIS DE RIESGOS

Análisis y la evaluación de los riesgos inherentes al uso de las tecnologías.

Medidas de reducción de riesgos adoptadas para cada peligro identificado.



Risk Analysis Table (PADS-RMA-03)					Preparation		Review			Approval			
													
					06/18		06/18		06/18		06/18		
Product name : PADS'electrodes Model: refer to risk management report Intended Use: The PADS electrodes are used for defibrillation and monitoring medical treatment													
Prepared by : Rsearcher- Andy kim, QA/QC- JNH, Production-PKY, RA-SHJ													

Foro de Reguladores de ICH (International Conference on Harmonisation), es un club exclusivo de agencias reguladoras de fármacos y compañías farmacéuticas que imponen sus reglas al resto del mundo. (Europa, Japón y Estados Unidos). Se creó en Abril de 1990 en Bruselas.

La ICH genera tres tipos de directrices: sobre la eficacia, los efectos adversos y la calidad farmacológica. Con amplios debates en 2011 dió origen a:

Foro Internacional de Reguladores Farmacéuticos (IPRF.org Creado en el 2013)



GRUPO DE TRABAJO DE TERAPIA CELULAR (CTWG)

Documento de Reflexión sobre Productos de Terapia Celular

1. Declaración de posición.
2. Antecedentes
3. Factores que Influyen en la Naturaleza y Duración del Seguimiento Clínico de pacientes que reciben productos de terapia celular en ensayos clínicos.
4. Conclusión

DOCUMENTO DE REFLEXIÓN SOBRE PRODUCTOS DE TARAPIA CELULAR

Declaración de posición

El objetivo de compartir las perspectivas del regulador sobre los factores que deben considerarse al decidir la naturaleza y duración del seguimiento clínico de pacientes que reciben productos de terapia celular en ensayos clínicos.

A diferencia de los productos farmacéuticos típicos, los productos de terapia celular son complejos y plantean posibles riesgos de seguridad debido a las características específicas únicas de las células.

Antecedentes.

1. Los productos de terapia celular pueden persistir en los receptores durante días, meses o años. Estas exposiciones prolongadas, a diferencia de la duración de la exposición a la mayoría de las terapias de moléculas pequeñas, conlleven el potencial de beneficios a largo plazo y riesgos a largo plazo.
2. El desarrollo y uso clínico de un producto requiere seguimiento (monitoreo) de los receptores del producto para eventos adversos tanto esperados como inesperados, tanto para mitigar los riesgos en los destinatarios como para informar el desarrollo y uso futuro del producto.

3. Debido al potencial de prolongación de la actividad y la persistencia de las células, los receptores de productos de terapia celular pueden necesitar un seguimiento más prolongado que los productos terapéuticos de moléculas pequeñas.
4. La naturaleza y la duración del seguimiento deben considerarse cuidadosamente para garantizar la seguridad de los receptores del producto de terapia celular.



Sin embargo, no hay documentos de opinión de reguladores actuales sobre cómo considerar la naturaleza y la duración del seguimiento específicamente para los sujetos que reciben productos de terapia celular en ensayos clínicos o en la práctica clínica.

Factores que Influyen en la Naturaleza y Duración del Seguimiento

1. Factores específicos del producto y del caso e incluyen (pero no se limitan a) características del producto celular y su proceso de fabricación.

Generalmente la seguridad del producto se centra en la supervivencia del paciente y los eventos adversos graves (Ej.,: eventos hematológicos, inmunológicos, neurológicos u oncológicos).

- a. La fuente del producto de terapia celular, alogénico versus autólogo (riesgo de inmunogenicidad)
- a. los productos autólogos pueden ser más difíciles de rastrear que los productos alogénicos en el paciente o el sujeto del estudio. Esta dificultad para rastrear el producto puede hacer que sea más difícil asignar la atribución de eventos adversos, como la etiología de un tumor.
- b. El tipo de célula y el estado de diferenciación de una célula terapéutica también pueden tener un impacto en la naturaleza y duración del seguimiento clínico. Por ejemplo, los tipos celulares bien diferenciados tales como el cartílago o los linfocitos pueden ser menos tumorigénicos y, por lo tanto, requieren una duración del seguimiento menos rigurosa y más corta en comparación con las células estromales mesenquimales indiferenciadas o las células derivadas de embriones.

