

## Vistazo General de la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas

### DIAPOSITIVA 1

Esta presentación es un vistazo general de la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas (Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies, o "OCTGT").

### DIAPOSITIVA 2

La presentación repasará cómo encaja la OCTGT dentro de la FDA, incluyendo los productos regulados, el desarrollo de políticas, y las actividades de alcance y dialogo usadas para informar a las partes interesadas sobre esas políticas. Éste será un vistazo general a alto nivel. Se pueden encontrar detalles adicionales sobre la OCTGT en otras presentaciones dentro de esta serie.

### DIAPOSITIVA 3

La FDA está compuesta de una serie de Centros según se enumeran en esta diapositiva. Algunos de los productos regulados por la OCTGT son productos combinados. La Oficina de Productos Combinados se encuentra ubicada en la Oficina del Comisionado. El objetivo de esta oficina es tomar decisiones jurisdiccionales y facilitar la comunicación entre los Centros.

El Centro para la Evaluación e Investigación de los Productos Biológicos (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) regula las vacunas, la sangre y los productos sanguíneos, los tejidos humanos y los productos para trasplantes derivados de tejidos humanos, las terapias celulares, y las terapias genéticas, las pruebas de evaluación de donantes para la seguridad de la sangre y los tejidos, y los dispositivos.

El Centro para Dispositivos y Salud Radiológica (Center for Devices and Radiological Health, CDRH) regula los dispositivos para tratamientos, implantes, y dispositivos diagnósticos.

El Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) regula los fármacos, anticuerpos monoclonales, y proteínas terapéuticas.

La OCTGT se encuentra ubicada en el Centro para la Evaluación e Investigación de los Productos Biológicos. El CBER y la OCTGT trabajan muy de cerca con el Centro para Dispositivos y Salud Radiológica y el Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos.

### DIAPOSITIVA 4

El Centro para Productos Biológicos está compuesto de 8 Oficinas. Tres de estas oficinas son responsables por la regulación de productos: la Oficina de Vacunas, la Oficina de Sangre y la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas.

### DIAPOSITIVA 5

Hay tres divisiones de revisión dentro de la OCTGT. La División de Terapias Celulares y Genéticas es la más grande. Esta división contiene a científicos tanto de revisión como de investigación/revisión. El componente de laboratorio lleva a cabo investigaciones relevantes para las misiones así como también revisiones de archivos reguladores.

El papel de la división de tejidos humanos es responsable por la regulación de productos definidos como tejidos humanos. El marco regulador establecido por esta división no sólo aplica a la regulación de tejidos humanos, sino que también afecta a los productos más altamente fabricados que son regulados en otras divisiones.

La División de Evaluación Clínica y Farmacología y Toxicología consiste de funcionarios médicos y toxicólogos que son esenciales para el proceso regulador.

La Oficina Inmediata del Director está compuesta de expertos reguladores; esas presentaciones están incluidas en esta serie.

#### DIAPOSITIVA 6

Existe una amplia variedad de productos regulados en la OCTGT. Esta diapositiva enumera algunos ejemplos. Hay un alto grado de interés en los productos de terapias celulares. Estos productos pueden variar desde productos terapéuticos derivados de las células madre embrionicas en un extremo del espectro a cartílagos expandidos para la reparación de cartílagos articulares en el otro extremo. También incluyen la sangre de cordón umbilical para la reconstitución hematopoyética, vacunas para tumores, e inmunoterapia para el tratamiento contra el cáncer. Otros productos regulados en la OCTGT son las terapias genéticas, los productos de tejidos, y los productos de xenotrasplante. Los productos combinados y de xenotrasplante se discutirán más adelante.

Algunos dispositivos son regulados en la OCTGT. Estos dispositivos incluyen aquellos usados para crear células a partir de tejidos o para combinar células y tejidos, y pruebas de evaluación de donantes usadas para evaluar los tejidos humanos.

Como se podrán imaginar, algunas veces estas categorías de productos no son distintas. A menudo las terapias celulares y genéticas coinciden, como es el caso de las células genéticamente modificadas.

#### DIAPOSITIVA 7

Las vías previas a la comercialización para las categorías de productos en la diapositiva anterior varían dependiendo del producto. Esta diapositiva enumera las vías previas a la comercialización disponibles. La mayoría de los productos regulados por la OCTGT son regulados como productos biológicos y requieren de una solicitud de Nuevo Fármaco Experimental (Investigational New Drug, o "IND"), para antes del lanzamiento al mercado, y una Solicitud de Licencia para Productos Biológicos (Biologics License Application, o "BLA") para su comercialización.

Los productos regulados como dispositivos necesitarían de una Exención de Dispositivo Experimental (Investigational Device Exemption, o "IDE") y una Solicitud Previa al Lanzamiento al Mercado (Pre-Marketing Application, o "PMA"), o una Exención de Dispositivo Humanitario (Humanitarian Device Exemption, o "HDE"), o un formulario 510(k).

