

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE ENFERMERIA



“Marco regulatorio sobre el uso de terapia celular avanzada con fines terapéuticos:
lineamientos regulatorios en pavs (FDA Y EMA) y estado situacional regulatorio
nacional”

Trabajo Académico:

**Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho
Farmacéutico y Asuntos Regulatorios**

Autor

Nicole Lazo Bolaños

Tumbes – Perú

2020

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE ENFERMERIA



“Marco regulatorio sobre el uso de terapia celular avanzada con fines terapéuticos:
lineamientos regulatorios en pavs (FDA Y EMA) y estado situacional regulatorio
nacional”

Trabajo Académico aprobado en forma y estilo por:

Mg. Jose Miguel Silva Rodriguez (presidente)

Dra.- Ana María Javier Alva (miembro)

Dr, Andy Kid Figueroa Cardenas (miembro)

Tumbes – Perú

2020

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE ENFERMERIA



“Marco regulatorio sobre el uso de terapia celular avanzada con fines terapéuticos:
lineamientos regulatorios en pavs (FDA Y EMA) y estado situacional regulatorio
nacional”

Los suscritos declaramos que el trabajo académico es original en su contenido:

Nicole Lazo Bolaños (Autor)

Mg.Leslie Baqued Lloclla Sorroza (Asesora)

Tumbes – Perú

2020



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERIA
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD

ACTA DE SUSTENTACION DE TRABAJO ACADEMICO

LIMA, a dieciséis días del mes de diciembre del año dos mil veinte, se reunieron en el ambiente del CIEP en Santa Eduvijas 486 - Cercado Lima integrantes del Jurado Evaluador designados según el convenio celebrado entre la Universidad Nacional de Tumbes y el Consejo Intersectorial para la Educación Peruana, a las coordinadores de programa representantes de la Universidad Nacional de Tumbes el Mg. José Miguel Silva Rodríguez, un docente del programa la Dra. Ana María Javier Alva y un representante del “Consejo Intersectorial para la Educación Peruana el Dr. Andy Kid Figueroa Cárdenas, con el objeto de evaluar el trabajo académico de tipo monografía de dominado “Importancia de la información correcta que debe tener la receta médica en la prescripción de un medicamento en la clínica vista alegre -Surco ” para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios al señor (a). LAZO BOLAÑOS NICOLE

A las 10 diez horas, y de acuerdo a lo estipulado por el reglamento respectivo el presidente del jurado dio por iniciado el acto académico. Luego de la exposición del trabajo la formulación de las preguntas y la deliberación del jurado se declararon aprobado con el calificativo de 16.

Por tanto, LAZO BOLAÑO NICOLE, queda apta (o) para que el Consejo Universitario de la Universidad Nacional de Tumbes, le expida del Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios.

Siendo las trece horas, el presidente del jurado dio por concluido el presente acto académico para mayor constancia de lo actuado firmaron en señal de conformidad los integrantes del jurado

Mg JOSE MIGUEL SILVA RODRIGUEZ
Presidente del jurado

Dra. LUZ JAVIER ALVA
Secretaria del Jurado

Dr. ANDY KID FIGUEROA CARDENAS

Marco regulatorio sobre el uso de terapia celular avanzada con fines terapéuticos : Lineamientos regulatorios en pavs (FDA Y EMA) y estado situacional regulatorio nacional Y

Fecha de entrega: 28-nov-2024 12:33a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2534511039

Nombre del archivo: GRAFIA_-_TERAPIA_CELULAR-_NICOLE_LAZO_BOLA_OS_06.05.2020_3.docx (74.6K)

Total de palabras: 6698

Total de caracteres: 39066



Mg. Leslie Bagued Lloclla Sorroza

DNI N°42170065

Cod- ORCID N°0000-0002-0288-5047

Trabajo del estudiante

9	Submitted to Universidad San Ignacio de Loyola Trabajo del estudiante	1 %
10	doku.pub Fuente de Internet	1 %
11	Submitted to Universidad Wiener Trabajo del estudiante	<1 %
12	cancerfax.com Fuente de Internet	<1 %
13	patents.google.com Fuente de Internet	<1 %
14	cdn.www.gob.pe Fuente de Internet	<1 %
15	www.databridgemarketresearch.com Fuente de Internet	<1 %
16	Submitted to Universidad Alas Peruanas Trabajo del estudiante	<1 %
17	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
18	www.elsevier.es Fuente de Internet	<1 %
19	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %

20	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1 %
21	gacetamedica.com Fuente de Internet	<1 %
22	aprenderly.com Fuente de Internet	<1 %
23	repositorio.unjbg.edu.pe Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 20 words

Excluir bibliografía

Activo



Mg. Leslie Baqued Llodla Sorroza
DNI N°42170065
Cod- ORCID N°0000-0002-0288-5047

MARCO REGULATORIO SOBRE EL USO DE TERAPIA CELULAR AVANZADA CON FINES TERAPÉUTICOS: LINEAMIENTOS regulatorios en pavs (FDA Y EMA) y estado situacional regulatorio nacional

INFORME DE GRADEMARK

NOTA FINAL

COMENTARIOS GENERALES

/0

PÁGINA 1

PÁGINA 2

PÁGINA 3

PÁGINA 4

PÁGINA 5

PÁGINA 6

PÁGINA 7

PÁGINA 8

PÁGINA 9

PÁGINA 10

PÁGINA 11

PÁGINA 12

PÁGINA 13

PÁGINA 14

PÁGINA 15

PÁGINA 16

PÁGINA 17

PÁGINA 18

PÁGINA 19



Mg. Leslie Baqued Uoclla Sorroza
DNI N° 421.70065
Cod- ORCID N° 0000-0002-0288-5047

PÁGINA 20

PÁGINA 21

PÁGINA 22

PÁGINA 23

PÁGINA 24

PÁGINA 25

PÁGINA 26

PÁGINA 27

PÁGINA 28

PÁGINA 29

PÁGINA 30

PÁGINA 31

PÁGINA 32

PÁGINA 33

PÁGINA 34

PÁGINA 35



Ma Lexie Bagued Uocla Sorroza

DNI N°42170065

Cod- ORCID N°0000-0002-0288-5047

DEDICATORIA

“A Dios quien supo guiarme por el buen camino”

Este trabajo se lo dedico a mis padres Salomé y José por todo el apoyo incondicional y ayuda en todos los momentos que los necesite. También dedico este trabajo a mis hermanos Raúl, Ximena y Ana Lucía por siempre impulsarme a seguir con mis objetivos trazados. Gracias también a Argos por siempre estar ahí al lado mío, como un fiel amigo.