Factores que Influyen en la Naturaleza y Duración del Seguimiento

1. Factores específicos del producto y del caso e incluyen (pero no se limitan a) características del producto celular y su proceso de fabricación.
 - d. Los pasos de fabricación, como el cultivo a largo plazo, pueden alterar las características celulares de forma que aumentan los riesgos del producto. En algunos casos, cuanto más se manipulan las células, mayores son las incógnitas sobre el riesgo de un evento adverso para el paciente. Además, los residuos del proceso de fabricación y los ingredientes derivados de animales podrían influir en la seguridad del producto al aumentar la inmunogenicidad o el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.
 - e. La adhesión celular puede promover la supervivencia, el crecimiento y la diferenciación celular. Por lo tanto, los productos celulares que incluyen un andamio u otro componente estructural pueden tener una supervivencia a más largo plazo de las células, con riesgos asociados a largo plazo. En tales casos, es necesario considerar la compatibilidad e interacciones biomateriales entre la matriz o el andamio y el producto celular.

Factores que Influyen en la Naturaleza y Duración del Seguimiento

2. Características de la población de estudio.

En general, las características de la población de estudio, como el tipo y la gravedad de la enfermedad, la indicación clínica, la edad, el sexo y la competencia inmune, son factores a considerar. Ej. - Los sujetos pediátricos pueden requerir un monitoreo más largo y más detallado (por ejemplo, monitoreo del crecimiento y desarrollo). - Los riesgos tales como inmunogenicidad y tumorigenicidad son generalmente relevantes en todas las poblaciones

3. Posología

- a. Incluyen el sitio y la vía de administración (por ejemplo, subcutánea frente a intravenosa, o directamente en un órgano); velocidad de administración, número de administraciones y dosis. La administración celular en órganos internos vitales (p. Ej., El cerebro, la médula espinal, los ojos o el corazón) generalmente requeriría una periodicidad de seguimiento más intensivo (p. Ej., Más frecuente) y más prolongado que la administración de células en órganos o tejidos menos críticos (ej. piel, grasa, músculo esquelético), aunque los problemas locales y la tumorigenicidad pueden ser un problema en ambos casos.
- b. Como para la mayoría de los productos terapéuticos, puede haber una relación directa entre la dosis y la seguridad a largo plazo para los productos de terapia celular. Sin embargo, para la mayoría de los productos de terapia celular, no hay datos suficientes para caracterizar la relación exacta entre los niveles de dosis específicos y la seguridad a largo plazo. En la ausencia de tales datos, la dosis generalmente no sería un factor importante para determinar la naturaleza y la duración del seguimiento.

Factores que Influyen en la Naturaleza y Duración del Seguimiento

4. Procedimientos o terapias concomitantes

Con frecuencia se necesitan procedimientos o terapias concomitantes para tratar al paciente con un producto de terapia celular. Algunos ejemplos son la aspiración de médula ósea, la terapia inmunosupresora, la quimioterapia, el uso de procedimientos especiales para aplicar el producto de terapia celular, y así sucesivamente. Esto también puede afectar la seguridad a largo plazo del tratamiento de terapia celular.

5. Experiencia previa y conocimiento existente con el producto celular o productos relacionados.

- a. Puede tenerse en cuenta la experiencia clínica previa (Ej., experiencia publicada) con el producto o con productos similares (por ejemplo, células del mismo origen, proceso de fabricación, vía de administración, indicación, etc.), aunque la comparabilidad de los productos es a menudo difícil de determinar. Esta dificultad se ve incrementada por el hecho de que las publicaciones a menudo no revelan el proceso de fabricación en detalle.
- b. Deben tenerse en cuenta los resultados de seguridad de ensayos clínicos previos y los resultados de toxicología de estudios no clínicos (como la caracterización del producto, los resultados de los estudios in vivo e in vitro).

