

OB&D
Observatorio de Bioética y Derecho



INFORME

REGULACION DE LA MEDICINA REGENERATIVA: LA TENSION ENTRE LA GOBERNANZA INTERNACIONAL Y LOCAL



INSTITUTO DE CIENCIAS E INNOVACIÓN EN MEDICINA
Facultad de Medicina
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo

Inscripción Registro de Propiedad Intelectual N° A-290878

Redactores del Informe:

Juan Alberto Lecaros Urzúa

Gonzalo Eugenio López Gaete

Daniel Gihovani Toscano López

Proyecto financiado a través de los fondos aportados
por el Ministerio de Educación, PMI UDD1204.

Universidad del Desarrollo

*Prohibida la reproducción total o parcial de este libro
por cualquier medio, electrónico o mecánico, incluyendo
las fotocopias, sin el permiso escrito de los editores.*

© 2018. Universidad del Desarrollo

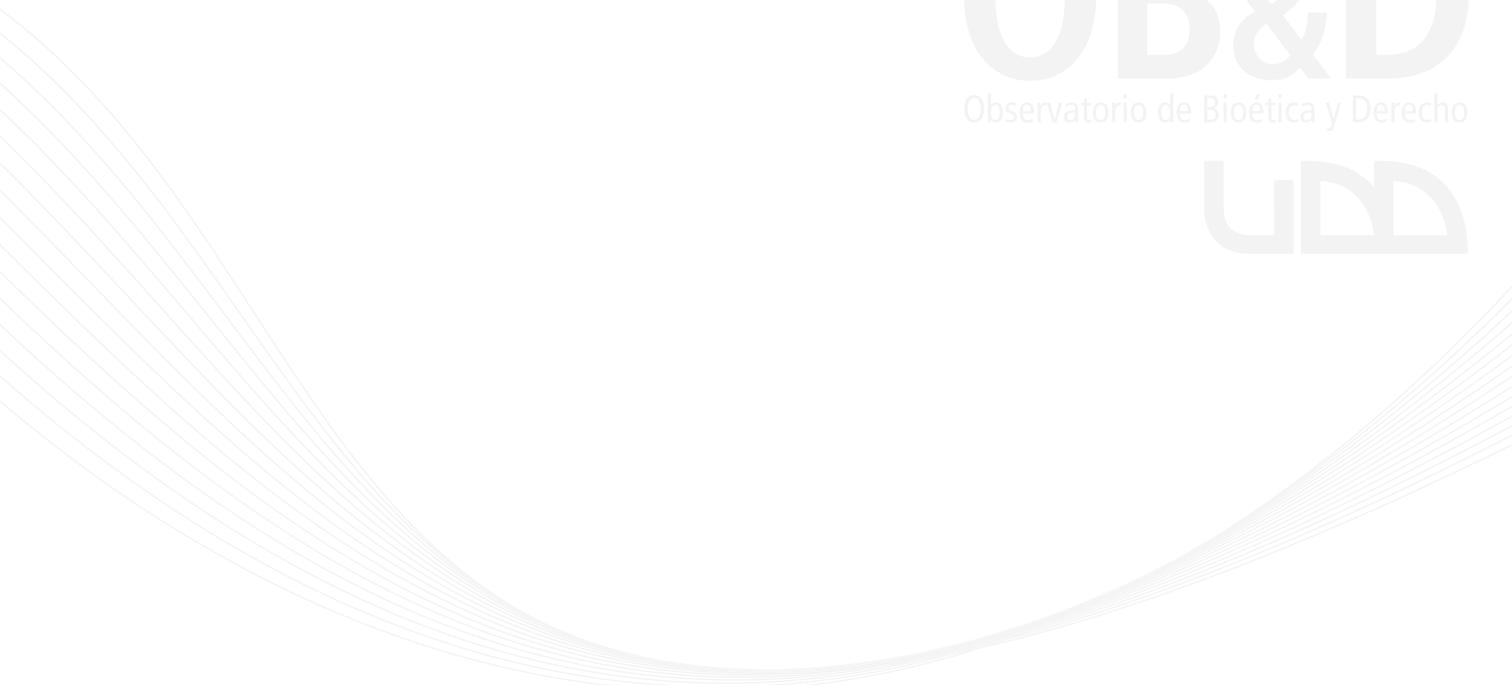
ISBN versión en papel 978-956-374-021-9

ISBN versión digital 978-956-374-022-6



INDICE

INTRODUCCION	5
I. LA GOBERNANZA INTERNACIONAL Y LOCAL DE LA TERAPIAS AVANZADAS: TENSIONES Y AJUSTES	13
Los desafíos regulatorios de las terapias avanzadas a nivel local y global	13
Primera tensión regulatoria de la terapia celular	16
Segunda tensión regulatoria de la terapia celular	19
II. ASPECTOS CONTEXTUALES DE LA MEDICINA REGENERATIVA Y SU IMPACTO EN LAS POLÍTICAS REGULATORIAS	23
Condiciones tecno-políticas: innovación, mercado y salud	24
Condiciones socio-culturales: del paciente enfermo al paciente como agente colectivo colaborativo	29
Condiciones económicas: bionetworking y bioeconomía	32
III. ANÁLISIS DE DERECHO COMPARADO EN MATERIA DE MEDICINA REGENERATIVA	37
Corea del Sur	40
Japón	42
China	45
Estados Unidos	47
Unión Europea	50
Comparación entre los sistemas regulatorios de Estados Unidos y la Unión Europea: semejanzas y diferencias	54
Brasil	55
México	57
IV. ESTADO DE LA CUESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE MEDICINA REGENERATIVA EN CHILE	59
V. MARCO REGULATORIO APLICABLE A LA MEDICINA REGENERATIVA EN CHILE	65
VI. CONCLUSIÓN: HACIA UN MODELO REGULATORIO PARA LA ELABORACIÓN, DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UNA REGULACIÓN EN MATERIA DE MEDICINA REGENERATIVA EN CHILE	77
REFERENCIAS	81



OB&D

Observatorio de Bioética y Derecho



INTRODUCCION

La medicina regenerativa es una subdivisión de la investigación traslacional en las ciencias de biomateriales, ingeniería de tejidos y órganos, y la biología molecular y celular, cuya finalidad es el proceso de reemplazo, regeneración de células humanas, tejidos u órganos para restaurar o restablecer su función normal. Si bien es un ámbito de la práctica clínica que en sí mismo no es nuevo (v. gr. transfusión sanguínea, trasplante de médula), comienza a resurgir con un enfoque de investigación clínico a partir del uso de células madre embrionarias en 1998 y la creación de células madre inducidas pluripotentes (iPS) en 2006.

Esta nueva área de la medicina ha sido definida como “un campo interdisciplinario emergente de investigación y aplicaciones clínicas enfocadas en la reparación, reemplazo o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar la función deteriorada por cualquier causa, incluyendo defectos congénitos, enfermedad, trauma y envejecimiento. Usa una combinación de varias aproximaciones tecnológicas que la sitúan más allá de los trasplantes tradicionales y las terapias de reemplazo. Estos enfoques pueden incluir, sin limitarse en ellos, el uso de moléculas solubles, la terapia génica, el trasplante de células madre, la ingeniería de tejidos y la reprogramación de tipos de células y tejidos” (Daar & Greenwood, 2007, 81)¹.

Si bien el término medicina regenerativa es empleado coloquialmente como sinónimo de terapias avanzadas a través del uso de células, ingeniería de tejidos, terapia génica, terapia celular y nuevos biomateriales, hace hincapié más bien en el surgimiento de una nueva área de la medicina, con un enfoque interdisciplinar y traslacional, que da cuenta de aplicaciones derivadas de la investigación en ciencias básicas (biología celular y molecular, fisiología y genética, entre otras) y aplicadas, orientadas a buscar solución a necesidades médicas insatisfechas, que son desarrolladas principalmente a través de la asociación de industrias biotecnológicas de pequeño y mediano tamaño con la academia.

En virtud de esta descripción se pueden distinguir, por tanto, cuatro niveles conceptuales en el término medicina regenerativa. Primero, un concepto *disciplinar* de la medicina regenerativa, referido a esta nueva área de conocimiento. Segundo, un concepto más bien *técnico*, que se refiere a sus procesos, resultados o productos, y que se diferencia

¹ Citado en: Beak, Carla; Isasi, Rosario. Regenerative medicine. Socio-ethical challenges and regulatory approaches. En: Yann Joly, Bartha Maria Knoppers. 2015. Routledge Handbook of Medical Law and Ethics, p. 246.

de otros desarrollos de la industria (v. gr. fármacos o biofármacos). Tercero, un concepto de orden *regulatorio*, vinculado a la denominación y clasificación que emplean las agencias reguladoras para efecto de establecer las rutas de aprobación, autorización o comercialización de estas técnicas como también los procedimientos y marcos normativos al cual deben ajustarse. Por último, un concepto referido a los stakeholders que participan en el *ecosistema de innovación biomédica*, el cual se caracteriza por estar impulsado por la academia en asociación con la industria biotecnológica de pequeño y mediano tamaño.

La medicina regenerativa, en un sentido técnico, comprende, tradicionalmente tres tipos de terapias: la terapia celular, la terapia génica y la ingeniería de tejidos.

La terapia celular es una forma de estrategia terapéutica en que el material celular es inyectado a un paciente con el objetivo de proveer un reemplazo celular en tejidos dañados o para liberar factores solubles tales como citosinas, quimiocinas, y factores de crecimiento que actúan en una manera paracrina o endocrina.

Al respecto hay que considerar que las “células madre” corresponden a un género que comprende varias especies: las células madre humanas embrionarias (hESCs), las células madre inducidas pluripotenciales (iPSCs), células estromales mesenquimales autólogas o alogénicas, células madre hematopoyéticas humanas (hHSCs), células madre neuronales humanas (hNSCs).

Debido a su distinta naturaleza, algunas de ellas plantean particulares desafíos éticos y legales. Sin embargo, mantienen ciertas similitudes que permiten que se les aplique una misma regulación.

La terapia génica se caracteriza por el uso de ácidos nucleicos como “drogas” para tratar enfermedades al administrarlos terapéuticamente en las células de los pacientes. Una vez dentro de las células, ellos serán interpretados como proteínas, interferirán con la expresión de otras proteínas, o corregirán mutaciones genéticas.

La ingeniería de tejidos es la aplicación de conocimientos y experiencia desde un campo multidisciplinario para desarrollar y fabricar productos terapéuticos que usan la combinación de matrices o soportes con sistemas de células humanas viables o biomoléculas que responden a células derivadas de éstas con el fin de reparar, restaurar o regenerar células o tejidos dañados.

Si bien estas terapias están abriendo un amplio espectro de respuestas terapéuticas a enfermedades o disfunciones orgánicas que carecen actualmente de tratamiento por la vía farmacológica (pequeñas moléculas y biológicos) o de otros tratamientos de la medicina convencional, existen algunas limitaciones generales comunes a estas nuevas tecnologías que ponen la cuota de realismo frente a las expectativas y las esperanzas que despiertan en la comunidad. Entre estas limitaciones están la obtención y preparación de las células (incluyendo el crecimiento o cultivo de células madre), la eficacia terapéutica inconsistente entre los diferentes grupos de investigación, el precio elevado de estas terapias para la mayoría de los sistemas de salud de los países, cuestiones regulatorias y, finalmente, la dificultad para seguir escalando la producción de estas tecnologías.

Pese a estas limitaciones actuales, el potencial de la medicina regenerativa continúa generando expectativas de cubrir, durante los próximos decenios, necesidades médicas insatisfechas a través de nuevos tratamientos, y con el objetivo de reducir los costos de los sistemas de salud. En este sentido, las opciones reales de aplicabilidad de estas nuevas tecnologías, para quienes las desarrollan actualmente, se sustentan en las siguientes afirmaciones: i) estas terapias no son una tendencia pasajera, sino que se transformarán en el futuro de la medicina, tan sólo es cuestión de tiempo; ii) las células, mediante estas nuevas tecnologías, pueden transformarse en los medicamentos del futuro; iii) la terapia celular ya está mostrando beneficios terapéuticos probados en necesidades médicas que no habían sido cubiertas por los productos farmacéuticos convencionales, como por ejemplo, en los tratamientos inflamatorios y enfermedades autoinmunes; iv) si bien ha habido una fuerte disputa jurídica acerca de la patentabilidad de los productos de estas terapias debido al uso de material genético y embrionario humano, es posible proteger estos avances garantizando su sustentabilidad como industria escalable; y v) las mejoras en los procesos de manufactura aumentan la posibilidad de producir a gran escala las células manteniendo sus atributos intrínsecos en las cadenas de distribución (Vertés, 2016, 12-13).

Aunque pueden plantearse expectativas razonables de superar estas limitaciones técnicas y económicas de la industria de la medicina regenerativa, existe aún bastante controversia y disparidad respecto de cuáles son los mecanismos regulatorios más adecuados para aprobar y comercializar estas nuevas tecnologías de las terapias avanzadas. En el trasfondo de este cuestionamiento regulatorio, subyacen aspectos problemáticos de orden ético, político y social.

Algunas consideraciones éticas de la medicina regenerativa dicen relación con los niveles de riesgo de los tratamientos, que son específicos de estas tecnologías, y otros con el

origen y mecanismos de obtención de las células, en particular, los problemas éticos del uso de las células madre embrionarias.

En cuanto al riesgo de uso de estas tecnologías en los pacientes, éste proviene de la complejidad de los procesos y productos que se emplean. En primer término, los productos muestran variabilidad debido a que contienen células metabólicamente activas en un ambiente extracelular dinámico. Segundo, estos se integran, interactúan y evolucionan en el cuerpo de un paciente. Por último, los efectos celulares de estos tratamientos en el cuerpo humano, una vez iniciados, no pueden ser detenidos.

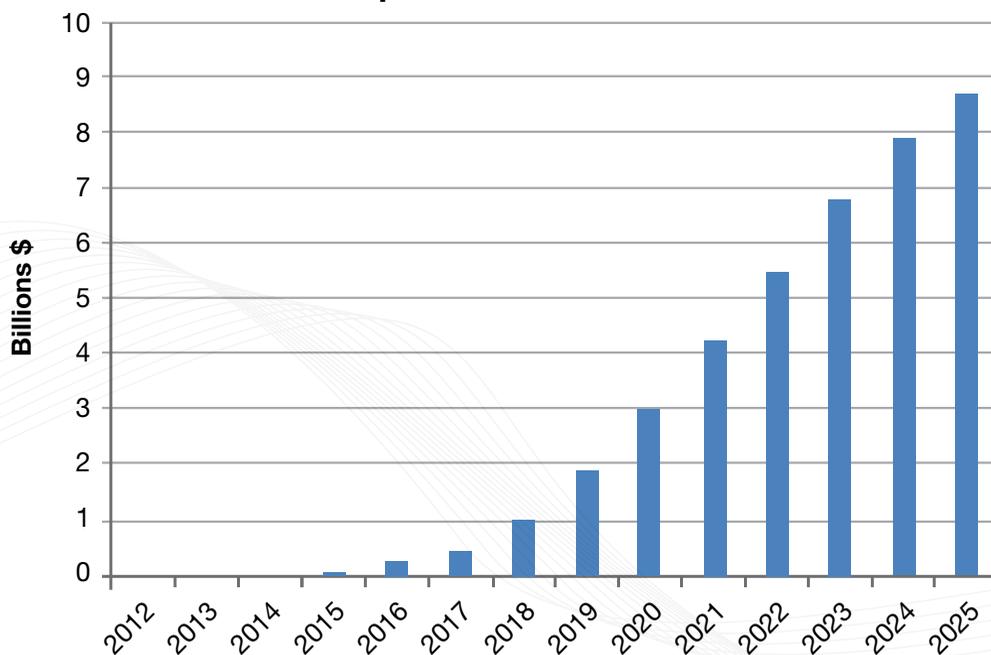
En relación con el segundo aspecto éticamente problemático, no queda sólo reducido al debate social y jurídico que en un momento se dio en torno al uso de células madre embrionarias. Este problema, por lo demás, perdió fuerza desde que en el año 2006 se logró crear por primera vez las células madre inducidas pluripotentes (iPSC, por sus siglas en inglés) en ratones, y el año 2007 en seres humanos. Con todo, aún persisten cuestiones éticas relevantes en relación con la integridad de la investigación, con la obtención de consentimientos informados válidos de los donantes de material biológico, el respeto de la confidencialidad de los datos y otros deberes asociados a las muestras, como asimismo con las políticas de gobernanza de los biobancos, la aprobación y supervisión de la investigación por comités ético científicos, entre otros aspectos éticos relativos a la investigación en células madres y su traslación clínica.