En el caso donde un producto se consideraría como producto combinado, o un producto consistente de más de un artículo regulado, la Oficina de Productos Combinados determinará la vía. Esta Oficina revisará los acuerdos inter-centros y los precedentes para llegar a su determinación. Esto se discute en la presentación sobre Jurisdicción de los

Productos. También se puede encontrar información sobre este proceso en el sitio de Internet de la FDA.

#### DIAPOSITIVA 8

Las células humanas, los tejidos, o los productos a base de células se conocen como HCTPs. Los reglamentos para estos productos se discutirán en más detalle más adelante.

#### DIAPOSITIVA 9

La autoridad legal usada para la regulación de productos basados en tejidos es la Ley de Servicios de la Salud Pública (Public Health Service Act), la cual está destinada a prevenir la introducción, transmisión, o propagación de enfermedades contagiosas.

Para regular estos productos se usa un enfoque escalonado basado en el riesgo que cubre un amplio espectro de células y tejidos. Los reglamentos para tejidos se implementan por medio de la creación de normas. Algunos productos son regulados exclusivamente como tejidos humanos – en otras palabras, sólo bajo la autoridad legal de la Ley de Servicios de la Salud Pública, y algunos productos necesitan atravesar por un proceso de revisión previo a la comercialización, una categoría más alta de regulación.

#### DIAPOSITIVA 10

Hablemos ahora sobre las terapias celulares y genéticas.

#### DIAPOSITIVA 11

Algunos ejemplos de las terapias celulares incluyen: islotes pancreáticos de fuentes alogénicas y otras fuentes para el tratamiento de la diabetes tipo 1; células progenitoras madre y óseas para la enfermedad cardíaca isquémica; reconstitución hematopoyética para el tratamiento de tumores, como sangre del cordón umbilical; y células madre para enfermedades metabólicas de almacenamiento, indicaciones del sistema nervioso central y cartílagos autólogos expandidos para la reparación de las articulaciones. Estos son sólo algunos ejemplos de terapias celulares. Se cubren más detalles sobre los productos de terapias celulares en otra presentación en esta serie.

#### DIAPOSITIVA 12

Las terapias genéticas pueden ser transferidas ya sea directamente al paciente o administradas por medio de células modificadas in vivo administradas a los sujetos. Esta diapositiva indica algunos de los diversos vectores de terapia genética que se han visto. Otra presentación en esta serie discutirá las terapias genéticas en mayor detalle.

#### DIAPOSITIVA 13

Los productos combinados de células y andamios también son regulados en la OCTGT.

#### DIAPOSITIVA 14

Ejemplos de productos de andamios de células incluyen: células autólogas o alogénicas sembradas en una matriz reabsorbible de colágeno o sintética para la reparación de heridas, andamios sembrados de células para la reparación cardiovascular, islotes pancreáticos encapsulados, y células autólogas expandidas en una matriz para la reparación de cartílagos.

### DIAPOSITIVA 15

El xenotrasplante es una clase de productos que presenta inquietudes especiales debido al potencial de exposición a enfermedades infecciosas no sólo para el paciente, sino también para un segmento de la población que pudiera entrar en contacto con el paciente. Por lo tanto, se ha desarrollado una política especial para ayudar a prevenir la propagación de enfermedades infecciosas a partir de productos de xenotrasplante a la población en general.

### DIAPOSITIVA 16

Esta es la definición de xenotrasplante ofrecida por la [Ley de] Servicios de la Salud Pública. Cualquier procedimiento que involucra el trasplante, implante, o infusión a un receptor de ya sea células, tejidos u órganos vivos de una fuente animal no humana, o fluidos corporales, células, tejidos, u órganos humanos que han tenido contacto ex vivo con células, tejidos u órganos vivos no humanos. Debemos señalar que esta definición no incluye a los tejidos animales altamente procesados, tales como las matrices de colágeno bovinas o porcinas. Estos productos son regulados como dispositivos médicos o como parte de dispositivos médicos. Las políticas de los xenotrasplantes no aplican a esos productos.

### DIAPOSITIVA 17

Hablemos ahora sobre el alcance regulador y científico y otras formas de diálogo que se dan en la OCTGT.

Existe una serie de formas en las que la OCTGT entabla diálogos con el público. Durante el proceso previo a la presentación hay preguntas confidenciales específicas al producto. Se puede encontrar información sobre cómo hacer una solicitud para una interacción confidencial específica al producto con la Agencia en el sitio Web.

La OCTGT a menudo asiste a reuniones científicas y da charlas científicas. Esto da una excelente oportunidad para dialogar con la comunidad científica y para mantenerse al día con los asuntos científicos que afectan los productos regulados por la OCTGT.

Cuando se necesita asesoría experta sobre temas de interés, se llevan a cabo discusiones del comité asesor. Estos tipos de reuniones de comité en general son públicas, pero en algunos casos podrá haber sesiones cerradas. Las discusiones pueden ser sobre asuntos específicos, es decir, una solicitud de comercialización específica, o sobre asuntos generales, como asuntos científicos, técnicos o de política. La FDA podrá pedir asesoría sobre cómo desarrollar un cierto tipo de producto o sobre un asunto de seguridad general.