Conclusión

Los productos de terapia celular pueden tener riesgos sustanciales para los destinatarios. La naturaleza y duración del seguimiento de los pacientes y los sujetos del estudio variará, dependiendo de la evaluación combinada de muchos factores diferentes. Los organismos reguladores y patrocinadores deben considerar los principios tratados anteriormente para determinar la naturaleza apropiada y la duración del seguimiento para cada receptor de una terapia celular

V. COLOMBIA. EXPERIENCIAS TERAPÉUTICAS



**Inspección de
Condiciones
Sanitarias**



**Tratamientos en
relación medico -
paciente**



**Consentimiento
informado**

INSPECCIÓN, VIGILANCIA Y CONTROL

- ✓ Inspección, vigilancia y control en cumplimiento al principio de precaución
- ✓ No existe reglamentación que permita la certificación de este tipo de establecimientos
- ✓ Las instalaciones deben contar mínimo con la habilitación del Ente Territorial para prestar servicios de salud.
- ✓ Los consentimientos informados deben ser lo suficientemente robustos para proteger al paciente en cuanto a su derecho fundamental a la salud.

V. COLOMBIA. EXPERIENCIAS EXITOSAS



Paciente femenina 22 días de nacida: Lesión por extravasación de líquidos endovenosos.



Paciente femenina 53 años: Reconstrucción mamaria por cáncer de seno.



Institución: KERADERM

Producto:

Cultivos de queratinocitos y fibroblastos autólogos sembrados en una lámina de colágeno acelular.

Evidencia:

Estudio de caso y revisión de casos.

Ámbito:

Terapia celular.

Patologías Tratadas:

La terapia ha demostrado ser útil en la remodelación y reconstrucción de tejidos en humanos y extensas pérdidas de piel.

V. COLOMBIA. EXPERIENCIAS EXITOSAS

Institución: IDCBIS

Producto:

- Sangre de Cordón umbilical

Evidencia:

A nivel internacional hay ensayos clínicos en curso que investigan el uso de la sangre del cordón umbilical y tejido del cordón umbilical para trasplante de células madre. Actualmente, las células madre del cordón umbilical han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento casi 80 enfermedades.

Calidad y seguridad de la célula: Cumplimiento de estándares internacionales NetCORD-FACT International Standards for CORD BLOOD collection, Banking, and Release for Administration.

Ámbito:

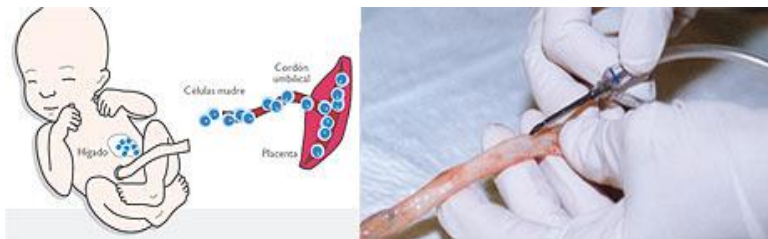
Terapia celular

Patologías Tratadas:

Enfermedades sanguíneas, cancerosas e inmunológicas.

¡Histórico! Primer trasplante de células de cordón umbilical de donante colombiana

Jueves, Agosto 3, 2017 - 14:59



En Colombia, no existe regulación para la certificación de los Bancos de Sangre de Cordón Umbilical.