Este último aspecto (el de la traslación clínica), sin duda se acerca al núcleo del desafío regulatorio de la medicina regenerativa y concentra un conjunto de problemas éticos. Existe un temor fundado en la literatura respecto a la tendencia acelerada de introducir en la práctica clínica terapias que no cuentan con resultados robustos de ensayos pre-clínicos, con la información científica necesaria para evaluar los mecanismos de acción en seres humanos, determinar los efectos adversos, o establecer los procesos estándares para evaluar la calidad y funcionalidad. Todo esto dice relación con la necesidad de ajustar los estándares regulatorios a fin de garantizar la seguridad y eficacia de las terapias avanzadas. Si bien hay consenso de que la complejidad de dichas terapias exige realizar ensayos clínicos en fases tempranas, debido a los límites de la utilidad de los datos pre-clínicos, ello no puede atentar contra los principios éticos-jurídicos mínimos de la investigación en seres humanos.

Algunos de los aspectos éticos de la investigación clínica que debe tener en cuenta un sistema regulatorio en medicina regenerativa son las condiciones de reclutamiento de los pacientes (v. gr. etapa de la enfermedad o si se admite el sistema *pay-to-participate*), análisis riesgo-beneficio adecuado (v. gr. si hay tratamientos alternativos existentes o considerar la respuesta del paciente según su estado), consentimiento informado genuino (con información de la evidencia científica) que evite la falacia terapéutica, entre otros.

En relación con la condiciones de mercado de la industria de la medicina regenerativa, se ha estimado que el tamaño del mercado global de células madre alcanzó apenas los 5 millones de dólares en 2012². Sin embargo, se estima que dicho mercado crecerá alcanzando para el año 2025 una cifra aproximada de 8.700 millones de la misma moneda, lo cual da cuenta de una tasa de crecimiento de un 70% anual (Field, 2015, 45).

Crecimiento proyectado para el mercado de terapias con células madre



Fuente: Field, 2015, 45.

Las terapias génicas presentan el desafío de ofrecer tratamiento para enfermedades ultra raras (aquellas que afectan a menos de 1 de cada 100.000 personas), pero a un altísimo costo. Al respecto, el caso de Glybera resulta paradigmático. Glybera es la primera terapia

² Para estas cifras, se tomaron en cuenta las ventas anuales estimadas de 33 productos de terapia celular.

génica, aprobada por la Agencia Europea de Medicinas (EMA) el año 2012, cuyo precio por el tratamiento fue fijado en 1,2 millones de dólares, consagrándose como el medicamento más caro de la historia (Carr & Bardshaw, 2016). Su finalidad es tratar la deficiencia familiar de lipoproteín lipasa. En 2017, el uniQure N.V. anunció que no solicitará la renovación de la patente, debido a la falta de demanda.

Lo anterior plantea los siguientes problemas: primero, si el alto precio se encuentra justificado; segundo, si la terapia puede ser justificada en torno a su coste-efectividad; tercero, quién finalmente paga; por último, de pagarse si pueden ser consideradas por los sistemas de salud y contar con mecanismos de reembolso. De todas maneras, es esperable que en el futuro aparezcan nuevas terapias génicas dirigidas a un público mayor en las que el precio final debiera ser menor.

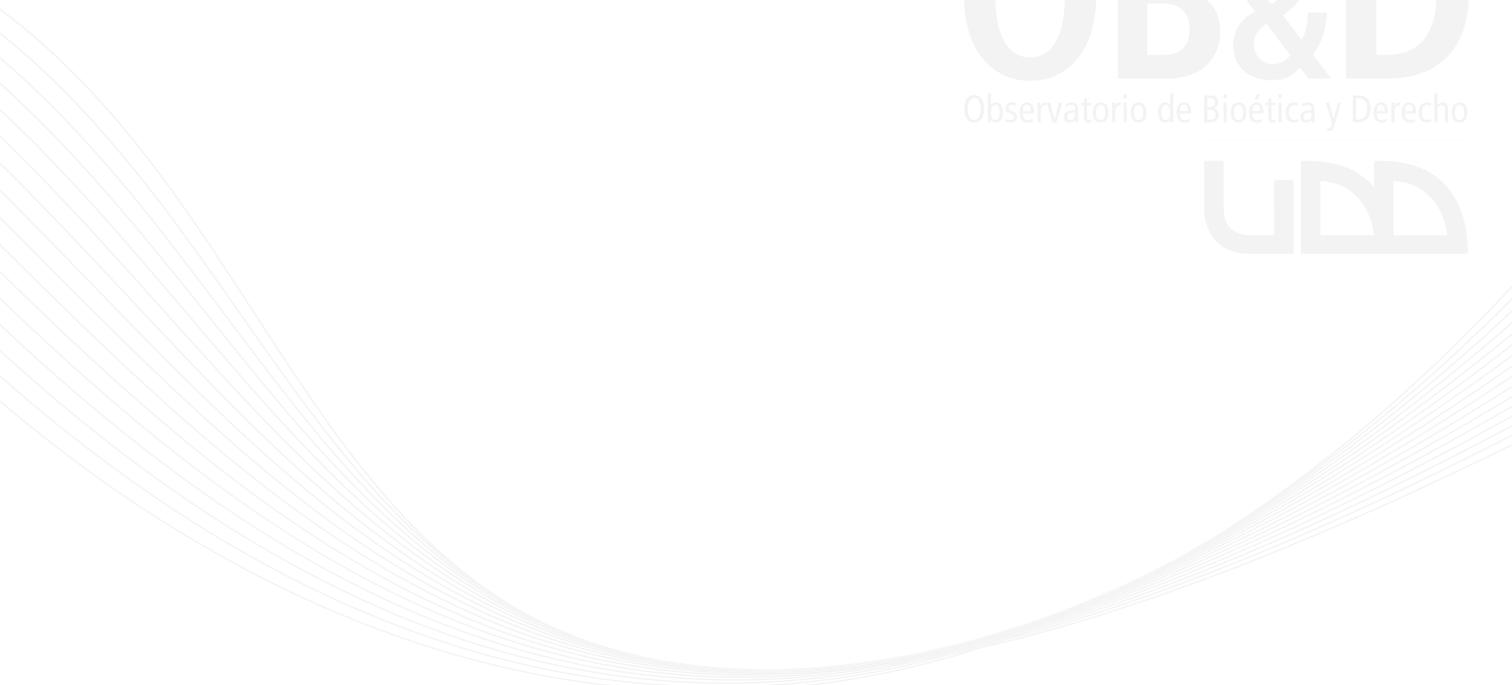
No cabe duda por todo lo antes dicho que la medicina regenerativa enfrenta múltiples presiones y desafíos asociados a la expectativa de que esta constituirá, junto con la medicina de precisión o genómica, uno de los pilares de la medicina del siglo XXI. No es de extrañar por tanto que cuantiosos recursos sean puestos para la investigación en esta área para obtener tratamientos en una amplísima gama de enfermedades. Estos esfuerzos han convocado mayoritariamente a las instituciones académicas y pequeñas-medianas empresas biotecnológicas de los países desarrollados, durante las últimas décadas.

Esta área de la innovación biomédica ha debido ajustarse a las adaptaciones regulatorias que las legislaciones de estos países han implementado en último tiempo, las cuales, por lo general, han asimilado las terapias basadas en células a los productos biológicos. Sin embargo, los mecanismos aprobatorios tradicionales aplicados a dichos productos no han sido diseñados para aprobar nuevos tratamientos como la terapia celular. Es por esto que hace un tiempo que los países de vanguardia científica están impulsando constantes ajustes o modificaciones a sus sistemas regulatorios de aprobación de productos terapéuticos, constituyendo por lo mismo un complejo desafío regulatorio.

En términos específicos, las terapias avanzadas constituyen un desafío frente a la regulación de fármacos y biológicos, principalmente, por sus cualidades particulares: primero, la preparación de las células para su uso terapéutico no puede ser a gran escala como en el caso de los fármacos; segundo, por el carácter atípico del comportamiento de una célula en el cuerpo del paciente; tercero, por ser tratamientos que varían de un sujeto a otro (el tratamiento es ajustado para cada paciente); y cuarto, por su difícil monitoreo (tras su dosificación, es muy difícil determinar la localización y ruta de las células proveídas, el

modo de acción y los efectos específicos de cada una de ellas). Es por estas razones de orden técnico que los sistemas jurídicos de muchos países desarrollados se han visto en la necesidad de adaptar o cambiar su marco regulatorio para las fases de investigación y traslación clínica de las terapias avanzadas. Pero también ha habido razones de orden social y económico que han influido sobre el regulador. Por un lado, la presión ejercida por grupos de pacientes con enfermedades que no cuentan con tratamiento disponible y que recurren a tratamientos no validados en diversas partes del mundo. La mayoría de las veces viajan a países sin legislación o legislación poco clara, especie de “paraísos regulatorios”, que fomentan el llamado turismo celular. Esa presión llega a las autoridades regulatorias con el mensaje de flexibilizar la regulación y de este modo acelerar el acceso a nuevos tratamientos probados mediante ensayos con menor número de pacientes, mecanismos de aprobación condicional y sistema de vigilancia más estricto post-comercialización. Por otro lado, los reguladores reciben el mensaje de la industria biotecnológica que desarrolla estas terapias, que ven en los procesos regulatorios tradicionales barreras fuertes para competir con la industria que prolifera en paraísos regulatorios que fomentan el turismo celular.

Todo lo anterior indica que la regulación en medicina regenerativa debe ser capaz de balancear varios intereses en juego y debe apuntar como mínimo a dos fines: en primer término, ha de proteger a los pacientes, resguardando la calidad, seguridad y eficacia de los tratamientos, cumpliendo simultáneamente con los estándares de las buenas prácticas internacionales (clínicas, de manufactura y de laboratorio); y, en segundo término, la regulación debe procurar mecanismos para incentivar el desarrollo de una industria local de innovación médica de primer nivel.



OB&D
Observatorio de Bioética y Derecho



I. LA GOBERNANZA INTERNACIONAL Y LOCAL DE LA TERAPIAS AVANZADAS: TENSIONES Y AJUSTES

Los desafíos regulatorios de las terapias avanzadas a nivel local y global

La regulación de las terapias avanzadas, tanto a nivel nacional como a nivel internacional, en los últimos años ha estado sometida a fuertes presiones de cambios o ajustes debido a los múltiples desafíos que el desarrollo de estas nuevas tecnologías de la salud han introducido en la sociedad. Estos desafíos consisten, en términos generales, en resguardar la seguridad y eficacia de los tratamientos y servicios de medicina regenerativa disponibles para el paciente, con cumplimiento de los estándares de buenas prácticas internacionales, y, al mismo tiempo, desarrollar una industria local de medicina regenerativa de primer nivel. La experiencia internacional muestra que, a menudo, estos dos objetivos están sometidos a una fuerte tensión, debido a que, por una parte, grupos de enfermos sin tratamiento probado disponible demandan soluciones de todo tipo sin ninguna garantía; y, por otra parte y en respuesta a lo anterior, proliferan ofertas de tratamientos, ofrecidos por clínicas privadas en portales web, los cuales no cuentan con seguridad y eficacia probada mediante ensayos clínicos que estén supervisados por alguna agencia regulatoria gubernamental (IOM & NAS, 2014).

Esta tensión, en términos regulatorios, se traduce en el desafío de balancear dos principios ético-jurídicos básicos sobre la base de los cuales debe operar la investigación biomédica en células madres y su transferencia a la clínica. Por un lado, el principio de respeto a la autonomía junto con el principio de bienestar de los pacientes y el principio de justicia en el acceso a la salud y, por otro lado, el principio de libre desarrollo de la investigación. El primer principio debe cumplirse mediante consentimientos auténticos, esto es, con información precisa acerca de los riesgos y el estado de la evidencia de nuevas intervenciones con células madre, y evitando, al mismo tiempo, la inequidad en la selección de los sujetos de investigación y en la distribución de los costos de los tratamientos sometidos a prueba. A su vez, este principio es necesario que sea balanceado con el principio de la libre investigación científica, el cual debe tener en cuenta las necesidades de salud no satisfechas de la población y garantizar que la información obtenida en los procesos de ensayos clínicos sea confiable, accesible y transparente, y de cuenta de la falta de evidencia científica.

Sin embargo, tanto la gobernanza local como la internacional de la investigación traslacional de las células madre se ha visto enfrentada a serias dificultades para equilibrar estos principios. Ante la falta de consenso, la estrategia adoptada por los diversos ordenamientos jurídicos no ha sido uniforme. Algunos países carecen de regulación, en otros la regulación es poco clara, y en aquellos que sí la poseen, tiende a ser compleja y muy diversa, con ajustes constantes, que la asemejan, al decir de algunos autores, a un “*patchwork of patchworks*” (Caulfield et. al, 2009). En ese contexto, caracterizado por la falta de armonización de la regulación a nivel global y la ausencia de regulación o regulación poco clara a nivel local, ha proliferado el turismo sanitario de las células madre.

El turismo de las células madre se da por una combinación de oportunismo y abuso de los proveedores de tratamientos celulares no probados –ofrecidos para un amplio rango de enfermedades y condiciones, y disponibles tanto en países industrializados como en los países en desarrollo–, la desesperación y las expectativas de personas vulnerables que padecen enfermedades graves que no cuentan con tratamientos probados disponibles, y la falta de estrategias legales coherentes incluso entre países colindantes. Este fenómeno ha dado lugar a un *marriage of hope and hype* que ha mantenido el *stem cell tourism* sin control a nivel global (Shah, 2017). Sin duda, este fenómeno globalizado de abuso sanitario ha creado aún mayor confusión en la ya compleja cuestión de cómo regular esta nueva tecnología, la cual tiene características que no la hacen asimilable a un fármaco, o a un producto biológico tradicional o a un dispositivo médico (Bianco, 2013).

A lo anterior se suma una tensión a nivel global resultado de las diferentes aproximaciones que los países desarrollados han adoptado para la regulación de la investigación y terapia basadas en células madre. Algunos países del Asia con un sostenido crecimiento de su bio-economía, tales como Japón y Corea del Sur, han reestructurado su regulación para acelerar y fomentar el proceso de investigación traslacional mediante vías rápidas para ciertos tipos de aplicaciones de células madre, tomando la delantera frente a las potencias tradicionales en biotecnología (Estados Unidos y la Unión Europea), que han realizado ajustes paulatinos y más limitados a su regulación.