AGRADECIMIENTO

A los docentes de la Universidad de Tumbes, por habernos dado todos los conocimientos necesarios para poder desarrollarnos de manera óptima en todos los sectores en el que laboramos ya que en base a la experiencia laboral y sumada a los conocimientos recibidos seremos nuevos profesionales de la sociedad al servicio de la salud de nuestra población.

A mis padres, porque son el motor permanente de mi vida, son las personas más importantes e impulsores de todos mis objetivos.

A todos muchas gracias.

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	xv
INTRODUCCION	17
CAPITULO I	20
1 Objetivos de la Monografía	20
1.1 Objetivo General	20
1.2 Objetivos Específicos	20
CAPITULO II	20
2. Marco Teórico	20
2.1. Marco Regulatorio	20
2.1.1 Definición	20
2.1.2 Lineamientos del Marco Regulatorio	21
2.1.3 Dimensiones de Marco Regulatorio	22
2.2 Terapia Celular Avanzada	23
2.2.1 Definición	24
2.2.2 Importancia del uso de Terapia Celular	24
2.2.3 Dimensiones de Terapia Celular Avanzada	25
2.3 Marco Regulatorio Internacional de Países de Alta Vigilancia Sanitaria	27
2.3.1 Marco Regulatorio de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA)	27
2.3.1.1 Productos Aprobados en FDA	30
2.3.2 Marco Regulatorio de la Agencia de Medicamentos en Europa (EMA)	36
2.3.2.1 Productos Aprobados en EMA	38

2.3.3 Comparación entre los sistemas regulatorios de Estados Unidos y la Unión Europea: Semejanzas y Diferencias	40
2.3.4 Marco Regulatorio Nacional	41
CONCLUSIONES	44
RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

RESUMEN

El avance farmacéutico viene desarrollando nuevas tecnologías sanitarias cada vez más específicas para tratar enfermedades raras, es responsabilidad de los gobiernos asegurar una regulación que permita el acceso y uso de forma segura y eficaz de estas nuevas tecnologías, dentro de ellas la terapia celular avanzada tiene varios progresos por ello es necesario que DIGEMID, como agencia reguladora tenga una regulación específica.

Esta monografía, describirá las regulaciones que están vigentes y pertenecen a “Países de Alta Vigilancia Sanitaria” (FDA y EMA), mostrará las oportunidades de mejora en el marco regulatorio nacional con respecto a Terapia Celular Avanzada. Asimismo, recomendará el fortalecimiento de DIGEMID con capacitaciones que les pueda permitir elaborar criterios específicos de evaluación para este tipo de productos.

Palabras claves:

Productos de Terapia celular, regulación, países de alta vigilancia sanitaria.

ABSTRAC

Pharmaceutical advances are developing new health technologies that are increasingly more specific to treat rare diseases. It is the responsibility of governments to ensure regulation that allows safe and effective access and use of these new technologies. Among them, advanced cell therapy has several progress, therefore it is necessary that DIGEMID, as a regulatory agency, has a specific regulation.

This monograph will describe the regulations that are in force and belong to “High Health Surveillance Countries” (FDA and EMA), and will show the opportunities for improvement in the national regulatory framework with respect to Advanced Cellular Therapy. Likewise, it will recommend strengthening DIGEMID with training that can allow them to develop specific evaluation criteria for this type of products.

Keywords:

Cell therapy products, regulation, countries with high health surveillance.

INTRODUCCIÓN

El uso terapéutico de células madre es un área de investigación prometedora y con amplio futuro, ya que puede ayudar al cuerpo a regenerar el tejido dañado a causa de enfermedades como Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, afecciones de la médula espinal, cáncer y muchas más. La terapia celular representa la fase más reciente de la revolución biotecnológica en medicina y se basa en descubrimientos científicos innovadores y avances tecnológicos. La mayoría de las terapias basadas en células son actualmente experimentales, con algunas excepciones, como el trasplante de células madre hematopoyéticas, que ya es un tratamiento bien establecido para los trastornos relacionados con la sangre. ^{1;2}

La traducción de la investigación básica de células madre en terapias de rutina es un proceso complejo de varios pasos que conlleva un desafío relacionado a la gestión de los beneficios terapéuticos esperados y los riesgos potenciales, al tiempo que se cumple con las normas y directrices existentes. ¹ Los riesgos de seguridad clínica asociados con las terapias celulares dependen de muchos factores, que incluyen el tipo de tecnología, el estado de diferenciación y la capacidad de proliferación, si el tratamiento es autólogo o alogénico, si se anticipa la supervivencia celular a corto o largo plazo, sitio y método de implantación y la enfermedad existente, además de factores de riesgo extrínsecos como el control de calidad en el proceso de fabricación. En tal sentido, el desarrollo futuro de las terapias celulares se centra no solo en abordar los desafíos del desarrollo clínico, sino también en estrategias que conduzcan a una comercialización exitosa. De modo que, es un reto obtener autorizaciones de comercialización y aumentar el número de terapias aprobadas para satisfacer las necesidades de los pacientes. ²

En Europa, la regulación para el uso de células madre ha evolucionado durante la última década con el objetivo de garantizar un alto estándar de calidad y seguridad para los productos derivados de humanos en toda Europa. Con este fin, se han emitido nuevas regulaciones y se ha revisado el estado regulatorio de las células madre. De hecho, las células madre utilizadas con fines terapéuticos ahora pueden clasificarse como una preparación celular o como medicamentos de terapia avanzada según la indicación clínica y el procedimiento de preparación celular. Además, las exenciones a la normativa europea son aplicables a las células madre preparadas y utilizadas dentro del hospital.³ La Agencia Europea de Medicamentos hace hincapié en que la protección de los pacientes es el núcleo de esas normas. Además de aplicar las mismas reglas de seguridad y eficacia que para todos los medicamentos, la calidad y la fabricación de estos productos se establecen en los requisitos de buenas prácticas de fabricación. Estos son estándares reconocidos a nivel mundial para garantizar la calidad en la producción y el control de medicamentos.