V. COLOMBIA. EXPERIENCIAS EXITOSAS



500-1493-17

Bogotá D.C., 03 de Mayo de 2017

Doctor
ANDRÉS AGUIRRE MARTÍNEZ
DIRECTOR GENERAL Y REPRESENTANTE LEGAL
EL HOSPITAL CON ALMA PABLO TOBÓN URIBE
Calle 78 B No. 69 -240
Medellín - Antioquia

SALIENTE CORRESPONDENCIA SALIENTE
Proces: 17047827 Radicado: 17047827
Folios: 1 Clave: 647120
De: DIRECCIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS
Para: HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE
Fecha: 31/05/04 17:09 rhernandez

Asunto: Respuesta al Radicado No. 17046562 del 2017/05/03. Solicitud aprobación – visto bueno para adquisición de unidad de sangre de cordón umbilical a nivel nacional.

Apreciado Doctor **AGUIRRE**:

En atención a su consulta, relacionada e identificada como aparece en el asunto, me permito dar respuesta en los siguientes términos:

En la actualidad no existe reglamentación que le permita al Invima, certificar Bancos de Sangre de Cordón Umbilical, lo cual nos impide realizar cualquier aprobación para este tipo de tecnologías, tal como lo cito el Ministerio de Salud y Protección Social, mediante radicado No. 201724000715951 del 20-04-2017, como respuesta a la solicitud hecha por Usted para el mismo caso.

No obstante, traigo a colación lo establecido en el artículo 12 de la Ley 23 de 1981 "Por la cual se dictan normas en materia de ética médica", el cual cita:

"El médico solamente empleará medios diagnósticos o terapéuticos debidamente aceptados por las instituciones científicas legalmente reconocidas.

Parágrafo. Si en circunstancias excepcionalmente graves un procedimiento experimental se ofrece como la única posibilidad de salvación, éste podrá utilizarse con la autorización del paciente o sus familiares responsables y, si fuere posible, por acuerdo en junta médica"

Así mismo, es de resaltar lo establecido en la Ley Estatutaria No. 1751 de 2015 "Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones", la cual establece entre otros, los derechos y deberes de las personas en la prestación de servicios de salud, específicamente en su artículo 10, numeral D, define lo siguiente:

"A obtener información clara, apropiada y suficiente por parte del profesional de la salud tratante que le permita tomar decisiones libres, conscientes e informadas respecto de los procedimientos que le vayan a practicar y riesgos de los mismos. Ninguna persona podrá ser obligada, contra su voluntad, a recibir un tratamiento de salud."

En este contexto, es claro que la utilización de cualquier tecnología y/o procedimiento, está sujeto a la aplicación del consentimiento informado al paciente, mediante el cual se asegure que éste o su familia en caso de menores de edad, en pleno uso de sus facultades, conocen y entienden los riesgos a los que van a ser expuestos, el origen de las tecnologías a ser utilizadas, si éstas se encuentran aprobadas o no, o si en su defecto se encuentran aún en fase experimental, entre

otras, de lo cual deberá existir un soporte escrito, mediante el cual el paciente o su familia, autoricen o no la aplicación de determinado procedimiento o tecnología.

Además de lo anterior, cabe resaltar que es responsabilidad de la entidad prestadora de servicios de salud, atender todas las situaciones que se materialicen en el paciente, que se deriven de la aplicación de un procedimiento y tecnología durante la prestación de los servicios de salud.

Ahora bien, me permito citar el artículo 15 de la Ley ibídem, la cual es claro en establecer que los recursos públicos asignados a la salud no podrán destinarse a financiar servicios y tecnologías en los que se advierta alguno de los siguientes criterios:

- (...)
- a) Que tengan como finalidad principal un propósito cosmético o suntuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas;
 - b) Que no exista evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica;
 - c) Que no exista evidencia científica sobre su efectividad clínica;
 - d) Que su uso no haya sido autorizado por la autoridad competente;
 - e) Que se encuentren en fase de experimentación;
 - f) Que tengan que ser prestados en el exterior. (...)"