Por otra parte, países con un pujante desarrollo de su bio-economía, tales como China e India, han llevado a cabo en los últimos años reformas regulatorias orientadas a evitar

los ofrecimientos de tratamiento sin control que alimentan el *stem cell tourism*, promoviendo una gobernanza que potencie la industria biotecnológica local dentro de su contexto institucional y social, adecuando para ello la regulación a sus propias necesidades sin seguir necesariamente al pie de la letra el estándar internacional de la medicina regenerativa que promueven las potencias occidentales. Para describir este fenómeno resulta útil hacer uso de los conceptos de *national home-keeping policies* y *bionetworking* que acuña M. Sleeboom-Faulkner et al. para explicar la dinámica entre la tendencia de la regulación internacional y las regulaciones locales, y la adaptación de éstas últimas a sus propias políticas socio-económicas internas (Sleeboom-Faulkner M et al., 2015; 2016).

A partir de esta situación, es posible identificar una doble tensión en la gobernanza local e internacional de la terapia celular, que configura el presupuesto en el que se deben discutir las estrategias de ajuste o cambio regulatorio para aquellos países que aún no cuentan con una regulación, como es el caso de muchos países latinoamericanos (entre ellos Chile), y que, mientras no cuenten con ella, deben resolver de algún modo dichas tensiones. El enfoque de este informe parte de la premisa de que la gobernanza de la terapia celular requiere no sólo la dictación de una regulación, sino también de un contexto social de respeto y confianza en la aplicación de la regulación, junto con una institucionalidad que supervise el cumplimiento de las reglas.

La primera tensión regulatoria que se identifica es la que se da entre, por un lado, los estándares internacionales para la investigación en células madre y sus aplicaciones clínicas, bajo condiciones ideales de ensayos controlados aleatorios y buenas prácticas clínicas, de manufactura y de laboratorio, exigidos por los países líderes en ciencia (v. gr. EE.UU y UE), y, por otro, la oferta y acceso a tratamientos celulares no probados, por ejemplo, en países de ingresos medio-bajo tanto grandes (v. gr. China e India) como pequeños (v. gr. Malasia, Vietnam, Tailandia). La segunda tensión es la que se da entre, por un lado, aquellos países del Asia que son científicamente desarrollados (v. gr. Japón y Corea del Sur) y que han reestructurado su regulación para acelerar el proceso de investigación traslacional mediante vías de aprobación rápidas para ciertos tipos de aplicaciones de células madre, y, por otro, aquellos países que han efectuado ajustes paulatinos a su regulación (v. gr. EE.UU y UE), razón por la cual ésta es aún percibida por la industria y la academia como muy exigente y ralentizadora del proceso de innovación.

Primera tensión regulatoria de la terapia celular

La primera tensión es aquella se da entre la investigación clínica traslacional de las células madres y la comercialización de terapias no probadas. Uno de los dilemas a los que se enfrenta la regulación de la medicina regenerativa surge de la presión de los pacientes –especialmente, aquellos con enfermedades graves que no cuentan con tratamientos disponibles para sus propias patologías– sobre el sistema de salud para que se les provea de tratamientos mediante terapia celular. Ante la falta de tratamientos, aquellos pacientes que tienen el poder económico recurren, movidos por la desesperación y con escasa información, a proveedores de terapia celular que las ofrecen como terapias probadas, pero que, en rigor, no han recibido vigilancia de ninguna agencia regulatoria y no han sido evaluadas con pruebas diseñadas para determinar su seguridad y beneficio probables. Esas terapias no probadas son comercializadas (por ejemplo, a través de *direct-to-consumer advertising and public portrayals*) en países que no cuentan con regulación o que tienen una regulación laxa, por lo que son el destino de lo que se ha llamado *circumvention tourism* (Cohen, 2012).

Hasta la fecha, los tratamientos validados (con células mesenquimales [MSCs]) por agencias regulatorias para la venta han sido muy pocos; en cambio, siguen en marcha un alto número de ensayos clínicos con este tipo de células: poco más de 600 al 2017, según www.clinicaltrials.gov, tomando como término de búsqueda “*mesenchymal stem cells*”. En Estados Unidos, entre productos biológicos y dispositivos con células hematopoyéticas y mesenquimales para tratamientos autólogos y alogénicos, existen 14 tratamientos aprobados por el FDA para su comercialización. Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha otorgado licencia a 8 productos de terapias médicas avanzadas (ATMPs), pese a que, entre 2004 y 2010, se han realizado 318 ensayos (Corbett et al., 2017). Los principales sponsors de esos productos han sido organizaciones académicas, organizaciones benéficas y pequeñas empresas, con escasos recursos para poder financiar y gestionar los procedimientos regulatorios exigidos, los cuales están diseñados para fármacos o *medical devices*.

Para Corbett et al., la razón que explica el desajuste entre el alto número de proyectos experimentales en terapia celular y la baja traslación clínica que se traduzca en beneficio real para el paciente, en parte, es debido a las excesivas rigideces que las terapias celulares

deben soportar en el proceso de aprobación de su comercialización, puesto que son asimiladas en su tratamiento legal a los productos farmacéuticos. En términos generales, las legislaciones de la mayoría de los países no extraen consecuencias a partir de las diferencias esenciales entre los productos de la medicina regenerativa y la farmacéutica convencional en lo que respecta al procedimiento ordinario de aprobación comercial. A saber, las terapias celulares son, a menudo, personalizadas, por lo tanto, costosas y difíciles de fabricar; y, al mismo tiempo, la evaluación de su eficacia, seguridad y costo-efectividad también puede ser un reto. Resulta difícil aplicar ensayos clínicos controlados y randomizados a las terapias celulares –el estándar que exige la aprobación regulatoria actual para los medicamentos y al que se someten las grandes farmacéuticas para poder probar la seguridad y eficacia de sus fármacos y luego comercializarlos –, porque se dirigen a grupos pequeños de personas que padecen enfermedades raras y muchas de ellas en condiciones graves (Corbett M. et al., 2017).

En este mismo sentido, apuntan Caplan et al. que, a diferencia de los fármacos cuya estructura, potencia y pureza pueden documentarse rutinariamente, las terapias celulares no se pueden caracterizar tan fácilmente, porque las células son entidades complejas multicomponente que presentan mucha heterogeneidad (Caplan et al., 2017). Sostienen que situar a la terapia celular dentro de los mecanismos tradicionales de aprobación de los fármacos o los productos biológicos no resulta una solución adecuada para el propósito del procedimiento, y en vez de ello, crea un obstáculo que frena la traslación clínica de estas innovaciones médicas.

Al respecto, Caplan especifica tres problemas que impiden introducir a la terapia celular en los procesos aprobatorios tradicionales. Un primer problema tiene que ver con el mecanismo de ensayos de tres fases aplicados tradicionalmente a los fármacos y productos médicos (devices y biológicos). Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados tienen un alto costo y las pequeñas industrias especializadas en terapia celular no los pueden cubrir. Como consecuencia de lo anterior, los ensayos que se realizan no son ensayos controlados en los términos usuales por lo que tienen poco poder estadístico conduciendo a resultados anecdóticos, beneficios poco claros, y, a menudo, fracaso en las fases siguientes con mayor número de pacientes. Un segundo problema tiene que ver con la prueba de eficacia de la terapia celular, la cual es muy diferente de la prueba de un producto químico o biológico, porque definir y certificar la pureza y composición de un grupo de células, asegurando su consistencia en el tiempo, no es posible en el 100%, y, además, no se puede saber con exactitud cuáles componentes de las células son eficaces para la indicación clínica

específica. Un tercer problema dice relación con la seguridad, porque, a diferencia de un fármaco que es metabolizado y eliminado por el cuerpo, las células viven dentro del cuerpo y, aunque las MSCs no viven largos períodos, de todos modos se debe probar lo que hacen y dónde van (localización, división celular, tumorigenicidad). Para verificar lo anterior, se requiere tecnología sofisticada capaz de hacer seguimiento *in vivo*, lo cual constituye sin duda una restricción para las pequeñas empresas. A fin de cuentas, concluye Caplan, los procesos regulatorios actuales (como los de la FDA) resultan para la terapia celular demasiado largos, costosos, y desproporcionadamente regulados (Caplan et al., 2017).

Analizando el caso de Europa, Corbett et al. señalan, en este mismo sentido, que la mayoría de los productos de medicina regenerativa son desarrollados por instituciones de investigación académica y por empresas de pequeño o mediano tamaño, a las cuales les resulta difícil con las actuales regulaciones de la EMA poder desarrollarse en esta área de la innovación. La producción de terapias avanzadas en medicina regenerativa, siguiendo los estándares de las guías internacionales de buenas prácticas de manufactura, clínicas y de laboratorio con el fin de asegurar calidad, seguridad y eficacia, tiene costos muy altos y estos pasan a ser desproporcionados para aquellos centros que no tienen expertise previa en la manufactura de terapia celular. Los centros académicos que pueden tener éxito son aquellos que ya cuentan con sistemas de gestión de calidad y personal capacitado en productos de terapia celular convencional como las células madres hematopoyética e infusión de linfocitos (Corbett et al., 2017).

A nivel internacional, un ejemplo de la exigencia de estándares que están alineados con las regulaciones de la FDA y EMA, son las *Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation de la International Society for Stem Cell Research* (ISSCR). Si bien estas pautas reconocen la posibilidad, en casos muy limitados, de justificar intervenciones medicamente innovativas basadas en células madre, ponen énfasis en que dichas intervenciones, sujetas a la responsabilidad del profesional tratante, no deben confundirse con la venta de tratamientos no probados de terapia celular. Más allá de esta posibilidad, en las recomendaciones no se proponen caminos alternativos para el proceso de traslación clínica, aprobación y registro de terapias celulares, habida cuenta de las condiciones particulares que la mismas guías le reconocen y que las hacen distinta de un fármaco o un biológico.

Segunda tensión regulatoria de la terapia celular

La segunda tensión regulatoria es aquella que se da entre los países con lentos ajustes regulatorios y los países con cambios radicales en su regulación de la terapia celular. Los distintos ajustes y cambios regulatorios que se están dando en muchos países con fuerte capacidad biotecnológica (potencias tradicionales y países emergentes), se mueven en el amplia área gris existente en la tensión antes descrita, a saber, entre, por un lado, la investigación traslacional de las células madres y sus aplicaciones clínicas que cumplen con el ideal de ensayos clínicos controlados y randomizados y las buenas prácticas clínicas y de laboratorio, y, por otro, la oferta inescrupulosa a nivel mundial de tratamientos no probados. En esta área gris, la tensión regulatoria se muestra como una discrepancia entre la gobernanza internacional y la gobernanza local de la terapia celular.

Según el análisis de M Sleeboom-Faulkner et al., en la intersección de la gobernanza internacional y local de la terapia celular, tiene lugar lo que denominan *national homekeeping policies*. Con esta noción heurística quieren explicar cómo algunos países, en los últimos años, han intentado articular los estándares internacionales y la regulación local con los intereses del país, ya que ven en dichos estándares barreras de entradas para sus políticas locales de desarrollo económico, de salud y científico. Ello permitiría dar cuenta que la falta de uniformidad en la regulación de los productos y terapias basadas en células madre no es en verdad un error, sino una necesidad. En su análisis comparativo de varios países, los autores los categorizan en países ricos que han sido tradicionalmente líderes en ciencia (Estados Unidos y países de la UE), países avanzados científicamente del Asia (Japón y Corea del Sur), países grandes de ingreso medio-bajo ambiciosos científicamente (China e India), y, por último, países pequeños de ingreso medio-bajo del Asia (Malasia, Tailandia, Singapur). Este análisis comparativo destaca la importancia de la interacción dinámica de los cambios regulatorios globales entre y dentro de los países, por ejemplo, los cambios regulatorios radicales en Japón y Corea del Sur, las crisis regulatorias de China e India, los cambios graduales en la Unión Europea y en Estados Unidos.

En este momento, la mayoría de los países que son potencias biotecnológicas están mirando la evolución de la aplicación de las reformas regulatorias de países asiáticos líderes en biotecnología como es el caso de Corea del Sur y Japón. Este último, impulsado por los cambios que veía en su vecino, decidió hacer una reforma

legal profunda para impulsar el desarrollo de la innovación en medicina regenerativa. En Noviembre de 2014, el Parlamento japonés aprobó dos leyes: *Act on the Safety of Regenerative Medicine* (RM Act) y *Pharmaceutical, Medical Devices and Other Therapeutic Products Act* (PMD Act), a las cuales les antecedió la *Regenerative Medicine Promotion Act*, promulgada en mayo de 2013 (Okura & Matsuyama, 2017).

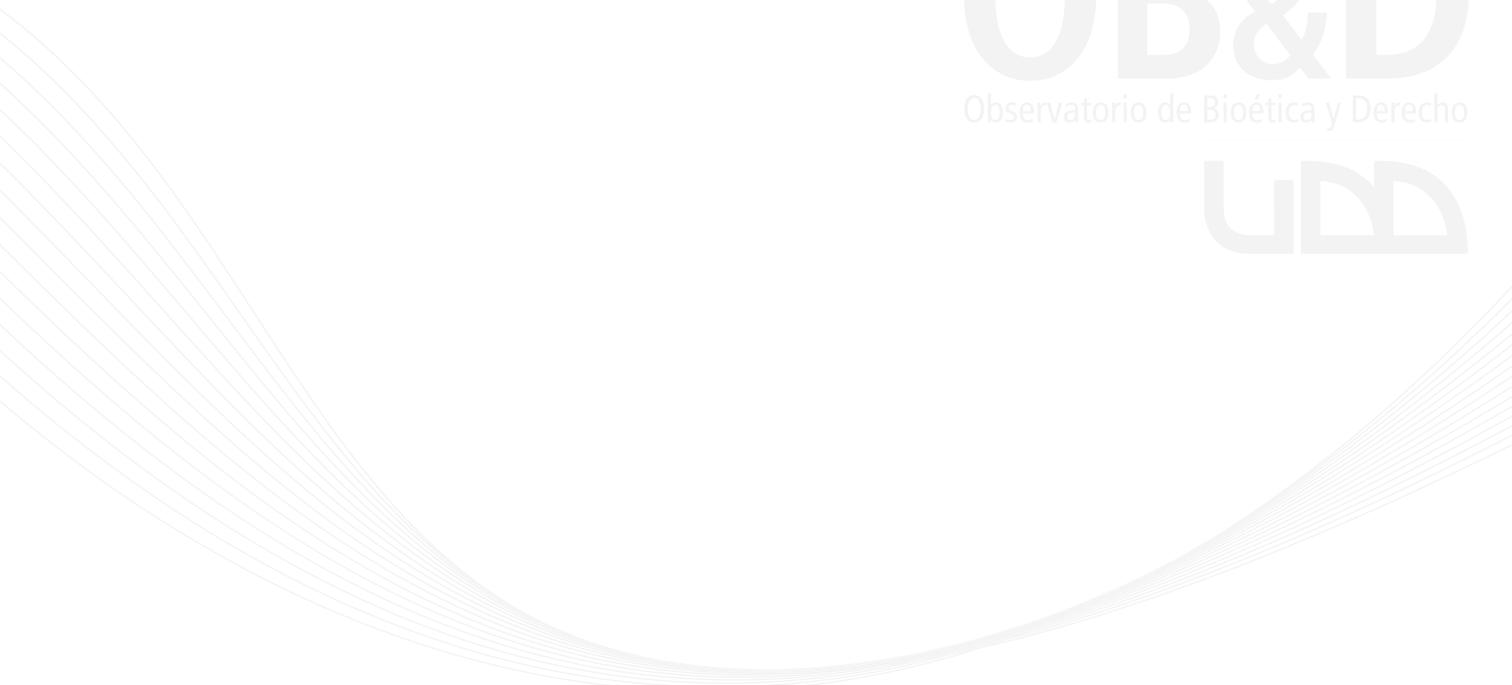
El propósito de la RM Act es permitir el acceso al público a la medicina regenerativa de una manera rápida y segura, clasificando las terapias en tres grados según su potencial de riesgo anticipado a la salud humana y la seguridad de las tecnologías individuales. Bajo la nueva legislación (PMD Act), se añadió una nueva ruta para obtener la autorización de comercialización de productos de medicina regenerativa. A través de ésta, se puede obtener una autorización condicional y temporal, mientras se cuente con la seguridad del producto a través de pruebas clínicas a pequeña escala. Después de esta aprobación condicional (limitada a 7 años), el titular de la autorización de comercialización tiene el deber de continuar monitoreando el rendimiento clínico del producto condicionalmente aprobado y proporcionar información adicional respecto a la eficacia y seguridad del producto a la Agencia de Productos Médicos y Farmacéuticos del Japón. Para una autorización definitiva, es necesario volver a solicitarla luego de la aprobación condicional o a plazo fijo (Fujita Y, Kawamoto A, 2016).