En los Estados Unidos, el uso de productos de terapia celular está codificado dentro del Código de Regulaciones Federales. Asimismo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha establecido que todas las células o los tejidos utilizados con fines terapéuticos y la regulación están codificados bajo la Buena Práctica de Tejidos. Mientras que en los Estados Unidos (EE. UU.) y en la Unión Europea (UE) existen regulaciones, en India, no existe un marco regulatorio bien definido para los "productos basados en células madre". Hay varias áreas que deben abordarse, ya que es bastante diferente de la de los productos farmacéuticos. Estos van desde establecer la consistencia del lote, la estabilidad del producto hasta la seguridad y eficacia del producto a través de estudios preclínicos, clínicos y autorización de comercialización.¹ Si bien, durante la última década, el campo de la terapia celular se ha expandido rápidamente y ahora se ofrecen más terapias celulares que nunca antes, hay una serie de factores que aún impiden que se utilicen ampliamente.

A nivel nacional, son diversos establecimientos de salud se aplican y promueven terapias celulares avanzadas, las cuales ofrecen posibilidades emocionantes a los pacientes para el tratamiento de una variedad de afecciones difíciles o que anteriormente no se podían tratar. Tales terapias no han sido aprobadas por las entidades regulatorias nacionales. De modo que pueden significar un riesgo clínico para todos los pacientes que reciben estas terapias, y sobre todo del riesgo del prestigio de las autoridades sanitarias que otorgan licencia a estos centros.

En Perú no existe un marco regulatorio que establezca normas específicas para garantizar que los medicamentos relacionados con la terapia celular estén sujetos a la autorización, supervisión y controles adecuados para reducir y gestionar esos riesgos. Todavía hay una brecha significativa entre la prometedora investigación basada en laboratorio y los tratamientos aprobados bajo tales terapias.

En tal sentido, surge la interrogante ¿Es necesario un marco regulatorio sobre el uso de terapia celular avanzada con fines terapéuticos? y se plantea como objetivo general identificar los avances y oportunidades de mejora para un marco regulatorio sobre el uso de terapia celular avanzada con fines terapéuticos, con el propósito de que la población peruana cuente con terapias seguras, confiables, eficaces y de calidad.

CAPITULO I

1. Objetivos de la Monografía

1.1 Objetivo General

1- Identificar los lineamientos regulatorios de Países de Alta Vigilancia Sanitaria sobre el uso de la terapia celular con fines terapéuticos e identificar el estado situacional regulatorio nacional respecto a estos productos.

1.2 Objetivos Específicos

1- Identificar los lineamientos internacionales de Países de Alta Vigilancia Sanitaria (FDA y EMA) que regulan este tipo de terapias celulares con fines terapéuticos.

2- Determinar un marco regulatorio sobre cada tipo de terapias celulares con fines terapéuticos a nivel nacional.

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1 Marco Regulatorio

2.1.1 Definición

Según la Organización Panamericana de la Salud - OPS (2009)⁴ mencionó que:
En el marco regulatorio y normativo en ella se proporciona todas las bases sobre las

cuales las instituciones construyen y sobre todo determinan un alcance y naturaleza de la participación dentro de la sociedad. Asimismo la regulación jurídica no constituye un fin en sí misma, sino que es una herramienta para la política y otras dimensiones regulatorias ya sea como la económica, social y administrativa. Es por ello, que la regulación se encuentra condicionada con cada una ellas. Es una compleja composición de estatutos, regulaciones legales, reglas judiciales y la práctica real (p. 8).

De acuerdo con la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos- OCDE.⁵ (2016) señaló que:

Que para alcanzar metas económicas, sociales, de medio ambiente y otras, es necesaria una regulación ya que es una de las herramientas principales de un gobierno. Y también para que se de este cumplimiento de la regulación es necesario la responsabilidad de toda la población y empresas, pero para alcanzar sus objetivos, se deben ejecutar de forma efectiva las regulaciones. (p.19)

2.1.2 Lineamientos del Marco Regulatorio

De acuerdo con la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos - OCDE⁵. (2016) señaló que en nuestro país Perú debería incluirse una política de inspecciones y de ejecución de las regulaciones sobre todo como una parte total de su política regulatoria que comprenda:

Política de Inspecciones

Introduce la revisión de la gobernanza de las autoridades encargadas de esta labor, y estas la realizan a través de una política transversal que implicaría reducir la desintegración de las autoridades inspectoras, esto mejoraría la coordinación y comunicación. Asimismo, se necesita corregir las unidades administrativas a cargo de inspecciones dentro de todos los ministerios y esto va generar mayor independencia de

otras áreas (p. 21).

Política Transversal

Deberá adicionar lineamientos generales que estén relacionados con objetivos transversales por ejemplo la ética en el trabajo, la prevención de la corrupción, la estructura y planeamiento de inspecciones, así como también la transparencia hacia los sujetos que se van a inspeccionar. Asimismo, deberá adicionar los procedimientos para implementar y ejecutar inspecciones bajo una orientación basada en riesgo, incorporación y permuta de información, y además el uso generalizado de terceros autorizados para realizar las inspecciones (p. 21).

2.1.3 Dimensiones de Marco Regulatorio

Según la OPS (2009)⁴ en el marco regulatorio en factor de salud deberían considerar al conjunto las dimensiones a fin de eludir serias fallas en las regulaciones que en última instancia, podría resultar mucho más perjudiciales, también costosas, que las fallas a corregir.

Dimensión Económica

La dimensión económica del procedimiento regulatorio en el sector salud se comprende como toda participación del Estado sobre las determinaciones del mercado, como por ejemplo los precios, las barreras de ingreso y salida de ese mercado, y sobre todo tiene como soporte subsanar las múltiples fallas de estos mercados o cuasi-mercados que son considerados defectuosos desde una teoría económica (p.8)

Dimensión Social

La regulación legal, asimismo, está limitada por la dimensión social que preserva los valores no económicos, como por ejemplo la seguridad, la salud y el ambiente, y así también pretende precisar lo necesario o justificar en base a valores y principios sociales anticipadamente determinados (p. 9).

Dimensión Administrativa

La dimensión administrativa de la regulación se determina de manera general a un conjunto de reglamentaciones del Estado que tienden a custodiar los intereses de los administrados frente a la utilización de los servicios y bienes públicos, o también al poder del Estado como administrador (p. 9).