Finalmente, es de precisar que si bien a la fecha no existe normatividad que permita la certificación de los Bancos de Sangre de Cordón Umbilical, es claro que el derecho fundamental a la salud establecido en nuestra Constitución Política, debe ser protegido y respaldado por las entidades prestadoras de servicios de salud. Frente al caso en particular, la aceptación del paciente a un tratamiento seleccionado por los profesionales que cuentan con la idoneidad, competencias y conocimiento, debe ser evaluado desde la relación beneficio - riesgo en pro de la salud del paciente, considerando la calidad, seguridad y eficacia de las tecnologías a utilizar.

En este contexto, debe ser claro el papel que desde la vigilancia sanitaria, epidemiológica y de la salud pública, debemos asumir los actores con competencias, responsabilidades y obligaciones en pro de la salud de nuestra población.

Esta misma respuesta le estará llegando en medio físico.

Cordialmente,

ELKIN HERNÁN OTÁLVARO CIFUENTES
Director de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Proyecto: 500-02-01 KADR
Revisó: 500-04-04 EAST



V. COLOMBIA. EXPERIENCIAS EXITOSAS

No.	ESTABLECIMIENTO	CIUDAD	ACTIVIDAD
1	STEM MEDICINA REGENERATIVA S.A.S.	BOGOTÁ	Recolección, procesamiento, almacenamiento y criopreservación de células madre de cordón umbilical e investigación en <u>células madre derivadas de cordón umbilical y de grasa</u> .
2	RECORD S.A.	BOGOTÁ	Recolección, procesamiento y congelación de las células Stem o Madre, obtenidas de <u>la sangre de cordón umbilical y placenta</u> al momento del nacimiento. Investigación en Células mesenquimales en línea mesodérmica.
3	CORPORACIÓN CORDÓN DE VIDA	MEDELLÍN	Servicios relacionados con el procesamiento, congelación, y almacenamiento de <u>células madres procedentes de sangre de cordón umbilical</u> .
4	AMÉRICA CELL BIOMEDICA S.A.S	BOGOTÁ	<u>Banco de células madre de sangre de cordón umbilical</u> y células madre mesenquimales (CMM) del cordón umbilical.
5	INSTITUTO DISTRITAL DE CIENCIA, BIOTECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD – IDCBIS *	BOGOTÁ	<u>Único Banco Público de Sangre de Cordón</u> , en la actualidad cuenta con 1455 unidades de cordón almacenadas.
6	STEM - BANCO DE CÉLULAS DE CORDÓN UMBILICAL	BOGOTÁ	Recolección, procesamiento y congelación de las células Stem o Madre, obtenidas <u>de la sangre de cordón umbilical y placenta</u> al momento del nacimiento. Investigación en Células mesenquimales en línea mesodérmica.

* 2 unidades distribuidas para trasplante en colombianos

ESTRATEGIAS PARA AVANZAR

- ✓ ¿CUANDO LOS TRATAMIENTOS NOVEDOSOS GENERAN RESULTADOS FAVORABLES EN EL PACIENTE Y NO HAY REGLAMENTACIÓN, QUE MECANISMO DEBE GENERAR EL ESTADO? ¹
- ✓ ¿COMO PUEDE CONTRIBUIR LA ACADEMIA Y LA INDUSTRIA AL DESARROLLO DE EVIDENCIA CIENTIFICA SUFICIENTE, QUE PUEDA SER AVALADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE CADA PAÍS?
- ✓ ¿ANTE LA PRESIÓN DEL MEDIO CIENTÍFICO Y LA INDUSTRIA, COMO PUEDE EL ESTADO DESARROLLAR NORMATIVIDAD EN LA MATERIA SIN INTERESES PARTICULARES? ²



¹ Resolución 532 de 2007 "Por la cual se modifica la Resolución 3951 de 2016, modificada por la Resolución 5884 de 2016 y se dictan otras disposiciones

² Registro de Transferencias de Valor entre actores del sector salud y la industria farmacéutica y de tecnologías en salud.

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

eotalvaroc@invima.gov.co

www.invima.gov.co

componentesanatomico@invima.gov.co

Carrera 10 No. 64 – 28 7° Piso

Bogotá, D.C. Colombia.