El caso de China representa un buen ejemplo de este proceso adaptativo regulatorio a nivel mundial de las *national home-keeping policies*, en el que se intersectan la gobernanza internacional y local de la terapia celular. Desde el 2013, China comienza a profundizar sus reformas regulatorias dictando una normativa sujeta a prueba con el fin de superar el impasse regulatorio en el que se encontraba, pues con la falta de normativa clara, fiscalización y *enforcement*, la medicina regenerativa académica más seria resultaba perjudicada por el comercio de terapias celulares no probadas. El gobierno de China, con el propósito de potenciar su industria biotecnológica, en la que ha invertido mucho en el último tiempo, busca adaptar su regulación a su política de innovación científica y de salud, para lo cual la reglamentación juega un papel clave en la gobernanza, aunque no único. Como señala S. Sui y M. Sleeboom-Faulkner, en su análisis de China, el gobierno de ese país ha sido consciente de la necesidad de superar el dilema entre seguir a la letra los estándares internacionales que pocas instituciones locales podrían seguir y el permisivismo frente a la comercialización de terapias no

probadas, para lo cual ha fomentado, junto con su regulación, una *bionetworking* que permite conectar a pequeñas compañías vinculadas a hospitales con las grandes compañías de *life science*, las instituciones de investigación académica y las organizaciones internacionales.

En Estados Unidos y Europa, en contraste, los cambios regulatorios han sido lentos y muchos stakeholders ven con preocupación el hecho de que la lentitud en la adaptación regulatoria pueda llegar a afectar el desarrollo de la medicina innovativa. En el caso de Estados Unidos, el Food and Drug Administration (FDA) aplica a la terapia celular la ruta tradicional de aprobación de los biológicos (normas del programa de investigación de nuevas drogas y de manufactura), con algunas excepciones de programas especiales y expeditos de aprobación rápida. El único cambio sustantivo y específico que se ha efectuado fue en la *21th Century Act* de 2016 que contempló un mecanismo de aprobación acelerada por el FDA para dispositivos y productos farmacéuticos categorizadas como tratamientos para terapia regenerativa avanzada (Regenerative Advanced Therapy [RAT]). Para que un medicamento reciba la clasificación RAT, el patrocinador del producto debe demostrar no sólo que el medicamento es considerado terapéutico bajo el marco de la medicina regenerativa, sino también que es destinado al tratamiento de una “enfermedad o condición seria o amenazante de vida”, y que la evidencia clínica (al menos la evidencia preliminar) corrobore el argumento de que el medicamento puede llenar un vacío en el mercado actual en el tratamiento de tal condición.

A nivel de la Unión Europea, la medicina regenerativa se regula por la European Medicines Agency (EMA) de una manera similar que en los Estados Unidos, esto es mediante mecanismos de aprobación tradicionales adaptados, aunque con diferencias no menores entre ambas jurisdicciones, como veremos en el capítulo III de este Informe. La regulación está desarrollada en el Reglamento de Medicamentos de Terapia Avanzada (R CE, 1394/2007). A lo igual que en los Estados Unidos, la EMA permite accesos acelerados a tratamientos en caso de *unmet patient needs* y ello mediante distintos mecanismos (circunstancias excepcionales, autorización de venta condicional, evaluación expedita, y programa piloto de licencia adaptativa). En todo caso, la interpretación de estos mecanismos excepcionales queda sujeto a la interpretación de cada legislación de los países miembros de la Unión Europea, lo cual ha dado lugar a disparidades en los criterios interpretativos y por tanto a diferencias entre los países europeos respecto del uso de estos mecanismos.



OB&D
Observatorio de Bioética y Derecho



II. ASPECTOS CONTEXTUALES DE LA MEDICINA REGENERATIVA Y SU IMPACTO EN LAS POLÍTICAS REGULATORIAS

Desde la expansión de los estudios clínicos experimentales, a partir de la llamada “edad de oro” (1940 a 1960) de la industria farmacéutica hasta la aprobación de la Enmienda Kefauver Harris en EE.UU (The Drug Amendments Act, 1962), la creación Committee on the Safety of Drugs en Reino Unido (1963) y la dictación de la Directiva 65/65/EEC (European Economy Community) por los casos de Talidomida, es que no habido un fuerte cuestionamiento a los modelos regulatorios para la aprobación de las tecnologías de salud. A partir de la década de 1960, la historia es conocida, pues con dicha enmienda se estableció la obligatoriedad para la industria farmacéutica de presentar pruebas de seguridad y eficacia para todo producto nuevo que se fuera a utilizar en seres humanos. En Reino Unido, se creó el Yellow Card Schema, un sistema voluntario de notificación de reacciones adversas a los medicamentos. Y por su parte, la Comunidad Económica Europea con la Directiva citada buscó armonizar las normas de aprobación de fármacos. Luego, en 1977, la FDA dictó el Código de Regulaciones Federales, que en sus títulos 21 y 45 establece el sistema regulatorio para la aprobación de fármacos, productos biológicos y dispositivos médicos.

Sin embargo, con el advenimiento de técnicas más recientes como la biotecnología celular y molecular que han permitido el desarrollo de terapias avanzadas como la terapia génica, la terapia celular y la ingeniería de tejidos, comienza a cuestionarse la viabilidad de aplicar los sistemas regulatorios tradicionales de aprobación de fármacos para estas nuevas terapias. En efecto, la creación de productos biotecnológicos de vanguardia y el desarrollo de medicamentos terapéuticos complejos, ha conducido bien a realizar ajustes a los marcos regulatorios existentes, o bien derechamente diseñar nuevas estrategias regulatorias.

Antes de analizar cómo los países científicamente avanzados y los países emergentes en desarrollo biotecnológico han enfrentado los desafíos regulatorios de las terapias avanzadas, es necesario aclarar el contexto en el que se dan estos procesos de ajuste o cambio a los marcos regulatorios para dichas terapias. Un primer aspecto a considerar de un sistema regulatorio es el institucional en términos de reglas jurídicas y técnicas, procesos de aprobación de tecnologías de salud y las capacidades de las agencias reguladoras que implementan esas reglas y procesos. Un segundo aspecto dice relación con el contexto social en el que estas nuevas terapias son demandadas por los pacientes y las expectativas que el sector biotecnológico y los prestadores generan por la oferta de las

mismas. Un tercer aspecto apunta al contexto mercantil-financiero de esta industria y sus mecanismos de financiamiento, y el modo en que estos influyen en la investigación científica y la comercialización de los bienes y servicios derivados de la medicina regenerativa.

Estas condiciones delimitan al mismo tiempo que posibilitan, trazan una frontera y abren un camino en el que nuevos conocimientos tecno-políticos y procedimientos socio-económicos van influyendo en la investigación y traslación de los nuevos avances biomédicos, delimitando nuevos espacios regulatorios. En este sentido, los sistemas regulatorios están permeados por procesos heterogéneos de orden institucional, político, tecnocientífico, empresarial, profesional y social, afectando así a su definición y operatividad. A su vez, cada sistema regulatorio explora estos procesos en un diálogo crítico y activo que configuran las condiciones contextuales del ecosistema de investigación biomédica y transferencia clínica a nivel local e internacional.

Aunque ninguna de estas condiciones por sí mismas explica el fenómeno regulatorio de la medicina regenerativa, para que pueda comprenderse habrá de tenerse en cuenta al menos las condiciones tecno-políticas, socio-culturales y económicas que permiten reflexionar críticamente en torno a los posibles modelos de regulación. Si bien las condiciones antes mencionadas no son las únicas, permiten arribar a una comprensión crítica del impacto que tienen en las políticas regulatorias tanto nivel mundial como a nivel nacional.

Condiciones tecno-políticas: innovación, mercado y salud

Con el surgimiento de nuevas tecnologías de la salud como la terapia celular, la terapia génica y la ingeniería de tejidos, se ha ido modelando el campo de la medicina regenerativa y, junto con ello, ha aparecido la preocupación por cómo regular los procesos, productos y efectos asociados a dichas tecnologías. Desde un punto de vista técnico y tecnológico aparecen al menos tres cuestiones: la primera, acerca de cómo diseñar estrategias regulatorias que den cabida al alcance, límites y diversos objetivos planteados por las terapias mismas. La segunda, acerca de cómo construir marcos regulatorios ajustados con arreglo a la naturaleza de los objetos o materiales sobre los que operan estas nuevas tecnologías médicas. La tercera, sobre la necesidad de un nueva gobernanza de estas nuevas tecnologías, el vertiginoso crecimiento de un mercado de “cuidado de la salud” y los desafíos técnicos que plantea la innovación biomédica a las regulaciones nacionales y locales.

Un primer aspecto a considerar en la regulación de las terapias avanzadas surge del hecho de que cuando las biotecnologías son capaces de intervenir en el cuerpo humano introduciendo células modificadas y tejidos reconstruidos, lo hacen con miras a distintos y heterogéneos fines como la investigación, el diagnóstico, lo terapéutico, lo farmacéutico y lo mercantil. Por eso es que la medicina regenerativa, junto con sus técnicas de modificación de la vida, no es un mero conocimiento teórico neutral sobre la realidad, sino dispositivos concretos, no homogéneos, que producen y afectan la realidad social y natural. La tecnología confiere un gran poder a la medicina regenerativa al trabajar en la edición, combinación, alteración o mezcla de elementos biológicos que antaño no dejaban de ser meras abstracciones (genes, células, medios celulares) y que ahora son infinitamente maleables gracias a la intervención biotecnológica y la ingeniería tisular.

Un segundo desafío importante al que la regulación de las terapias avanzadas debe plantar cara es el “material” u “objeto” de investigación, ya que, por ejemplo, los genes ahora no son sólo objetos de estudio de la ciencia básica, sino también instrumentos de la investigación clínica traslacional cuyo fin es directamente terapéutico. No basta con tener información acerca de los genes (pensar en los genes), también se requiere del conocimiento que proviene de la información codificada en estos (pensar en términos de genes) para alcanzar dicho fin. La misma consideración aplica a las células madre cuando se observa su uso desde la óptica de la investigación clínica trasnacional, porque como productos biológicos vivos con fines terapéuticos tienen características propias que las diferencian de los fármacos y biológicos tradicionales. Las células madre son más inestables e imprevisibles en su comportamiento terapéutico que las pequeñas moléculas que se utilizan en fármacos. Por esta razón, se pone entredicho el que los tratamientos de células madre puedan someterse a los mismos mecanismos regulatorios que se emplean en fármacos, moléculas pequeñas o productos biológicos, sugiriéndose en consecuencia otros mecanismos como el que se aplica a las innovaciones médicas como en el caso de los trasplantes y cirugías (Berger et al., 2014, 19).

En este orden de ideas, las moléculas, los genes y otras entidades biológicas, no son universales ni esencias o naturalezas macizas subyacentes, sino que existe una gran complejidad en el modo en que operan en el tiempo sus mecanismos biológicos (direccionalidad, interacción, retroalimentación) y en el espacio (movimiento de circuitos, paso a través de membranas, activación de sistemas secundarios).

Ahora, si nos situamos dentro del horizonte de la farmacogenómica, las moléculas biológicas dejan de ser entidades inmodificables para convertirse en entidades inventadas y reconstruidas con el fin de interactuar con genes específicos. El objetivo de la farmacogenómica es establecer asociaciones estadísticas sólidas entre marcadores genéticos y respuesta a fármacos específicos, dando lugar a la construcción de terapias específicas hechas a la medida de poblaciones singulares que comparten la misma estructura de la herencia material (Styhre & Sundgren, 2011, 96). En este sentido, el asunto de la diversidad y la singularidad genética de las poblaciones pasa a ser una cuestión relevante en la elaboración de marcos regulatorios de las terapias innovadoras³.

Por otra parte, cabe considerar que el uso y almacenamiento del material biológico humano pasa a ser un bien clave dentro de la bioeconomía. Waldby y Michel denominan a las prácticas de transacción de estos materiales como “tissue economies” (Waldby & Michel, 2006). Si bien las células, tejidos y órganos son almacenados para ser utilizados con fines terapéuticos, investigativos, y en general, para el avance de la tecnociencia misma, usualmente bajo el principio de gratuidad, la realidad muestra que la necesidad de disponer de material biológico humano conduce a prácticas no reguladas motivadas por este inédito nicho de mercado. En este sentido, un mercado del almacenamiento de material biológico humano y la comercialización global del mismo condicionan las prácticas de las terapias innovadoras de la medicina regenerativa y, por ende, la respuesta de la regulación frente a las mismas.

Dentro de este arco de consideraciones tecnológicas y políticas, el tercer desafío a considerar en la regulación de las terapias avanzadas es resolver el asunto de conjugar dentro de un modelo regulatorio, por un parte, el paradigma imperante y tradicional de la innovación en biomedicina, apoyado en el método científico y que busca hacer generalizables sus hallazgos con, por otra parte, una forma de gobernanza que integre las demandas de los pacientes y grupos de pacientes. Así, pues, desde una óptica biopolítica, el problema estriba en que la gobernanza y reglamentación de las terapias de innovación asociadas a la medicina regenerativa no están exentas de discrepancias, dilemas y tensiones ético-políticas y de mercado, debido a que los distintos actores e instituciones implicadas se inscriben

3 De los varios millones de variantes de moléculas biológicas presentes en el cuerpo humano (enzimas, receptores, hormonas, etc.) solo unas 250 -el 0,025 por ciento- son terapéuticamente moduladas por nuestra farmacopea corriente (...). La escasez de medicinas tiene ante todo una explicación, la especificidad. Casi cada medicamento actúa con un objetivo, activando o desactivando algo (algo de naturaleza molecular). Para ser eficaz, un medicamento debe actuar sobre una función concreta. Un medicamento que no discrimine esa función no es distinto de un veneno (Mukherjee S, 2017, 296-297)

indefectiblemente en relaciones de poder. Además, los países, desde los emergentes en el área biotecnológica hasta los menos avanzados, sufren la tensión que resulta del esfuerzo por armonizar sus políticas nacionales, de acuerdo a su propia singularidad y especificidad, con los estándares internacionales.