2.2 Terapia Celular Avanzada

2.2.1 Definición

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁶ (2019) señaló que: “Los productos de terapia avanzada con fines terapéuticos son medicamentos de uso humano, obtenidos a partir de células (terapia celular), genes (terapia génica) o tejidos (ingeniería de tejidos) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico e incluso xenogénico” (p. 10).

Según la European Commission (2019)⁷ afirmó que:

La terapia avanzada se refiere a nuevos productos médicos que utilizan terapia génica, terapia celular e ingeniería de tejidos. Se pueden usar para tratar enfermedades o

lesiones, como la piel en las personas que han sufrido quemaduras, otra enfermedad como es el caso del Alzheimer y el cáncer o también la distrofia muscular, y estas terapias tienen un enorme potencial para el futuro de la medicina. Los medicamentos de terapia avanzada, además de estar sujetos a todo lo anterior, provienen de procedimientos de fabricación basados en moléculas biológicas que son producidas por transferencia genética o también en células terapéuticas modificadas biológicamente como sustancias activas o parte de estas mismas.

2.2.2 Importancia del uso de Terapia Celular

Los medicamentos de terapia avanzada representan la mayoría de las estrategias de la medicina regenerativa, esto incluye la terapia con células madre.

De acuerdo con Ascencio y Ochoa (2016)⁸ señalaron que:

La terapia celular en donde se utilizan células madre son consideradas como probables vehículos curativos para los tratamientos de distintas afecciones como por ejemplo cardiovasculares, neurodegenerativas, cáncer y entre otras, así también por la interacción célula-célula (autocrina) que se dan por medio de la exudación de moléculas mediadoras que intervienen en los tejidos adyacentes (acción paracrina); esencialmente las funciones celulares esenciales son la multiplicación, la diferenciación y la migración, en donde el secretoma celular normal y patológico está directamente vinculada con la regulación de este proceso (p. 329).

Al respecto Millas (2017)⁹ mencionó que:

Las células madre o células troncales (en inglés: stem cells) son aquellas células que por su característica de flexibilidad y potencialidad de diferenciación, así como también por su competencia generativa, esto da lugar tanto a células similares (que mantienen las mismas competencias) como a otro tipo de células ya diferenciadas en un tejido determinado. A raíz de las células madre se ha conseguido lograr en los laboratorios diferentes tipos de células que empiezan desde células sanguíneas hasta

neuronas, y esto ha encaminado a plantear la posibilidad de que se podrían tratar con ellas muchas dolencias.

Se han obtenido diferentes resultados con el uso de la terapia celular: el aplacamiento de algunas enfermedades de origen hematológico, inmunitaria y tumoral; la renovación de la piel con células madre epidérmicas; el tratamiento de afecciones articulares en base a condrocitos autólogos; el trasplante de células madre del limbo corneal para recomponer úlceras; la terapia con células madre mesenquimales para curar la enfermedad de injerto contra huésped en población pediátrica; la terapia con fibroblastos autólogos para la disminución de líneas de expresión en el rostro; la terapia con células dendríticas obtenidas de monocitos para inmunoterapia autóloga contra la enfermedad del cáncer de próstata (resistente a tratamiento hormonal) asintomático o mínimamente invasivo. Asimismo también existen tratamientos experimentales que todavía se encuentran en proceso de ensayo clínico, por ejemplo para la solución de problemas como el infarto del miocardio y fístulas perianales. Adicionalmente en otros casos, como por ejemplo: las enfermedades neurológicas, aun el avance es todavía muy reservado (p.83).

2.2.3 Dimensiones de Terapia Celular Avanzada

Según OPS (2019)⁶ la terapia celular avanzada se compone de:

Terapia Celular Somática

Estas comprenden células (asexuales) o tejidos que han sido sometidos a procedimientos sustanciales para modificar sus características biológicas, células o tejidos que no están determinados a ser utilizados para las mismas funciones esenciales que realizaban en el donante. Estos pueden usarse para tratar, diagnosticar y prevenir algunas afecciones. Es por ello que un ejemplo donde se puede utilizar la terapia celular

somática, es la utilización de células cancerosas manipuladas, que sirven para atacar a las células cancerosas restantes del organismo (p. 10).

Terapia Génica

Estos comprenden genes que van a producir un resultado terapéutico. Su producción involucra técnicas recombinantes para la introducción de genes «recombinantes» en células mediante el uso de un vector (vehículo utilizado para trasladar material genético a una célula objetivo). Esto se da cuando el gen ingresa a las células del paciente, y estas células van a producir una proteína que puede disminuir la progresión o curar una enfermedad, por ejemplo: alteraciones genéticas y cáncer (p. 10).

Ingeniería de Tejidos

Contienen células humanas organizadas en tejidos u órganos que tienen propiedades que permiten regenerar, reconstituir o reemplazar un tejido u órgano humano, en presencia o no de soporte estructural que consiste en material biológico o biocompatible, y han sido sometidos a manipulación sustancial; o realizan en el receptor una función distinta de la realizada en el donante. Por ejemplo un producto de ingeniería de tejidos es la piel artificial utilizada para tratar pacientes que hayan sufrido quemaduras (p.10).

Medicamentos Combinados de Terapia Avanzada

Contienen como componente del mismo, uno o varios productos médicos, o también uno o varios productos médicos activos implantables y una característica de ella es que su parte celular o tisular tiene que tener células o tejidos (viables o no viables) que puedan actuar en el organismo del ser humano una acción que pueda ser considerada fundamental respecto a los productos médicos mencionados (p. 11).

2.3 Marco Regulatorio Internacional de Países de Alta Vigilancia Sanitaria

2.3.1 Marco Regulatorio de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA)

El Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER) regula los productos de terapia celular, productos de terapia génica humana y ciertos dispositivos relacionados con la terapia celular y génica. El CBER utiliza tanto la Ley del Servicio de Salud Pública como la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos como estatutos habilitantes para la supervisión.¹⁰

Los HCT/Ps se definen en 21 CFR 1271.3 (d) como artículos que contienen o consisten en células humanas o tejidos que están destinados a ser implantados, transplantados, infundidos o transferidos a un humano receptor.