El programa de visita al sitio es una oportunidad para que el personal de la FDA visite un establecimiento manufacturero y aprenda cómo funciona el mismo. La Oficina de Comunicaciones, Alcance y Desarrollo publica en la Internet una invitación para que los patrocinadores ofrezcan a la FDA una visita de sus instalaciones con el fin de educar a los revisores. Como parte de este programa, miembros del personal han visitado sitios procesadores de tejidos e instalaciones procesadoras de terapias celulares.

La oficina de la OCTGT también participa en muchos talleres y reuniones de conexión con la industria, grupos de defensoría de pacientes, y otras agencias gubernamentales.

### DIAPPOSITIVA 18

Como se observó en la diapositiva anterior, los patrocinadores pueden obtener asesoría de la FDA durante la fase previa a la solicitud o fase experimental para INDs e IDEs. Sin embargo, antes de que un patrocinador tenga una reunión con el CBER, debe suministrar un paquete de reunión que contenga información de antecedentes sobre el ensayo clínico propuesto y preguntas específicas a las que les gustaría obtener respuestas de parte de la Agencia. Estas reuniones son confidenciales y típicamente específicas a un producto. Se pueden usar para clarificar procedimientos y expectativas de la Agencia, o para resolver asuntos disputados.

Este es un programa muy activo. La OCTGT tiene varias reuniones de este tipo todas las semanas. Se alienta a los patrocinadores a reunirse con la Agencia durante todas las etapas del desarrollo, aun antes de que crean estar listos para presentar una solicitud.

En algunos casos, un patrocinador podría reunirse con la Agencia un par de años antes de que planeen presentar una solicitud para un producto novedoso. Por ejemplo, el patrocinador podría hablar sobre los tipos de datos que se necesitarán para lograr que su estudio clínico inicial sea aprobado. O, un patrocinador podría venir a la FDA antes de comenzar los estudios en animales para pedir asesoría sobre el diseño de los estudios en animales.

Cada Centro tiene sus propios procedimientos para solicitar y celebrar estas reuniones. Para el CBER, éstos están documentados en el CBER SOPP 8101.1, que se puede encontrar en la Internet.

### DIAPPOSITIVA 19

Esta diapositiva muestra algunos ejemplos de talleres que han sido co-patrocinados por la FDA.

Una reunión sobre modelos animales para el tratamiento del síndrome de radiación aguda se llevó a cabo en septiembre de 2008 en conjunto con nuestros colegas del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, o "NIAID"), en los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health). Este taller se enfocó en los modelos animales para el tratamiento del síndrome de radiación aguda, que es un área particularmente desafiante ya que muy probablemente una porción del desarrollo de este tipo de productos se haría bajo la denominada regla animal. La regla animal es un mecanismo para obtener la aprobación de un producto sin llevar a cabo un estudio clínico fundamental en seres humanos, lo que, en este caso, sería la vía más apropiada para la aprobación.

La FDA también co-patrocinó un taller que discutió sobre los criterios de valorización de los ensayos clínicos para la enfermedad aguda de injerto contra huésped después de un trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas. Este tema es ciertamente de considerable interés debido a los desafíos que existen para estudiar esta enfermedad de injerto contra el huésped.

La FDA y el Instituto Nacional de Cancerología (National Cancer Institute) co-patrocinaron un taller sobre vacunas terapéuticas contra el cáncer, llamado Consideraciones para Ensayos Clínicos Tempranos basados en las Lecciones Aprendidas de Ensayos Clínicos

de Fase 3 (Considerations for Early Clinical Trials based on Lessons Learned from Phase 3 Clinical Trials). Para este taller, la FDA dio un repaso retrospectivo de estudios de fase 3 de toda la oficina, no sólo relacionados con el cáncer, sino también con otros campos, para ver si se podían encontrar similitudes entre los ensayos, y para tabular las lecciones aprendidas de estos ensayos. Muchos de los ensayos de fase 3 fracasaron, por lo que se observaron los datos de la fase 2 usados para iniciar los estudios de fase 3. La FDA y la comunidad oncológica discutieron lo que podría hacerse en los ensayos de fase 2 para diseñar mejor los ensayos de fase 3.

Y finalmente, hubo un taller con la Fundación de Investigación para la Diabetes Juvenil (Juvenile Diabetes Research Foundation) y los NIH para estudiar el trasplante de células beta, ya que ha habido mucho interés reciente en las fuentes renovables de células para trasplantes de células beta.

#### DIAPOSITIVA 20

La OCTGT tiene un programa de laboratorio de investigación en las áreas enumeradas en esta diapositiva.

La adición más reciente es el programa de investigación sobre la seguridad de los tejidos humanos. Esta es un área desafiante de la investigación. Cuando las normas para tejidos se implementaron, surgió un número de preguntas concernientes a las enfermedades infecciosas. Este programa de investigación de tejidos ayudará a desarrollar políticas con respecto a la evaluación y administración de pruebas de donantes.

#### DIAPOSITIVA 21

Referencias para el proceso regulador para los productos regulados en la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas, incluyendo documentos de orientación y procedimientos operativos estándar pueden conseguirse en esta dirección de Internet.

#### DIAPOSITIVA 22

Esto concluye la presentación, "Vistazo General de la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas".

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