La experiencia doméstica y local de cada país o región del mundo en materia de cómo se regula la medicina regenerativa muestra que, si bien a nivel local se tiene en cuenta los estándares internacionales y la gobernanza global, existe un fino balance entre, por un lado, una política regulatoria tan permisiva que conduzca a una “cultura de turismo sanitario de células madre”, y, por otro, una política que termine por frenar la innovación biomédica. Una adecuada gobernanza local implica no sólo crear reglas y mecanismos regulatorios, sino también generar condiciones para que dichas estrategias regulatorias sean respetadas dentro del ecosistema de investigación y las prácticas clínicas nacionales, pero con capacidad de mantener una cierta convergencia regulatoria con los estándares internacionales.

Tradicionalmente, ha habido una hegemonía del modelo de innovación occidental, sustentado en el método científico y cuyo objetivo es más que el cuidado del paciente la producción de conocimiento objetivo y generalizable, que define agencias, organizaciones y cuerpos regulatorios, con un determinado tipo de gobernanza. Dicha hegemonía del paradigma de la innovación biomédica genera una asimetría de conocimiento entre la ciencia y la medicina, por un lado, y los consumidores de la salud, por el otro. Siguiendo a Brian Salter, la economía política global actual de las terapias celulares está caracterizada por la hegemonía de una expertise biomédica, una gobernanza y unos valores que colisionan con las demandas de los consumidores y pacientes capaces de definir y perseguir sus propios intereses (Cfr. Salter, 2015, p. 156).

La emergencia de un creciente mercado global, en el que cada vez más destaca el consumo masivo de la salud, ha desafiado al modelo tradicional de innovación biomédica y ha hecho que se revalúen las relaciones tradicionales médico-paciente. Lo anterior ha cambiado, al mismo tiempo, la naturaleza de la gobernanza de la biomedicina, en la medida en que el paciente se transforma en un consumidor y el médico en un proveedor de servicios de cuidado y protección para las demandas del primero (Cfr. Salter, 2016, 3). En otras palabras, hay un incremento de la actividad económica de consumo de la salud por medio de mercados que operan independientemente de la tradicional función de control de la demanda por el médico tradicional (Cfr. Salter, 2016, 4).

Si se mira detenidamente, en el modelo de innovación científica occidental el producto no alcanza el mercado hasta no pasar por los estadios de la investigación básica, la experimentación clínica, el desarrollo del producto, los ensayos clínicos y la aprobación misma del producto. Este modelo avanza conforme al método científico y su principal objetivo es generalizar científicamente los resultados.

Modelo I- Innovación científica de células madre



Fuente: Salter, 2016, 6.

Mientras que la mayor parte del discurso político oficial y los comentarios de la opinión pública se enfocan en el modelo I, ignorando el rol que juega la innovación médica en el mercado, la mayor parte de la actividad de mercado de la terapia celular se encuentra en el dominio de la innovación médica (modelos II, III y IV).

Modelo II- Innovación médica Occidental



Fuente: Salter, 2016, 6.

A diferencia del modelo I de innovación científica, el de innovación médica occidental pone el énfasis en el beneficio individual del paciente.

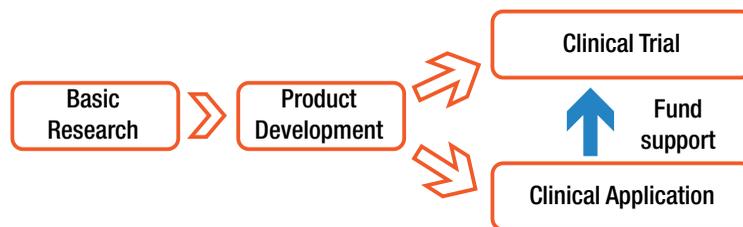
Modelo III- Innovación médica no occidental



Fuente: Salter, 2016, 7.

En el modelo de innovación médica no occidental, antes de concebirse en términos de investigación, la innovación es una práctica encaminada a brindar terapias a particulares o grupos de pacientes. Algunos países que siguen este tipo de modelo son China e India.

Modelo IV- Mixto de Innovación médica y científica



Fuente: Salter, 2016, 7.

Este modelo combina tanto la innovación médica como la científica, proveen terapias a grandes poblaciones de pacientes. La idea es mantener en igual estatus tanto el modelo de innovación científica como el de innovación médica, en donde se generen técnicas institucionales de inclusión en la investigación clínica que tiende a estar dominada por la innovación biomédica. De allí que un modelo regulatorio deba tener en cuenta las demandas de los pacientes como parte esencial del proceso de innovación. Al mismo tiempo,

Condiciones socio-culturales: del paciente enfermo al paciente como agente colectivo colaborativo

Las condiciones sociales dicen relación con el modo en que se posicionan los distintos grupos de interés, en especial los pacientes, investigadores, clínicos e industria, dentro del nuevo escenario que fundan las terapias avanzadas en medicina regenerativa. Cuando muchos de los pacientes padecen una enfermedad que amenaza su vida y no pueden esperar a que exista una terapia probada mediante ensayos clínicos, o, incluso, cuando gastan sus vidas en tratamientos infructuosos, entonces algunos buscan tratamientos que, aunque no están probados ni regulados, sí se proveen y comercializan. Otras veces, es el sentimiento de abandono por el sistema de salud, para quienes no tienen el acceso a las terapias y a los ensayos clínicos, lo que lleva a que las personas practiquen lo que se denomina “turismo celular”, una especie del “turismo médico”. El “turismo médico” aprovecha las lagunas regulatorias con el fin de atraer a pacientes para ser tratados, incluyendo prácticas médicas como el aborto, el suicidio asistido y las terapias celulares (Berger et al., 2014, 19). Los pacientes viajan a recibir tratamiento a otros países, pero, como fruto de dichas intervenciones, en algunos de los casos, sufren daños irreparables que minan la confianza pública y erosionan la legitimidad de las terapias y de los ensayos clínicos.

Es claro que el papel que desempeñan grupos y organizaciones de pacientes es primordial

en la construcción flexible y ajustada de marcos regulatorios, porque de sus opiniones y bienestar se forma un criterio de evaluación tanto de la seguridad, valor y eficacia de dichas terapias como del diseño de los ensayos clínicos. Tal como lo señala Mittra, desde 1980 se ha venido gestando un cambio en la perspectiva y en el valor que otorgan a los pacientes los profesionales médicos, la industria farmacéutica y los políticos, pues con la aparición de grupos y organizaciones de apoyo a los pacientes se logra establecer una negociación en busca de mejores accesos y opciones al tratamiento (Mittra, 2016, 159).

Grupos de pacientes han venido experimentando una transformación desde una postura de “exclusión pasiva” a otra de “inclusión activa” en la que sus experiencias y conocimientos desempeñan un papel importante dentro de los ecosistemas de innovación, en la medida en que estos aportan con la producción de biovalor para el contexto de normas relativas al modo en que la investigación biomédica debe ser llevada a cabo y a la manera en que los beneficios económicos y terapéuticos de dicha investigación deben ser distribuidos (Novas, 2006, 293). Actualmente, las organizaciones de pacientes se han erigido en un poder político colectivo capaz de instalar las enfermedades raras o huérfanas en la agenda política, institucional y comercial. En tanto que mediadores sociales han contribuido a la discusión acerca del acceso a nuevos experimentos farmacéuticos, así como al desarrollo de nuevos medicamentos, han redefinido la naturaleza de los ensayos clínicos y han acelerado la aprobación de medicamentos que salvan vidas.

Tópicos como la seguridad, eficacia y puesta en marcha del producto en materia biotecnológica tienen como centro principal de actuación y razón de ser al paciente, de manera que no solamente los sistemas regulatorios se hacen cargo del intersticio y de las lagunas que dejan las relaciones entre terapia, dispositivos y procedimientos, sino que se encargan del cuidado y vulnerabilidad del paciente como su norte. De modo que hay un actor que juega un papel capital en la innovación en la salud que es el paciente mismo, por cuanto no cabe olvidar que es el destinatario final, que recibe las terapias y cuidados de la salud. Sin duda, en los últimos tiempos con los avances biomédicos, su papel ha cambiado desde una postura pasiva, de mero “paciente enfermo”, de recibir servicios en salud, hacia otra de participante activo, esto es, “socios activos” (Caron-Flinterman, 2005) o “agentes colaborativos” (Lewin, 2015) de la investigación en salud. La captura de la percepción del paciente, de sus juicios de valor, del impacto que tienen de la enfermedad en la vida diaria, las respuestas que dan y los puntos de vista presentados acerca de los riesgos, las incertidumbres y beneficios juegan un papel central no solo en la aceptabilidad que puedan tener los tratamientos, sino en la idoneidad y eficacia sobre las cuales construir estrategias regulatorias.

Dentro del horizonte de enfermedades huérfanas, raras o poco frecuentes, y dentro del naciente campo de la “medicina estratificada”, la experiencia y el conocimiento de los pacientes se convierten en parte integral de los estudios de investigación médica y farmacéutica. Su importancia radica en que los pacientes hacen parte de prácticas y situaciones singulares en las que el conocimiento real y concreto del paciente puede ser convertido en conocimiento médico practicable y útil de cara a establecer óptimos tratamientos (Pols, 2014, 83). De igual forma, la naturaleza de las enfermedades raras requiere de un ingente compromiso internacional para compartir datos genéticos, historias de caso y experiencias de pacientes útiles para el desarrollo de potenciales terapias y para nuevos procedimientos de ensayos clínicos (Mitra, 2016, 169).

Tanto los pacientes como el público en general participan en los procesos de recolección de tejidos y en la construcción y conformación de amplios bancos de datos, donando material biológico que contiene información valiosa bajo la esperanza de que se obtengan futuros tratamientos. En este contexto, cobra importancia los llamados *Patient-Reported Outcomes* (PROs), los cuales resultan fundamentales porque recogen los resultados informados del paciente con los cuales se construyen amplios bancos de datos. En suma, el papel activo de los pacientes y asociaciones de pacientes contribuye a legitimar la investigación, fortalece la idea de “bien público”, asegurando que estos tienen voz y decisiones sobre un “sector esencial de problemas” que les afectan directamente. Es por esto que puede decirse sin temor de pecar de ingenuidad que “las tecnociencias son parte del orden social y obtienen su fuente y legitimidad a través de su servicio a la sociedad” (Styhre & Sundgren, 2011, 70).

Del empoderamiento y organización de estos grupos sociales y de agrupaciones de pacientes se va configurando en una dinámica institucional que también va trazando el curso y el acceso que debe darse a las nuevas terapias, pues éstas deben ir, al mismo tiempo, en beneficio de las personas individualmente socializadas y de la misma sociedad conformada por individuos. Como señala el sociólogo Luckmann, “los hombres de todas las épocas y de todas las sociedades tropiezan con el mismo sector esencial de problemas (...) Las soluciones de estos problemas son institucionalizadas en todas las sociedades, aunque de diferente manera” (Luckmann, 1996, 113-143). En este sentido, es importante tener cuenta que es a partir de los problemas, experiencias y de las preferencias que tienen los pacientes donde se juega la conmensurabilidad entre el conocimiento médico formal y el conocimiento informal y subjetivo del paciente, y esto con miras al diseño de nuevos marcos regulatorios que orienten las opciones innovadoras de tratamientos de la salud.

Lo que es común a los grupos de pacientes que buscan mejores opciones de tratamiento es la experiencia subjetiva de la enfermedad y por esto pueden aportar a la formulación de hipótesis para la investigación clínica. Dichos aportes son formulados al alero de escenarios de sitios web, de comunidades virtuales movilizadas por un tipo de enfermedad, en los cuales, a través de foros virtuales, logran alinearse “colectivos de pacientes”, familias, grupos de apoyo, investigadores que van produciendo un conocimiento relevante para la toma de decisiones en materia de cuidado de la salud. También, en el diseño de nuevas tecnologías médicas y para mejores opciones de tratamiento juega un rol significativo el estudio de las narrativas de las enfermedades, en tanto que el valor biográfico que de éstas se desprende es llevado a cabo desde personas reales y un contexto determinado (Mazanderani et. al., 2013, 896).

El nuevo paradigma de inclusión-diferencia de grupos específicos de pacientes plantea una condición socio-cultural que afecta el modo en que se lleva a cabo la investigación médica (Mittra, 2016, 158). Si bien las nuevas terapias avanzadas contribuyen a la sociedad, también el enfoque de incluir la diversidad social, grupos étnicos, grupos poblacionales según raza, sexo, género y edad en virtud de que no todos responden de la misma forma a los distintos tratamientos, conlleva a que la medicina regenerativa y la biomedicina trabajen activamente, no sobre meras categorías crudas, sino evaluando activamente en sus prácticas cotidianas efectos de los tratamientos, progresión de la enfermedad y procesos biológicos (Mittra, 2016, 166).

Condiciones económicas: bionetworking y bioeconomía

Los marcos regulatorios no son en sí mismos instancias privilegiadas, *a priori*, una suerte de punto de vista superior y privilegiado, sino que hacen parte de un continuo entre el desarrollo de los tratamientos médicos y sus aplicaciones, así como sus usos clínicos. Del mismo modo, los marcos regulatorios no están ajenos ni al papel que juegan las empresas en el ecosistema de innovación, ni a las estructuras comerciales ni al denominado régimen de la bioeconomía por lo que se hace indispensable pensar en la ética de la comercialización en la biociencia.

En relación con esto último, es relevante que la ciencia y el desarrollo de lo social se interconecten, así como los intereses y fuerzas internacionales con las demandas nacionales

o domésticas (*bionetworking*). Así, por ejemplo, el caso de China es ilustrativo, porque el gobierno de este país hace parte de la *bionetworking* que articula pequeñas compañías comprometidas con el desarrollo de las ciencias de la vida, instituciones académicas y organizaciones internacionales.

Sleeboom-Faulkner acuña el concepto de *bionetworking*, denotando la actividad en red de trabajo empresarial social que envuelve la investigación biomédica y las organizaciones de salud que prosperan bajo condiciones inequitativas de salud. Una bio-red de trabajo (*bionetwork*) involucra a una pluralidad de actores en empresas biotecnológicas que trabajan a lo largo de zonas geográficas, regímenes regulatorios e instituciones sociales. Una *bionetwork* emplea las diferencias y similitudes en la provisión de prestaciones médicas, niveles de salud, estándares de desarrollo científico, regímenes regulatorios de la investigación y sus implementaciones (Sleeboom-Faulkner & Patra, 2011, 647).

Con el concepto de bioeconomía se nombra un nuevo espacio o marco general que, por una parte, permite englobar un conjunto de procesos y problemas de orden financiero, tecnocientífico, socio-político que están entrelazados y, por otra, hace visible nuevos saberes, objetos y actores. Por eso la emergencia de la bioeconomía representa un gran cambio en nuestro presente a nivel científico, político, jurídico e institucional. La bioeconomía reúne a nuevos actores (químicos, farmacólogos, toxicólogos con roles en compañías, gerentes corporativos, académicos, expertos, pacientes, activistas, políticos, entre otros) y entidades estructurales (equipamiento e instalaciones). Del mismo modo, involucra tanto las prácticas de investigación y el desarrollo de terapias avanzadas de la medicina regenerativa como factores estructurales, tales como estrategias de investigación y comercialización, vínculos entre organizaciones, redes, mercados, diseños de ensayos clínicos, ciencia, regulaciones, patentes, entre otros.