Debido a la naturaleza única de los HCT/P, la FDA propuso y en el año 2005 puso en práctica un enfoque escalonado y basado en los riesgos para la regulación de los HCT/Ps. Aunque la FDA está autorizada a aplicar los requisitos de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD&C) y la Ley del Servicio de Salud pública (Ley PHS) sobre todo a aquellos productos que cumplen con la definición de droga o biológico, bajo este enfoque escalonado y basado en el riesgo, aquellos HCT/P que cumplen con criterios específicos o caen dentro de excepciones detalladas no requieren de un examen y aprobación previo a la comercialización. En la elaboración de este enfoque escalonado y basado en los riesgos, el ente regulador se centró en la salud pública y las preocupaciones reglamentarias, incluida la manera de cómo prevenir la transmisión de enfermedades transmisibles; y además de qué controles de procesos son necesarios para prevenir la contaminación que podría resultar en un producto inseguro o

ineficaz, y sobre todo para preservar la integridad y que estos productos funcionen como se pretende; y es por ello de cómo la seguridad y la eficacia clínicas pueden ser aseguradas. El enfoque escalonado y basado en los riesgos está contenido en un conjunto de regulaciones comúnmente conocidas como "reglas de los tejidos", emitidas por la FDA a través de avisos y comentarios de la normativa, y estos están bajo la autoridad de enfermedades transmisibles de la sección 361 de la Ley PHS Act (42 U.S.C. 264). Estas reglamentaciones explican los tipos de HCT/Ps que no requieren aprobación previa a la comercialización; y así también describen los pasos del registro, fabricación y presentación de informes que deben tomarse para prevenir la introducción, transmisión y propagación de enfermedades transmisibles por estos HCT/Ps. Estos reglamentos pueden encontrarse en el 21 CFR Parte 1271.

En el 21 CFR 1271.10, el reglamento identifica los criterios para la regulación únicamente en virtud de la sección 361 de la Ley PHS y el 21 CFR Parte 1271. Un HCT/P está regulado únicamente bajo la sección 361 del PHS Act y 21 CFR Parte 1271 si este cumple con todos los criterios siguientes (21 CFR 1271.10(a)):

- 1) El HCT/P está mínimamente manipulado.
- 2) El HCT/P está destinado únicamente a un uso homólogo, como se refleja en el etiquetado, advertencias, u otras indicaciones de la intención objetiva del fabricante.
- 3) La fabricación del HCT/P no implica la combinación de las células o tejidos con otro artículo, excepto el agua, los cristaloides, una esterilización, conservación o agente de almacenamiento, siempre que la adición de agua, cristaloides, o la esterilización, conservación, o el agente de almacenamiento no plantea nuevas preocupaciones de seguridad clínica con respecto al HCT/P; y
- 4) Tampoco:
 - i) El HCT/P no tiene un efecto sistémico y no depende de la actividad metabólica de las células vivas para su función primaria.
 - ii) El HCT/P tiene un efecto sistémico o depende de la actividad metabólica de la vida las células para su función primaria, y asimismo:
 - a) Es para uso autólogo;

- b) Es para uso alogénico en un pariente de sangre de primer o segundo grado; o
- c) Es para uso reproductivo.

Si un HCT/P no cumple con los criterios establecidos en 21 CFR1271.10(a), y el establecimiento que fabrica el HCT/P no califica para ninguna de las excepciones en 21 CFR 1271.15. Esto llevara que el HCT/P será regulado como una droga, dispositivo y/o producto biológico bajo la Ley FD&C Act, y/o la sección 351 de la Ley PHS (42 U.S.C. 262), y las regulaciones aplicables, incluyendo 21 CFR Parte 1271, y se requerirá una revisión previa a la comercialización.

Clasificación de las terapias según la regulación de Estados Unidos¹¹

HCT/P			
351 HCT/P (Fármaco , biológico o dispositivo)			361 HCT/P (Tejidos)
Terapia celular (células somáticas, incluyendo células madre)	Terapia genética	Dispositivos relacionados con células	Cartílago, hueso, tendón, piel, tejido ocular, células reproductivas y tejidos...
Células y tejidos, pero no HCT/P: (Sangre y componentes sanguíneos, medula ósea mínimamente manipulada para uso homologo, células y tejidos xenogénicas...)			

HCT/P: human cell, tissue, and cellular and tissue-based products.

2.3.1.1 Productos aprobados en FDA

Actualmente se cuenta con 17 productos autorizados por la Oficina de Tejidos y Terapias Avanzadas (OTAT)¹²:

PRODUCTO	FABRICANTE	INDICACIÓN
ALLOCORD HPC (Sangre del cordón umbilical)	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	Para su utilización en procedimientos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donantes no emparentados junto con un régimen preparatorio apropiado para la reconstitución hematopoyética e inmunológica en pacientes con trastornos que afecten al sistema hematopoyético y que sean hereditarios, adquiridos o resultantes del tratamiento mieloablativo.
CLEVECORD HPC (Sangre del cordón umbilical)	Cleveland Cord Blood Center	Para su utilización en procedimientos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donantes no emparentados junto con un régimen preparatorio apropiado para la reconstitución hematopoyética e inmunológica en pacientes con trastornos que afecten al sistema hematopoyético y que sean

		hereditarios, adquiridos o resultantes del tratamiento mieloablativo.
DUCORD HPC (Sangre del cordón umbilical)	Duke University School of Medicine	Para su utilización en procedimientos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donantes no emparentados junto con un régimen preparatorio apropiado para la reconstitución hematopoyética e inmunológica en pacientes con trastornos que afecten al sistema hematopoyético y que sean hereditarios, adquiridos o resultantes del tratamiento mieloablativo.
GINTUIT (Queratinocitos y fibroblastos cultivados alogénicamente en colágeno bovino)	Organogenesis Incorporated	Es un producto de andamiaje celularizado alogénico indicado para su aplicación tópica (no sumergida) en un lecho de heridas vasculares creado quirúrgicamente en el tratamiento de afecciones mucogingivales en adultos.
HEMACORD HPC (Sangre del cordón umbilical)	New York Blood Center, Inc	Para su utilización en procedimientos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donantes no emparentados junto con un régimen preparatorio apropiado para la reconstitución hematopoyética e inmunológica en pacientes con