La bioeconomía hace entrar a la vida dentro de sus cálculos tomando como blanco de intervención y de fabricación incesante entidades biológicas que se inscriben dentro de lo que Styhre y Sundgren han dado en llamar “nivel infra-empírico”. Se trata, en último término de la captura y nacimiento de un nuevo paisaje o, como dirá Ignacio Mendiola, “jardín biotecnológico” habitado por células, moléculas, genomas y los genes. No obstante, ya no se trata del empleo metafórico del material genético y biológico como un tipo de información, sino de “realidades materiales” que pueden ser modificadas.

La bioeconomía permite identificar y hace posible al menos cuatro cambios importantes de cara a pensar la regulación de las terapias innovadoras en medicina regenerativa.

En primer lugar, desde el punto de vista de la gobernanza, con el advenimiento de la bioeconomía se genera un desplazamiento desde la gobernanza de los individuos y las poblaciones (biopolítica) hacia la gobernanza de sistemas biológicos (lo celular y molecular). Consecuencia de la bioeconomía es que esta instaure una “nueva economía de la vitalidad” en la que, por una parte, “la vida es un proyecto incesante y en marcha en el que se espera que el ser humano participe (...) La bioeconomía representa un nuevo régimen económico donde la salud no es simplemente algo monitoreado y confinado dentro de límites predefinidos, sino algo optimizado” (Styhre & Sundgren, 2011, 52). Por otra, las tecnologías de la vida no solo sacan a la luz ciertas patologías, sino que se interviene para optimizar los estilos de vida que amenazan la calidad de vida de las personas. Con el advenimiento de la bioeconomía y la necesidad de redefinir la materialidad de la vida mediante operaciones biomédicas surge la pregunta por la gobernanza y la formulación de dispositivos regulatorios para entidades biológicas híbridas, distintas de las convencionales, esto es por regular, en último término, no naturalezas esencializadas, sino de híbridos o bio-objetos.

En segundo lugar, concomitante al término de bioeconomía aparece el de biocapital que “articula el régimen tecnocientífico, teniendo que hacer desarrollos con las ciencias de la vida y los medicamentos, con un régimen económico sobredeterminado por el mercado” (Styhre & Sundgren, 2011, 54). En este sentido, el biocapital usa de la tecnociencia como un saber-hacer productos mercantiles vendibles, generando nuevos valores económicos dentro de un contexto de producción capitalista flexible y demostrando capacidad de adaptación.

El régimen de la bioeconomía consiste no solamente en la generalización y extensión del modelo empresa al tejido social y a la vida cotidiana, sino de la colonización de lo mercantil hacia las regiones más íntimas del cuerpo humano. El cuerpo humano no es una entidad maciza, una entidad autoconsistente o un objeto-sede de la subjetividad, sino que este está formado por prácticas biomédicas y tecnocientíficas que lo configuran de forma contingente. En el nuevo régimen de la bioeconomía, el cuerpo es blanco permanente de “monitoreos normativos”, de evaluación, es cruce de fuerzas intensivas e inscripción de códigos morales, es un sistema entretejido con otros sistemas más amplios que no puede controlar. Así es como mediante la intervención tecnológica del cuerpo como herramienta permanente de la bioeconomía, las fronteras entre el cuerpo natural y su construcción social se difuminan. La bioeconomía, en tanto que saber-hacer científico y financiero, redefine la vida en términos de información genética rentable y mercantizable apoyándose para ello en las nuevas terapias avanzadas que permiten producir no la vida sino una vida específica. Sin

duda, una de las consecuencias de la bioeconomía es la mercantilización del cuerpo de los seres vivos y de los órganos con fines terapéuticos, pero también con fines comerciales. Por eso, la bioeconomía es central porque afecta el orden socio cultural, también jurídico como es el caso de la regulación de prácticas como la terapia celular, la ingeniería genética o producción de tejidos.

En tercer lugar, con la bioeconomía aparece la biomedicalización. La biomedicalización es un proceso en el cual asuntos como, por ejemplo, el alcoholismo, el aborto, la homosexualidad, el abuso de drogas, que en principio son problemas no médicos llegan a ser tratados y juzgados como problemas médicos. Con la biomedicalización se dan soluciones individualizadas a problemas que contienen una raíz estructural y social. La medicalización es “un cambio desde el control mejorado de la naturaleza externa (el mundo que nos rodea) al aprovechamiento y transformación de la naturaleza interna” (Styhre & Sundgren, 2011, 64). Por eso, este nuevo régimen tiene como premisa que los individuos sean gestores de sí mismos, esto es que se autogobiernen. Este giro hacia lo individual también se da en la importancia que cobra la medicina estratificada, personalizada o farmacogenética.

El biocapital navega en medio de abrumadoras cantidades de información almacenadas y opera en medio de un “tsunami de datos”, acuñando la expresión de Thacker. Si bien la bioeconomía se erige en un marco general en el que se articulan procesos heterogéneos como el avance de las ciencias de la vida, la genetización de la medicina, la biomedicalización, entre otras, es un espacio en el que, al mismo tiempo, se desarrollan fármacos y tratamientos tanto con valor terapéutico como financiero. Así mismo, en la bioeconomía se entrelazan laboratorio e industria; investigación y capital financiero; investigadores académicos y compañías farmacéuticas.

En cuarto lugar, la bioeconomía se caracteriza por la innovación, la producción y el papel central de la información. Si bien, hay una continuidad entre bioeconomía y formas previas de producción existe una gran diferencia entre esos antiguos modos de relacionar bienes y servicios con el trabajo de innovación cualitativamente diferente que presenta el emergente régimen. Se trata de una innovación generada a partir de una “abrumadora” cantidad de información. El nuevo régimen bioeconómico no solo implica la transformación de recursos naturales en artefactos materiales, sino que es producción de recursos biológicos a nivel molecular (Styhre & Sundgren, 2011, 55).

Las condiciones presentadas describen el campo en el que se relacionan y produce la medicina regenerativa, en tanto que modo concreto y contingente en el que se vinculan

actores humanos y las condiciones estructurales. El complejo entramado jurídico, político y económico que hace posible este poderoso mecanismo tecnocientífico, de prácticas y terapias innovadoras, está inscrito en relaciones de poder, pretensiones de verdad, imaginarios sobre el quehacer científico, entre otras. Por ello, acercarse a la medicina regenerativa implica preguntarse por el modo en que ésta ha surgido y establecer qué relaciones socio-económicas y tecno-políticas la han hecho posible. En todo caso, el quehacer de la medicina regenerativa y el diseño e implementación de marcos regulatorios para la misma no pueden estar regidos por intereses de mercado, puesto que deben ser balanceados junto a otros intereses como las necesidades de salud locales, la sustentabilidad del sistema de salud, el fortalecimiento del ecosistema de investigación, entre otros.



III. ANÁLISIS DE DERECHO COMPARADO EN MATERIA DE MEDICINA REGENERATIVA

El derecho comparado se ocupa tradicionalmente de comparar las leyes de diferentes países. Sin embargo, en muchos campos del derecho esta metodología se ha extendido también a la comparación de los diferentes niveles, formas, procesos, etapas o aspectos de la regulación a nivel interestatal y supranacional. Los niveles de análisis comparativo pueden comprender las relaciones entre el derecho internacional y el derecho nacional, o las comparaciones horizontales entre instrumentos jurídicos internacionales o recomendaciones de asociaciones u organizaciones internacionales. Este último enfoque del derecho comparado es claramente aplicable a la regulación global y local de la medicina regenerativa.

Vistos desde una perspectiva global, los primeros avances en la regulación de la medicina regenerativa tienen que ver con la investigación con células madres, los cuales se han caracterizado por enfrentarse a desafíos normativos de múltiples niveles (ético, jurídico y técnico) y por la incapacidad de armonizar la legislación entre los países más avanzados en biotecnología, debido a las visiones éticas incompatibles en relación con el uso de células embrionarias, del estatuto del embrión, la posibilidad de realizar clonaciones con fines terapéuticos y de investigación, y el régimen de patentabilidad en este contexto de investigación (Slabbert & Pepper, 2015).

En una fase inicial de regulación, la de la investigación en células madres, se pueden distinguir tres aproximaciones regulatorias (liberal, moderada y prohibitiva) adoptadas por los países en relación con las siguientes prácticas en la investigación con células madres: i) la prohibición o permisión de crear embriones para investigación, incluyendo la clonación somática por transferencia nuclear, ii) la prohibición o permisión de derivar líneas celulares de embriones sobrantes de proceso de fertilización *in vitro* (FIV), iii) la prohibición de lo inmediatamente anterior, pero permitiendo la importación de líneas celulares.

Los países con una aproximación liberal permiten la creación y uso de embriones, y derivación de líneas celulares de varias fuentes para diferentes propósitos. En este enfoque, a través de regulaciones precisas, se permite la clonación somática por transferencia nuclear bajo circunstancias específicas y sujeta a reglas procedimentales y mecanismos de gobernanza. Bajo esta categoría se pueden incluir países como Australia, Bélgica, China, Corea del Sur, España, India, Israel, Japón, México, Reino Unido, Singapur, Sudáfrica y Suecia.

Aquellos países que adoptan una aproximación moderada permiten una amplia gama de actividades de investigación con células madres sujetas a controles regulatorios. Por ejemplo, se autoriza el uso de embriones sobrantes de FIV, pero prohíbe el uso de líneas celulares de embriones derivados de otras fuentes o uso de técnicas de clonación, como la somática por transferencia nuclear. En ese grupo se incluyen países como Brasil, Canadá, Dinamarca, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Nueva Zelanda y Suiza.

Los países que adoptan un enfoque restrictivo en investigación con células madre, prohíben expresamente la creación o uso de embriones para investigación y el uso de líneas celulares derivados de estos, pero permiten la importación de estas líneas bajo controles estrictos y condiciones limitadas. Podemos incluir en esta categoría a países como Alemania, Austria, Chile, Costa Rica, Irlanda y Italia.

El caso de Estados Unidos es particular, porque su aproximación a la investigación con células madre varía de un Estado a otro, por lo cual hay Estados liberales (v.gr. California, Illinois, Iowa, Maryland y New Jersey), moderados (v. gr. Arkansas, Montana, y Virginia) y conservadores (v. gr. Oklahoma). No existe una prohibición federal a la investigación con células madre embrionarias, pero sí existen restricciones federales a su financiamiento, después de marzo de 2009. Sin embargo, esta restricción fue levantada por el gobierno de Obama para investigaciones que envuelven nuevas líneas celulares embrionarias. En virtud de las guías del NIH (National Institutes for Health) del año 2009, no se financian con fondos públicos investigaciones que crean embriones humanos con fines de investigación o destruyen embriones humanos.

En la fase regulatoria siguiente, la de terapia celular, la mayoría de los países avanzados y emergentes en investigación y aplicación clínica con células madre comienzan a adaptar o bien rediseñar sus sistemas regulatorios de aprobación de estas nuevas terapias. Una visión global de las diversas regulaciones muestra divergencias respecto de la clasificación de los productos de células madre y de los regímenes para determinar los controles de producción, los procesos de traslación clínica y sus usos clínicos.

La regulación comparada de las terapias con células madre, también se caracteriza por la falta de uniformidad, la cual sin duda genera dificultades debido a la necesidad de ajustarse a los requerimientos específicos de cada nación. Esta situación comienza con la distinta categorización otorgada por la FDA y la EMA a estas terapias, establecidas como biológicos y como productos medicinales de terapias avanzadas en un caso y otro, respectivamente,

y termina con las distintas guías que especifican distintos estándares técnicos. Si bien se podría considerar que se mantiene un mismo estándar dentro del territorio de la Unión Europea, ello se ve atenuado por ciertas normativas y excepciones de aplicación y vigilancia a nivel local, como la excepción de uso hospitalario.

En los países tradicionalmente avanzados en ciencia e investigación en medicina, la normativa suele ser sobrecargada y con tendencia a la sobreexigencia. Ello contrasta con la situación de los países en vías de desarrollo, cuyos marcos normativos generalmente son insuficientes, lo que se ve agravado por una menor capacidad técnica de las agencias reguladoras respectivas.

A continuación, se analizará, en primer lugar, de forma breve los modelos regulatorios de aquellos países del Asia que han tenido un sostenido crecimiento de su bioeconomía en las últimas décadas, como es el caso de Corea del Sur y Japón, los cuales han reestructurado su regulación para acelerar y fomentar el proceso de investigación traslacional mediante vías rápidas para ciertos tipos de aplicaciones de células madre.

Luego se expondrá el caso de China que refleja un modelo de transición, pues, si bien, últimamente, se ha sumado a los países del Asia antes mencionados, ha pasado de un sistema con regulación poco clara que facilitaba el turismo celular a un sistema de innovación regulatoria que garantiza la viabilidad de su propia industria local en la lógica del *bionetworking* y *national home-keeping policies*.

Frente a estos países, se sitúan las potencias tradicionales en biotecnología, que han realizado ajustes paulatinos y más acotados a su regulación, es el caso del sistema regulatorio de EE.UU. y de la Unión Europea.

Por último, se abordará la regulación de Brasil por cuanto constituye una de las regulaciones más avanzadas de nuestro entorno latinoamericano, terminando con el caso de México, cuyo vacío regulatorio en la materia servirá para apreciar las consecuencias en el ecosistema de investigación.

Corea del Sur

Los productos de terapia celular se encuentran regulados por el Ministerio de Seguridad de Alimentos y Medicamentos (en adelante, MFDS), siendo la norma aplicable la ley de Asuntos

Regulación de productos basados en células y tejidos en Corea del Sur

	Manufacturing		Autologous	Allogeneic	Xenogeneic
Cell	Minimal * manipulation	at a medical center	Medical Practice (Medical Service Act) <i>:Non cell therapy products</i>		Biologics (Pharmaceutical Affairs Act) <i>: Cell therapy products</i>
		Outside the medical center			
	More than minimal manipulation				
Tissue			Medical Practice (Medical Service Act)	Human tissues for transplantation (Human Tissue Safety & Control Act)	Medical Device (some of products like porcine valve. Medical Device Act)
			<i>Tissue-Engineered Products (Biologics or Medical Device)</i>		
Organ			Human organs for transplantation (Intenal Organs, etc. Transplant Act)		
*Minimal manipulation: cutting, grinding, centrifugation, washing, etc.					

Fuente: Joung, J. [PowerPoint slides] Recuperado de <https://www.pmda.go.jp/files/000211334.pdf>

Farmacéuticos. Los productos de terapia celular son clasificados como biológicos y, por ende, normados en el Reglamento sobre Revisión y Autorización de productos biológicos (MFDS Notification). Además, son definidos como un medicamento fabricado a través de productos físicos, químicos y/o manipulación biológica, tal como el cultivo *in vitro* de células autólogas, alogénicas o xenogénicas. En caso que el médico sólo emplee una “mínima manipulación”, su acto no se encontrará sujeto a la regulación de la MFDS, sino que será considerada una práctica médica regulada bajo la Ley de Servicio Médico. Sin embargo, cuando un producto de terapia celular “mínimamente manipulado” sea fabricado fuera de un recinto médico, quedará sujeto a la aprobación previa bajo Ley de Asuntos Farmacéuticos para efectos de permitir su comercialización.

En términos generales, el MFDS realiza un control de calidad, seguridad y eficacia para la comercialización de un producto de terapia celular. Una vez autorizado, opera un sistema

de vigilancia a fin de comprobar la seguridad del producto y su eficacia (aunque esta última en menor medida). La autorización se otorga por el período de 5 años, renovables. En caso de no presentarse antecedentes relativos a los usos comerciales del producto, o que se haya presentado alguna dificultad no justificable dentro del mismo período, la autorización no será renovada.

En la evaluación del producto, el MFDS posee un método de aproximación basado en el riesgo. Junto con el sistema de monitoreo del producto comercializado, éste puede ser re-examinado, evaluando su seguridad y eficacia en un grupo de pacientes. También se puede requerir un nuevo estudio y ponderación de la última información científica disponible en la literatura.

Esta metodología resulta innovadora por cuanto enfatiza la lógica del control y monitoreo del producto una vez puesto en el mercado, limitando el alcance de las pruebas previas a su comercialización. También destaca por su aproximación casuística, que permite ajustar los requerimientos de un producto conforme a la situación particular. Por ejemplo, una terapia encaminada al tratamiento de una enfermedad poco frecuente en Corea del Sur inevitablemente contará con una muestra más reducida que la de una enfermedad común. Estos factores no suelen ser tenidos en cuenta bajo el sistema tradicional de aprobación de medicamentos.

Desde una perspectiva global, se puede sostener que la regulación coreana de la terapia celular se ajusta a las condiciones geográficas del país, el cual cuenta con una población reducida de habitantes en comparación con las potencias vecinas, que dificulta la posibilidad de albergar grandes muestras estadísticas respecto a los efectos de un producto.

En el escenario actual, la mayoría de los países con pretensiones biotecnológicas están mirando la evolución de la aplicación de las reformas regulatorias de países asiáticos líderes en innovación

Clasificación de productos en la regulación de Japón

Productos de medicina regenerativa			Transfusiones de sangre Trasplante de células hematopoyéticas Reproducción Asistida (sin modificación genética, ni derivadas de células madre)
Clase I	Clase II	Clase III	
Células iPS/ES, células genéticamente modificadas, alogénicas.	Células autosomáticas - cultivadas / uso no homólogo.	Células autosomáticas - uso homólogo, células somáticas procesadas	Células no procesadas o específicamente procesadas.
Células procesadas (manufactura)			

Fuente: Bersenev, 2016 [PowerPoint slides] Recuperado y adaptado de: <https://es.slideshare.net/nanog/cell-therapy-definitions-and-classifications>.

en este terreno como Corea del Sur y Japón. Este último, impulsado por los cambios normativos efectuados por su vecino Corea, decidió hacer una reforma legal profunda con el objeto de fomentar la innovación en medicina regenerativa. En noviembre de 2014, el Parlamento japonés aprobó dos leyes: Act on the Safety of Regenerative Medicine (RM Act) y Pharmaceutical, Medical Devices and Other Therapeutic Products Act (PMD Act), las cuales fueron antecedidas por la Regenerative Medicine Promotion Act, promulgada en mayo de 2013 (Okura & Matsuyama, 2017).

El propósito de la RM Act es permitir el acceso del público a la medicina regenerativa de una manera rápida y segura, asegurando estándares mínimos de procesamiento de células y clasificando las terapias en tres grados según su potencial de riesgo anticipado a la salud humana y la seguridad de las tecnologías individuales. Se establece el deber de reportar los eventos adversos al Ministerio de Trabajo, Salud y Bienestar.

Las terapias son clasificadas según su grado de riesgo (de mayor a menor: Clase I, Clase II y Clase III), y la responsabilidad de asignarles un nivel de riesgo recae en los Comités de Ética, lo cual plantea serias dudas acerca de si estas instituciones cuentan con la independencia necesaria respecto de las clínicas y la industria biomédica en general, ya que no es extraño que se encuentren asociados a instituciones clínicas. Asimismo, existen dudas razonables acerca de si los Comités cuentan con la capacidad de soportar las presiones que la industria biomédica pueda efectuar.

Clasificación de las técnicas de medicina regenerativa según tipo de riesgo

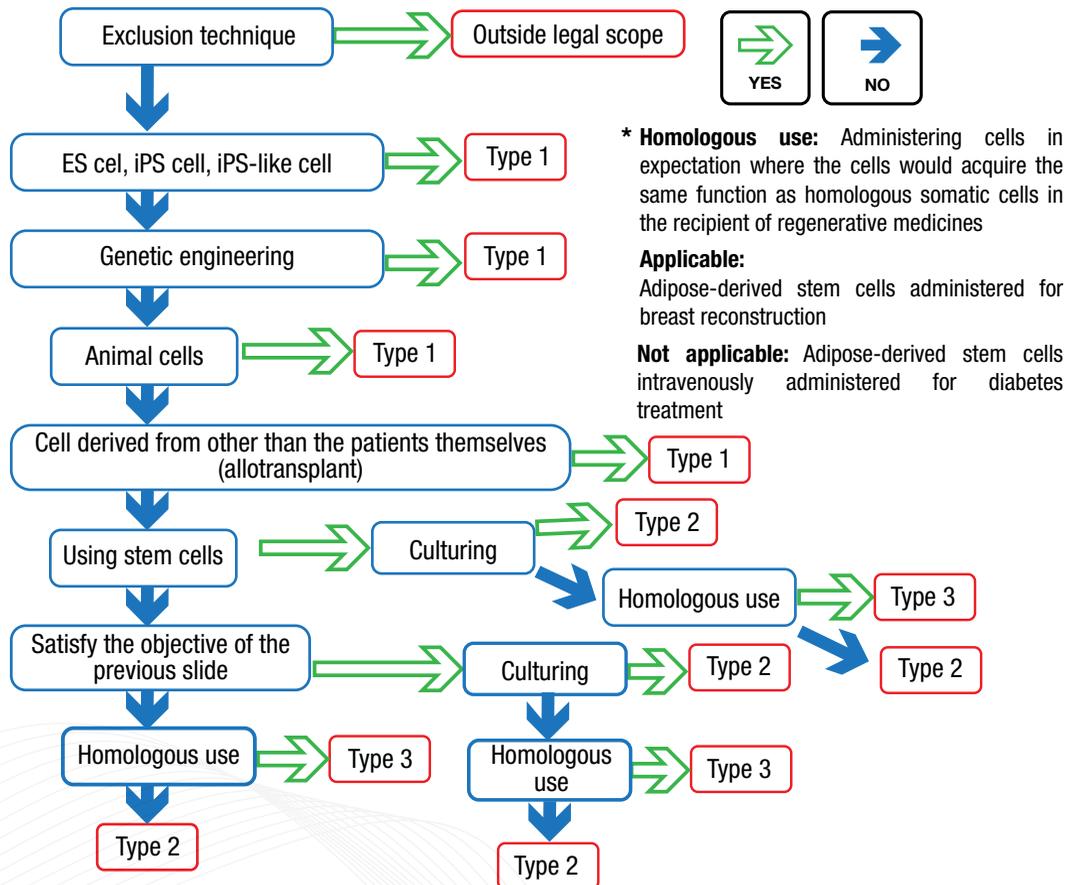


Figura 1: Risk classification of techniques for Type 1-3 regenerative medicines. The regenerative medical products are categorized into three according to the risk assessment in the Regenerative Medicine Safety Assurance Act. ES: Embryonic Stem Cells, iPS: Induced Pluripotent Stem Cells.

Fuente: Okura H, 2017, 5.

En cuanto a la PMD Act, esta añadió una nueva ruta para obtener la autorización de comercialización de productos de medicina regenerativa. Lo más llamativo de esta norma consiste en la posibilidad de obtener de manera rápida (dentro de 2 a 3 años) una autorización de comercialización condicional y temporal (limitada a 7 años), bastando demostrar la seguridad del producto a través de pruebas clínicas realizadas a pequeña escala. Después de esta aprobación condicional, el titular de la autorización de comercialización tiene los deberes de monitorear en forma continua el rendimiento clínico del producto, y de proporcionar información adicional respecto a la eficacia y seguridad del producto a la Agencia

Revisión basada en riesgo para prestación de terapias de medicina regenerativa

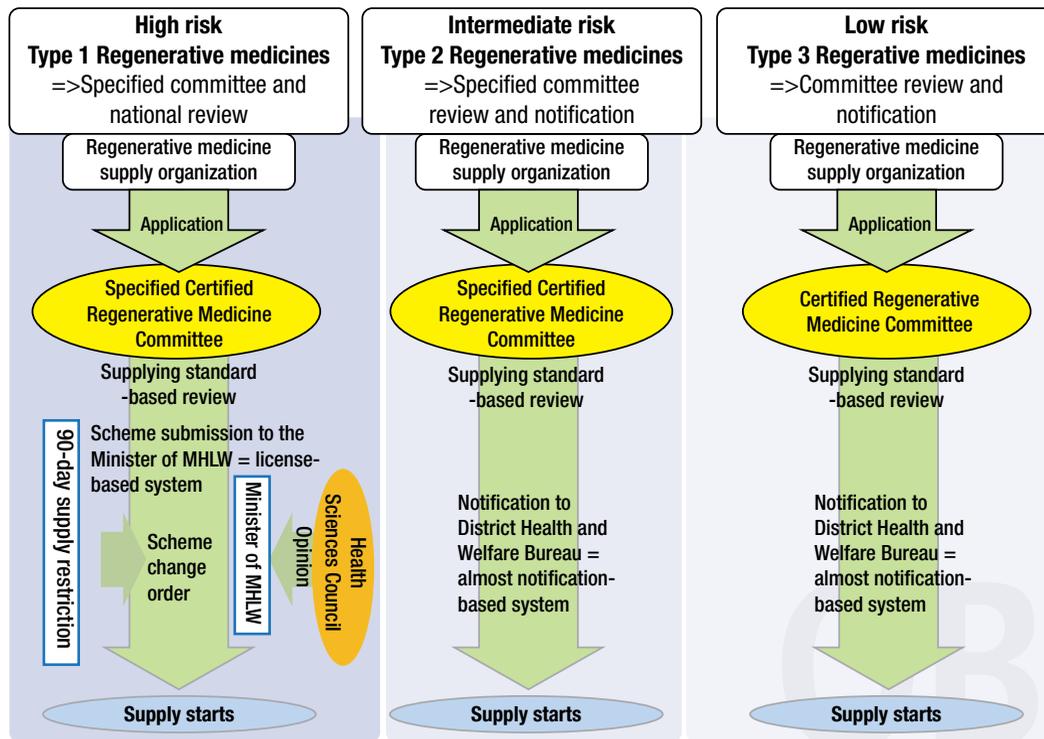
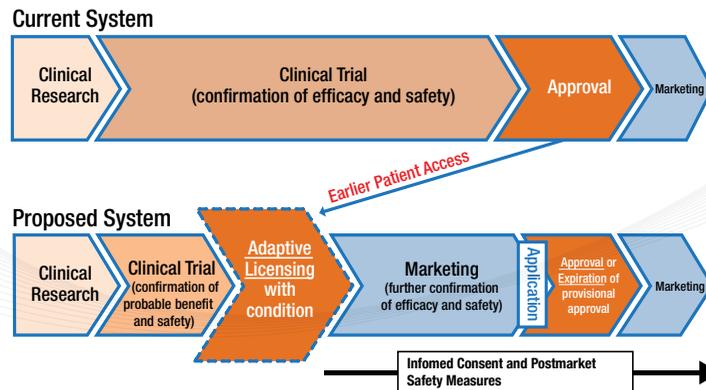


Figure 2: Risk-based review for providing regenerative medicine. The regenerative medicinal products must be reviewed before their release to the patients through the Regenerative Medicine Safety Assurance Act and there are three review-tracks according to the risk assessment.

Fuente: Okura 2017, 5.

de Productos Médicos y Farmacéuticos del Japón. Para una autorización permanente, se requiere de una solicitud posterior a la aprobación condicional o a plazo fijo (Fujita & Kawamoto, 2016).

Comparación entre la ruta de aprobación tradicional y el de aprobación condicional



Fuente: IOM (Institute of Medicine) and NAS (National Academy of Sciences), 2014, 33.

China

El caso de China representa un buen ejemplo del proceso adaptativo regulatorio a nivel mundial de las *national home-keeping policies*, en el que se intersectan la gobernanza internacional y local de la terapia celular.

La etapa inicial estuvo marcada por la escasa normativa dedicada a la medicina regenerativa y al débil control de su cumplimiento. En esta etapa, el año 2003, el gobierno dictó la pauta “Ethical Guiding Principles for Human Embryonic Stem Cell Research”, promulgada conjuntamente por el Ministerio de Ciencia y Tecnología y el Ministerio de Salud, la cual promueve la investigación en stem cells, y se opone a la clonación humana. Al respecto, conviene tener presente que la normativa china posee un distinto énfasis debido a que, conforme a los valores morales compartidos por la población china, se acepta la legalidad del aborto ya que los embriones no son reconocidos como personas, y por tanto, el uso de embriones humanos no es visto como algo inmoral.

Posteriormente, en el año 2009, el Ministerio de Salud promulgó los “Management Measures for the Clinical Use of Medical Technologies”, que clasifica las tecnologías en tres clases en función de las dificultades éticas que traen aparejadas y las cuestiones relativas a su seguridad y eficacia. El trasplante de *stem cells* es catalogado en la categoría III, por su capacidad de contener “serios problemas éticos, cuestiones de seguridad y eficacia que requieren necesidad de prueba a través de ensayos clínicos”. Esta pauta requiere que la terapia celular sea aprobada por el Ministerio de Salud para su aplicación clínica.

El año 2013 China realizó otro cambio significativo profundizando sus reformas regulatorias dictando una “normativa a prueba” con el fin de superar el impasse regulatorio en el que se encontraba, pues con la falta de normativa clara, de fiscalización y de *enforcement*, la medicina regenerativa académica más seria estaba siendo perjudicada por la comercialización de terapias celulares no probadas. Bajo la lógica de potenciar su industria biotecnológica, en la que ha invertido cuantiosos recursos durante el último tiempo, el gobierno de China busca adaptar su regulación a su política de innovación científica y de salud, para lo cual la reglamentación juega un papel clave en la gobernanza. Como apuntan S Sui y M Sleeboom-Faulkner, el gobierno chino ha sido consciente de superar el dilema entre seguir a la letra los estándares internacionales que pocas instituciones locales podrían seguir y el permisivismo frente a la comercialización de terapias no probadas, para lo cual ha fomentado junto con

su regulación, una *bionetworking* que permite conectar a pequeñas compañías vinculadas a hospitales con las grandes compañías de life science, las instituciones de investigación académica y las organizaciones internacionales.

Las regulaciones de 2013 señalan que las pruebas clínicas con *stem cells* quedan sujetas a la evaluación de un Comité de Ética y se les podrá requerir los consentimientos informados, la evaluación de los riesgos y el protocolo de investigación, como también la información referente a los antecedentes de los investigadores. Establecen además que las pruebas con *stem cells* sólo podrán ser realizadas por hospitales certificados por la SFDA (State Food and Drug Administration). En 2015, la Comisión Nacional de Salud Nacional y Planificación Familiar emitió una norma regulatoria sobre investigación clínica y su aplicación que involucra *stem cells* humanas, ya sean autólogas y alogénicas *in vitro*. Los tratamientos con *stem cells* deben ser aprobados a través de estudios clínicos, los cuales deben cumplir los estándares locales de buenas prácticas. Además, las pruebas clínicas en humanos se deben basar en evidencia preclínica de su seguridad y eficacia bajo pruebas en animales.