		trastornos que afecten al sistema hematopoyético y que sean hereditarios, adquiridos o resultantes del tratamiento mieloablativo.
HPC (Sangre del cordón umbilical)	Clinimmune Labs, University of Colorado Cord Blood Bank	Para su utilización en procedimientos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donantes no emparentados junto con un régimen preparatorio apropiado para la reconstitución hematopoyética e inmunológica en pacientes con trastornos que afecten al sistema hematopoyético y que sean hereditarios, adquiridos o resultantes del tratamiento mieloablativo.
HPC (Sangre del cordón umbilical)	MD Anderson Cord Blood Bank	Para su utilización en procedimientos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donantes no emparentados junto con un régimen preparatorio apropiado para la reconstitución hematopoyética e inmunológica en pacientes con trastornos que afecten al sistema hematopoyético y que sean hereditarios, adquiridos o resultantes del tratamiento mieloablativo.
HPC (Sangre del cordón umbilical)	LifeSouth Community Blood	Para su utilización en

cordón umbilical)	Centers, Inc.	procedimientos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donantes no emparentados junto con un régimen preparatorio apropiado para la reconstitución hematopoyética e inmunológica en pacientes con trastornos que afecten al sistema hematopoyético y que sean hereditarios, adquiridos o resultantes del tratamiento mieloablativo.
HPC (Sangre del cordón umbilical)	Bloodworks	Para su utilización en procedimientos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donantes no emparentados junto con un régimen preparatorio apropiado para la reconstitución hematopoyética e inmunológica en pacientes con trastornos que afecten al sistema hematopoyético y que sean hereditarios, adquiridos o resultantes
IMLYGIC	Amgen Inc.	Indicado para el tratamiento local de lesiones cutáneas, subcutáneas y ganglionares no extirpables en pacientes con melanoma recurrente después de la cirugía inicial.
KYMRIAH	Novartis Pharmaceuticals	Pacientes de hasta 25 años de edad

	Corporation	<p>con linfoblastucemia aguda precursora de células B (LLA) que es refractaria o en segunda o posterior recaída.</p> <p>Pacientes adultos con linfoma de células B grandes en recaída o refractario (r/r) después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) no especificado de otra manera, el linfoma de células B de alto grado y el DLBCL que surge del linfoma folicular.</p>
LAVIV	Fibrocell Technologies, Inc.	Indicado para mejorar el aspecto de las arrugas del pliegue nasolabial de moderadas a graves en adultos.
LUXTURNA	Spark Therapeutics, Inc	Es una terapia genética basada en el vector del virus adeno-asociado indicada para el tratamiento de pacientes con distrofia retiniana asociada a la mutación RPE65 confirmada. Los pacientes deben tener células retinianas viables según lo determine el médico tratante.
MACI (Condrocitos cultivados autólogos)	Vericel Corporation	Indicado para la reparación de defectos sintomáticos únicos o múltiples del cartílago de la rodilla,

en un colágeno de cerdo)		de espesor completo, con o sin afectación ósea en adultos. El MACI es un producto de andamiaje celularizado autólogo.
PROVENGE	Dendreon Corporation	Para el tratamiento del cáncer de próstata asintomático o mínimamente sintomático resistente al castrato (refractario a las hormonas).
YESCARTA	Kite Pharma, Incorporated	Una inmunoterapia autóloga de células T modificadas genéticamente dirigida por CD19 indicada para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células B grandes recidivante o resistente al tratamiento después de dos o más líneas de terapia sistémica, incluido el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) no especificado de otra manera, el linfoma primario mediastínico de células B grandes, el linfoma de células B de alto grado y el DLBCL que surge del linfoma folicular.
ZOLGENSMA	AveXis, Inc	Para tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con atrofia muscular espinal (AME) con mutaciones bi-alélicas en el gen de

		la neurona motora de supervivencia 1 (SMN1).
--	--	--

2.3.2 Marco Regulatorio de la Agencia de Medicamentos en Europa (EMA)

El marco normativo general está conformado por la Directiva 2001/83/CE que decreta un código comunitario sobre medicamentos para utilización en humanos, modificada por las Directivas 2009/120/CE, 2010/84/UE y 2011/62/UE y el Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo de Medicamentos de Terapia Avanzada (1394/2007)¹³. Adicionalmente a ello se suma el Reglamento sobre ensayos clínicos en productos medicinales para uso humano (536/2014), la Directiva 2004/23/EC, que establece estándares de calidad, donación segura, pruebas, procesamiento, almacenamiento y distribución de células y tejidos humanos, la Directiva 2006/17/EC, que establece requisitos técnicos para la donación, adquisición y prueba de células y tejidos humanos y la Directiva 2003/94/EC, que establece Buenas Prácticas de Manufactura para productos medicinales para uso humano e investigación de productos medicinales para uso humano. Estas normas comunitarias deben ser implementadas a nivel local, lo cual produce diferencias regulatorias entre los países miembros de la Unión Europea.

Los productos de medicina regenerativa son clasificados por la European Medicines Agency (EMA) como productos medicinales de terapias avanzadas (ATMPs), las cuales pueden ser de 4 tipos: Terapia génica, Terapia celular, Ingeniería de tejidos y Medicamento combinado de terapia avanzada. Asimismo es necesaria la autorización previa de la EMA para la comercialización de cualquiera de estas terapias.

En el Anexo I del Reglamento (CE) NO. 1394/2007 establece todas aquellas situaciones en que se comprenderá que hay “manipulación sustancial”: como corte, trituración, moldeo, centrifugación, imbibición en disoluciones antibióticas,

esterilización, irradiación, separación, concentración o purificación celular, filtrado, liofilización, congelación, criopreservación y vitrificación.

El organismo responsable del aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia de las ATMPs es el Comité de Terapias Avanzadas (CAT), el cual es integrado por un comité científico multidisciplinario integrado por representantes de la Unión Europea y de la EEA/EFTA (Área Económica Europea - Asociación Europea de Libre Comercio). El procedimiento de comercialización de estos productos es fijado en el citado Reglamento (CE) No. 1394/2007. Se establece un procedimiento centralizado, en virtud del cual la autorización de comercialización es legal para todos los Estados de la Unión Europea y la EEA-EFTA. A través de dicho procedimiento, el Comité de Terapias Avanzadas (CAT) emite una opinión preliminar respecto de la cualidad, seguridad y eficacia de la medicina de terapia avanzada. Esta opinión es enviada al Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP), quien con la colaboración del Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) emite un dictamen no vinculante en el que recomienda si el producto medicinal debe ser autorizado. Finalmente, este dictamen es remitido a la Comisión Europea, que decidirá, finalmente, si aprueba o rechaza la comercialización del producto.

Clasificación regulatoria de las terapias en la Unión Europea¹¹

Productos basados en células o terapia génica			
Biológicos – Productos medicinales de Terapia avanzadas (EMA- CAT)			Trasplantes y transfusiones
Células somáticas (incluyendo células madre)	Terapia génica	Ingeniería de tejidos	

--	--	--	--

2.3.2.1 Productos aprobados en EMA¹⁴

Actualmente existen 10 terapias avanzadas aprobadas por la Comisión Europea y de estas solo 4 se han retirado de la comercialización en el mercado.

PRODUCTO	FABRICANTE	INDICACIÓN	FECHA DE AUTORIZACIÓN	ESTATUS
ALOFISEL	TiGenix	Tratamiento de las fistulas perianales complejas en los pacientes adultos con enfermedades de Crohn huminal inactiva o leve.	Marzo 2018	Autorizado
SPHEROX	CO. DON	Reparación de lesiones sintomáticas del cartílago articular del cóndfalo femoral y la rótula de la rodilla.	Mayo 2017	Autorizado
ZALMOXIS	MolMed	Tratamiento adyuvante para el trasplante de células madre	Junio 2016	Autorizado

		hematopoyéticas (TCMH) haploidénticas de pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo.		
STRIMVELIS	GSK	ADA-SCID	Abril 2016	Autorizado
IMLYGIC	Amgen	Melanoma irresecable metastásico.	Octubre 2015	Autorizado
HOLOCLAR	Chiesi	Deficiencia de células madre limbares.	Marzo 2015	Autorizado
PROVENGE	Dendreon	Cáncer de próstata metastásico.	Octubre 2013	Retirado en el 2015
MACI	Vericel	Reparación de lesiones de espesor total del cartílago de la rodilla	Julio 2013	Retirado en el 2014
GLYBERA	uniQure	Deficiencia de lipoproteína lipasa (DLPL) hereditaria	Noviembre 2012	Retirado en el 2017
CHONDROCELECT	TiGenix	Defectos de	Noviembre 2009	Retirado en

		cartílago		el 2016
--	--	-----------	--	---------

2.3.3 Comparación entre los sistemas regulatorios de Estados Unidos y la Unión

Europea: semejanzas y diferencias ¹⁵

En cuanto a las semejanzas, tanto la Unión Europea comparte con Estados Unidos la regulación de la medicina regenerativa a través de mecanismos de aprobación tradicionales. Además, ambas agencias contemplan la existencia de diversas vías (aunque no las mismas) para facilitar el acceso acelerado a tratamientos médicos en caso de una necesidad médica no satisfecha. En el caso de la Unión Europea son: la aprobación bajo circunstancias excepcionales, la autorización condicional de la comercialización, la evaluación acelerada, la revisión científica paralela entre la EMA y la FDA (Food and Drug Administration) y el programa piloto de licencia adaptativa. Estados Unidos cuenta con el sistema de fast-track contemplado en la norma 510k, además de la designación de vía rápida, designación de terapia innovadora, estatus de huérfano, designación de dispositivo de uso humanitario y aprobación acelerada.

También hay algo de similitud en la clasificación de los dispositivos médicos, por parte de la Unión Europea, en 4 clases (I, IIa, IIb y III). Los productos clase I sólo requieren de la declaración del interesado respecto a que cumplen con los requerimientos esenciales de la Autoridad Nacional competente del país de origen. En contraste, los productos clase IIa, IIb y III requieren de una evidencia clínica para sustentar su aprobación. Sobre las diferencias específicas que presentan en su estrategia regulatoria, la EMA y la FDA coinciden en diversos aspectos. Ambas agencias reguladoras adoptan una aproximación basada en riesgo para que se evalúen los riesgos específicos respecto de cada producto; cuentan con vías específicas para que así ciertas terapias ingresen rápidamente al mercado si son seguras y efectivas, promueven el

seguimiento a plazo de la seguridad, eficacia y durabilidad de los productos y sus resultados, también establecen acuerdos para el asesoramiento paralelo y colaboraciones con organizaciones industriales sobre la regulación del desarrollo de productos y revisiones conjuntas, animan a los patrocinadores a reunirse con las agencias reguladoras para ofrecerles orientaciones específicas en áreas de interés clave; y aceptan estudios internacionales para la comercialización de aplicaciones si estos cumplen los requerimientos específicos de validez de los datos.

Asimismo la Unión Europea y los Estados Unidos poseen ciertas diferencias. En cuanto el alcance de la aprobación en Estados Unidos es a nivel local mientras que en la UE posee validez para todos los estados miembros, sin perjuicio que la etapa posterior (farmacovigilancia) sea implementada por cada estado a nivel local. Además hay que agregar que el estándar que debe superar un producto es distinto en Estados Unidos y en la Unión Europea. Mientras que la comercialización de un dispositivo médico en Estados Unidos requiere de seguridad y eficacia probadas; en la Unión Europea, basta la demostración que el producto no pone en riesgo a los usuarios, que el rendimiento sea el esperado y que sus beneficios excedan los riesgos, sin que se le exija demostración de eficacia clínica.

2.3.4 Marco Regulatorio Nacional

Actualmente, en el Perú no existe un reglamento que regule los productos de terapia celular con fines terapéuticos. Solo contamos con regulación para los productos biológicos entre ellos para vacunas, los biológicos que optan por la vía de la similaridad y los biotecnológicos.

Si bien es cierto con el D.S. N° 016-2011-SA¹⁶, Reglamento para el Registro,

Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, publicado el 27 de julio del 2011 se dio la clasificación de los productos farmacéuticos en el artículo 29°, en donde ya se separan de medicamentos a los productos biológicos, asimismo en este reglamento en el Capítulo V (De los Productos Biológicos) en el artículo 103° incluyen entre su clasificación a las vacunas, alérgenos, antígenos, hormonas, citoquinas, derivados de plasma, inmunoglobulinas, sueros inmunes, anticuerpos, productos de fermentación (incluyendo los que son elaborados por tecnología recombinante), entre otros.

Ya en el año 2016 se hace una modificatoria y este se dio con el D.S. N° 011-2016 SA¹⁷ publicado el 27 de febrero del 2016 en donde se modifica el artículo 103° del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobados por el D.S. N° 016-2011-SA. En esta modificatoria se describen la siguiente clasificación:

- a) Los Inmunológicos, entre ellos se encuentran las vacunas, sueros y alérgenos.
- b) Los Derivados de sangre humana y plasma humano.
- c) Los Productos obtenidos por procesos biotecnológicos (productos biotecnológicos) como por ejemplo: Técnica de ADN recombinante, Técnica de anticuerpos monoclonales e hibridoma y Otros métodos que la Autoridad Nacional de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios (ANM) determine de acuerdo al avance de la ciencia.

Esta clasificación de “Otros Métodos de Acuerdo al Avance de la Ciencia”, podría incluir a los productos de Terapia Celular con Fines Terapéuticos; ya que en Países de Alta Vigilancia Sanitaria como FDA y EMA, estos productos están incluidos dentro de su regulación para productos biológicos.

En nuestro país aún no se ha dictado una regulación específica para productos de terapia celular, tan solo existe una legislación general que es aplicable a esta materia

como lo es la Ley N° 28189 Ley General de Donación y Trasplante de Órganos y/o Tejidos Humanos, (2004)¹⁸ en la presente Ley se regula todas las actividades y procedimientos relacionados con la obtención y utilización de órganos y/o tejidos humanos para fines de donación y trasplante y su seguimiento. La utilización de los mismos con fines de investigación científica, el autotrasplante y el trasplante de órganos y tejidos de origen animal, no constituyen objeto de la presente ley.

En nuestro país, hasta la fecha se desarrollan terapias celulares (trasplante de células madres con fines terapéuticos entre otros) sin ninguna regulación que garantice la seguridad de los pacientes y la efectividad de los tratamientos ofertados, muchos de ellos son publicados en redes sociales de manera poco transparente.

CONCLUSIONES

1. Primero, tomando en cuenta los principales lineamientos regulatorios comunes entre ambas entidades (FDA y EMA) que pertenecen a “Países de Alta Vigilancia Sanitaria”, asimismo se reconocen las diferencias entre ambos marcos regulatorios.
2. Segundo, teniendo en cuenta el marco regulatorio nacional se identifican sus avances y sus oportunidades de mejora con respecto a los lineamientos regulatorios internacionales.
3. Tercero, al no contar con regulación para este tipo de productos, en la actualidad no se garantiza que este tipo de productos sean eficaces, seguros y de calidad debido a que no está alineada a los criterios normalizados internacionalmente para la evaluación de productos de terapia avanzada, es por ello que se debe determinar un marco regulatorio específico.

RECOMENDACIONES

1. En nuestra realidad peruana con referente al uso de terapia celular con fines terapéuticos, existen procedimientos que no garantizan que estos cumplan con ser seguros, eficaces y de calidad debido a que no se encuentra regulada por la Agencia Reguladora Nacional; por lo tanto se sugiere la implementación de una regulación específica que regule el uso de terapia celular con fines terapéuticos tomando como referencia los avances realizados en las Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria.
2. Se sugiere realizar estudios fármaco-económicos sobre la posibilidad de ingresar estos productos en los procesos de selección de compras estatales.
3. Se debe buscar el fortalecimiento de la autoridad regulatoria con capacitaciones constantes en este tema de estudio, que les puedan permitir elaborar los criterios específicos de evaluación para este tipo de producto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. George, B. (2011). Regulations and guidelines governing stem cell based products: Clinical considerations. *Perspect Clin Res.* 2(3): 94–99. Recovered from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159216/>
2. Mount N., Ward, S., Kefalas, P. & Hyllner, J. (2015). Cell-based therapy technology classifications and translational challenges. *Phil. Trans. R. Soc. B* 370 (20150017) 1-16. Recovered from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634004/#s7title>
3. Ferry, N. (2017). European regulation for therapeutic use of stem cells. *Biomed Mater Eng.* 28(1). Recovered from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372273>
4. Organización Panamericana de la Salud -OPS-. (2009). Prácticas y guías para el fortalecimiento de la función regulatoria y de fiscalización. Recuperado de http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Rectoria-Practicas_guias_fortalec_funcion_regulatoria_fiscalizacion.pdf
5. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos- OCDE. (2016). Política Regulatoria en el Perú. Uniendo el marco para la calidad regulatoria. Recuperado de <https://www.oecd.org/gov/regulatory-policy/Poli%CC%81tica-Regulatoria-en-el-Peru%CC%81-aspectos-clave.pdf>
6. Organización Panamericana de la Salud - OPS (2019) La regulación de productos de terapias avanzadas con fines terapéuticos: nota conceptual y recomendaciones. IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). (San Salvador, Octubre de 2018). Washington, D.C.: OPS.
7. European Commission (2019). Advanced therapies [acceso 09 de enero 2020]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en
8. Ascencio, D. y Ochoa, F. (2016). El secretoma de las Células Madre mesenquimales y la terapia celular regenerativa en Cáncer *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2016; 15 (6) 329 - 331. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116301201>
9. Millás-Mur J. (2017). Opinión de médicos peruanos sobre la aplicación actual de terapias con células madre. *Acta Med Peru.* 34(2):82-9. Recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-

[59172017000200002](#)

10. Food and Drug Administration (2017) Consideraciones reglamentarias para las células, tejidos y células y productos basados en tejidos: mínimo manipulación y uso homologado. New Hampshire, EE UU. 2017.
11. Bersenev, 2016 [PowerPoint slides] Recuperado y adaptado de: <https://es.slideshare.net/nanog/cell-therapy-definitions-and-classifications>.
12. Food and drug administration. Approved Cellular and Gene Therapy Products. FDA. 03/29/2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>.
13. Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo del 13 de Noviembre de 2007. Sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) N° 726/2004. DO L 324 de 10.12.2007.
14. Marta Riesgo. El reto de desarrollar una terapia avanzada. 2018. Volumen 13 N° 4: 601-609.
15. Juan Alberto Lecaros Urzua, et al. Informe regulación de la medicina regenerativa: La tensión entre la gobernanza internacional y local. 2018. Capítulo III: 54-55.
16. D.S. 016-2011-SA, de 27 de Julio del 2011. Aprueban Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. MINSA. D.S. 016-2011-SA.
17. D.S. 011-2016-SA, de 27 de Febrero del 2016. Decreto Supremo que modifica el artículo 103 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y aprueba el Reglamento que regula la presentación y contenido de los documentos requeridos en la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos: Productos Biotecnológicos. MINSA D.S. 011-2016-SA.
18. Ley N° 28189, de 16 de Marzo del 2004. Ley General de Donación y Transplante de Órganos y/o Tejidos Humanos. Ley N° 28189.