Sólo a los hospitales nivel 3 (la categoría más exigente de hospital en China), se les permite realizar ensayos clínicos con *stem cells*. Un hospital de dicho rango debe contar con investigación, cuidado de la salud, docencia y un equipo profesional destacado. Deben cumplir con los estándares GMP y contar con comités éticos y académicos. Deben registrar las pruebas en un sistema en línea. En este campo, los lineamientos locales para la traslación clínica de *stem cells* se encuentran en sintonía con los estándares establecidos por la FDA (Food and Drug Administration).

El incumplimiento de las disposiciones regulatorias da lugar a responsabilidades penales, sin perjuicio de la facultad de las entidades administrativas para suspender los ensayos clínicos y sancionar a las personas involucradas.

En cuanto al derecho de patentes, el artículo 5° de la norma de patentes señala que no se podrá patentar ninguna invención o creación contraria a las leyes del Estado o a la moralidad social o al detrimento del interés público. La moralidad social es entendida en términos de la aceptabilidad de una conducta por los integrantes de la sociedad. Al respecto hay que tener en cuenta que, debido a la extensión geográfica de China, la moralidad social varía de región en región, la cual se expresa en diversas normas administrativas locales.

Las pautas para el examen de las patentes (Guidelines for Patent Examination) excluyen los embriones humanos para fines industriales o comerciales por contravenir la moralidad

social. También quedan excluidos los métodos de tratamiento tales como la fertilización, la contracepción o la transferencia de embriones.

Las células embrionarias y sus métodos de preparación son excluidos del derecho de patente. Asimismo, son excluidos el cuerpo humano en sus distintas etapas de formación y desarrollo. Lo mismo aplica respecto de las células embrionarias animales en sus distintas etapas. Sin embargo, el uso, diferenciación y tratamiento con células humanas embrionarias no se encuentran prohibidas y, por lo tanto, son susceptibles de patentamiento.

Estados Unidos

En el caso de Estados Unidos, el marco normativo para los productos de terapia celular se encuentra conformado por las regulaciones del Código de Regulaciones Federales (CFR), entre las cuales destacan las regulaciones sobre investigación de Nuevas Drogas (21 CFR 312), sobre biológicos, sobre células humanas, tejidos y productos basados en tejidos (21 CFR 600), sobre el consentimiento informado de los sujetos humanos de investigación (21 CFR 50), las buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos terminados (21 CFR 211), las buenas prácticas de laboratorio para estudios de laboratorio no clínicos (21 CFR 58). A ello se añaden las secciones 351 y 361 de la Public Health Services Act (PHSA).

El organismo regulatorio competente de Estados Unidos para la terapia celular es la Food and Drug Administration (FDA), que aplica a la terapia celular la ruta tradicional de aprobación de comercialización de los productos biológicos (normas del programa de investigación de nuevas drogas y de manufactura), con algunas excepciones de programas especiales y expeditos de aprobación rápida. Sin embargo, cabe tener presente que la regulación de la FDA se aplica a “cualquiera o todos los pasos de recolección, procesamiento, almacenamiento, etiquetado, empaquetado o distribución de cualquier célula humana o tejido”, sin que las actividades propias de la medicina alcancen su ámbito de vigilancia. Así, por ejemplo, la producción de *stem cells* queda sujeta a la regulación de la FDA; en cambio, la aplicación de esas células en un tratamiento médico contra la enfermedad de un paciente no se encuentra dentro de su esfera regulatoria.

Conforme al procedimiento ordinario de solicitud de comercialización de un producto, la FDA realiza una verificación de la seguridad y eficacia del producto sujeto a evaluación más o menos estricta en función de la clase asignada: riesgo bajo (clase I), moderado (clase II) o alto (clase III). Los productos clase I requieren simplemente de una notificación sin pruebas

clínicas. Los productos clase II suelen requerir ciertas pruebas clínicas a fin de demostrar su eficacia y seguridad. Los dispositivos de esta clase pueden ser aprobados tras un pequeño estudio observacional. Por último, los productos clase III deben ser sometidos a ensayos clínicos a gran escala.

En el caso de las *stem cells*, su “manufactura” puede ser clasificada como de riesgo bajo (clase I) siempre que las células o tejidos no hayan sido más que “mínimamente manipulados”. En este caso, se regirá por la sección 361 del Public Health Service Act. Si no puede ser clasificada en la categoría señalada, será considerada de riesgo alto, quedando sujeta a la sección 351 del acta citada, que regula los productos biológicos, los medicamentos y los productos sanitarios. Por ende, deberá demostrar su eficacia y beneficios para el usuario mediante pruebas clínicas.

La indeterminación del concepto “mínimamente manipulado” origina un problema, ya que permite que tratamientos de alta complejidad puedan ser estructurados de manera que cumplan este requisito y, de esta

manera, se logre ofrecer al público tratamientos médicos que no han obtenido suficiente evidencia científica de su seguridad y eficacia. Para remediar esta situación, en noviembre de 2014, la FDA dictó una nueva pauta que busca aclarar el contenido de la expresión “mínimamente manipulada”. Un criterio clave consiste en la mínima manipulación de la población de células empleadas.

El médico puede aplicar terapias “mínimamente manipuladas” a través de dos excepciones. Una, es el “uso compasivo”, el cual requiere que el producto se encuentre actualmente evaluado en ensayos clínicos, y que este acceso no interfiera con la investigación clínica. Otra, es el “off-label prescribing”, es decir, que el médico prescriba la terapia sin que esta obedezca a su uso especificado.

Clasificación de las terapias según la regulación de Estados Unidos

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

HCT/P: human cell, tissue, and cellular and tissue-based products.
Fuente: Bersenev, 2016 [PowerPoint slides] Recuperado y adaptado de:
<https://es.slideshare.net/nanog/cell-therapy-definitions-and-classifications>.

En cuanto a la reglamentación de las células hematopoyéticas, el empleo de sangre de cordón umbilical y placentario para trasplante autólogo o para miembros de la familia, está comprendido en la sección 361. Si se emplea para otras personas, se comprenderá bajo la sección 351.

Además de autorizar la realización de investigaciones clínicas, otorgar las aprobaciones de la comercialización, la FDA elabora normas que se publican en el Code of Federal Regulations. En el título 21, sección 1271 se refiere a la regulación de las células, tejidos humanos y sus productos, la sección 600, para productos biológicos y la sección 800, para dispositivos médicos.

Una de las debilidades del sistema norteamericano se encuentra en que la FDA no cuenta con un registro exhaustivo de todas las instituciones que realizan servicios o tratamientos basados en *stem cells*, lo cual genera dificultades a la hora de velar por el cumplimiento de la normativa. A ello hay que añadir que la tendencia a la asimilación de la terapia celular a los medicamentos convencionales dificulta excesivamente la aprobación para su comercialización, toda vez que no tiene en consideración las características que vuelven especial a este tipo de terapia, como su carácter altamente diferenciado y personalizado o la inestabilidad del producto.

EEUU cuenta con diversos programas de aprobación expedita. Al sistema tradicional para la aprobación de la comercialización de medicamentos se le añade una vía rápida establecida en el sistema de notificación previo a su comercialización (510 (k)), en la que basta demostrar que el producto posee “equivalencia sustancial” con otro que se encuentra disponible en el mercado y que haya sido aprobado en clase III. Además, existen otros procedimientos que aceleran la comercialización de un producto: designación de vía rápida, designación de terapia innovadora, estatus de huérfano, designación de dispositivo de uso humanitario y aprobación acelerada. A ello hay que añadir las posibilidades de solicitar Evaluación de Protocolo Especial y designación de revisión prioritaria.

En 2009, el presidente Barack Obama firmó una orden ejecutiva revocando las órdenes previas firmadas por el presidente George W. Bush y le otorgó al National Institutes of Health (NIH) un plazo de 120 días para revisar los lineamientos y fijar nuevos criterios para la investigación con células madre, lo que condujo a la dictación en ese año de los NIH Guidelines (Murugan, 2009, 101-103). Al año siguiente, el NIH estableció el NIH iPS Cell Center (NIH Center for Medicine Regenerative), el cual se dedica a la investigación traslacional con ese tipo de células.

El último cambio sustantivo que fue efectuado en la 21th Century Act de 2016 que contempló un mecanismo de aprobación acelerada por el FDA para dispositivos y productos farmacéuticos categorizados como tratamientos para terapia regenerativa avanzada (RAT), categoría que incluye a la terapia celular, productos de ingeniería de tejidos terapéuticos, células humanas y productos de tejidos. Para que un medicamento reciba la clasificación RAT, el patrocinador del producto debe demostrar no sólo que el medicamento es considerado terapéutico bajo el marco de la medicina regenerativa, sino también que es destinado al tratamiento de una “enfermedad o condición seria o amenazante de vida”, y que la evidencia clínica (al menos evidencia preliminar) corrobore el argumento que el medicamento puede llenar un vacío del mercado actual en el tratamiento de tal condición.

Cabe destacar el rol complementario que desempeña la Federal Trade Commission (FTC) en el sistema norteamericano. Esta agencia apunta al objetivo de proteger a los consumidores de las malas prácticas que el comercio puede realizar en la promoción de sus productos, como la publicidad falsa o engañosa. Respecto a la terapia celular, existen distintos tipos de ofrecimientos que, al no disponer de sustento real, pueden dañar la fe pública y, por tanto, requieren de la intervención de la autoridad administrativa (FTC).

A pesar de la diversidad de programas y de procedimientos para la comercialización, y teniendo en vista el fuerte impulso a la innovación dado principalmente por la nueva normativa japonesa, en el sentido que los demás países desarrollados han tendido a imitar su senda, existe la percepción por parte de diversos *stakeholders* que los cambios regulatorios han sido lentos y esta falta de adaptación regulatoria está afectando el desarrollo de la medicina regenerativa.

Unión Europea

El marco normativo general viene conformado por la Directiva 2001/83/CE que establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, 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). A ello se añaden 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

Clasificación regulatoria de las terapias en la Unión Europea

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

Fuente: Bersenev, 2016 [PowerPoint slides] Recuperado y adaptado de: <https://es.slideshare.net/nanog/cell-therapy-definitions-and-classifications>.

pueden ser de 4 tipos: Terapia génica, Terapia celular, Ingeniería de tejidos y Medicamento combinado de terapia avanzada. Es necesaria la autorización previa de la EMA para la comercialización de cualquiera de estas terapias.

Define terapia génica como un medicamento biológico con las características siguientes: “a) incluye un principio activo que contiene un ácido nucleico recombinante, o está constituido por él, utilizado en seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar una secuencia génica; b) su efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico depende directamente de la secuencia del ácido nucleico recombinante que contenga, o del producto de la expresión genética de dicha secuencia. Los medicamentos de terapia génica no incluyen las vacunas contra enfermedades infecciosas”.⁴

Define terapia celular somática como un medicamento biológico con las características siguientes: “a) contiene células o tejidos, o está constituido por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial de modo que se hayan alterado sus características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para el uso clínico previsto, o por células o tejidos que no se pretende destinar a la misma función esencial en el receptor y en el donante; b) se presenta con propiedades para ser usado por seres humanos, o administrado a los mismos, con objeto de tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de sus células o tejidos. A efectos de la letra a), no se considerarán manipulaciones sustanciales las enumeradas en concreto en el anexo I del

4 Directiva 2001/83/CE; anexo I, parte IV, modificada.

Reglamento (CE) nº 1394/2007.”⁵

Denomina la ingeniería de tejidos como “producto de ingeniería tisular”, entendiendo que es aquel que: a) contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y b) del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a las personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.

Un producto de ingeniería tisular podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrá también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

Quedarán excluidos de la presente definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Respecto del primer requisito, las células o tejidos se considerarán «manipulados por ingeniería» si cumplen al menos una de las condiciones siguientes: a) las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas. Las manipulaciones enumeradas en particular en el anexo I no se consideran sustanciales. b) las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante”⁶.

Por último, denomina “medicamento combinado de terapia avanzada” a aquél que cumple con las siguientes condiciones: “a) tiene que incorporar, como parte integrante del mismo, uno o más productos sanitarios en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra a), de la Directiva 93/42/CEE, o uno o más productos sanitarios implantables activos en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra c), de la Directiva 90/385/CEE. b) su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables, o su parte celular o tisular que contenga células o tejidos no viables tiene que poder ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos sanitarios mencionados”⁷

5 Directiva 2001/83/CE; anexo I, parte IV, modificada.

6 Artículo 2, Reglamento (CE) No. 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007

7 Artículo 2, Reglamento (CE) No. 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007.

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

Las normas generales establecidas para los medicamentos de terapias avanzadas no son aplicables para su producción a escala no industrial, lo que se ha denominado excepción de uso hospitalario, y se aplica a aquellos medicamentos “preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo Estado miembro, en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente”⁸. En el caso de los productos fabricados dentro del uso hospitalario, estos deberán contar con la autorización por parte de las autoridades competentes del Estado local, los cuales deberán, además, resguardar que la trazabilidad nacional y los requisitos de farmacovigilancia cumplan con el estándar comunitario establecido para los medicamentos de terapia avanzada. La interpretación de esta excepción, sobre todo en cuanto a su amplitud, ha sido motivo de controversia. Los mismos países miembros de la Unión Europea la interpretan con distinto alcance, lo que favorece que algunos hospitales

8 Artículo 28, Reglamento (CE) No. 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007.

apliquen terapias no probadas, atrayendo pacientes y generando turismo médico al interior de la región (Blasimme & Rial-Sebbag, 2013, 16).

Comparación entre los sistemas regulatorios de Estados Unidos y la Unión Europea: semejanzas y diferencias

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, ambos ordenamientos 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 cierta 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 evidencia clínica para sustentar su aprobación.

Más allá de las diferencias específicas que presentan en su estrategia regulatoria, la EMA y la FDA coinciden en diversos aspectos. Ambas agencias adoptan una aproximación basada en riesgo para evaluar los riesgos específicos respecto de cada producto; cuentan con vías específicas para que 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, 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 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, GCP, y apropiada información de respaldo.

No obstante, lo anterior, la institucionalidad de la Unión Europea y de 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. A ello 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.

Brasil

En 2005, Brasil aprobó la Ley de Bioseguridad (Ley 11.105), norma que permite la investigación en *stem cells* humanas embrionarias (hESCs), embriones supernumerarios o inviábiles que hayan sido congelados por a lo menos 3 años. Ese mismo año, la Iglesia Católica solicitó la impugnación de la norma, indicando que la investigación en *stem cells* embrionarias vulnera el derecho a la vida. En 2008, la Corte Suprema rechazó la petición, sentenciando que la investigación en células madres es permitida por el ordenamiento jurídico.

Brasil cuenta con la Red Nacional de Terapia Celular, fundada en 2008 con el apoyo del Ministerio de Salud y del Ministerio de Ciencia y Tecnología, con el objeto de promover la investigación científica nacional. La Red dispone de gran infraestructura, contando actualmente con 8 Centros de Tecnología Celular y 52 laboratorios. Un hito en la industria tecnológica local y latinoamericana fue la creación del Banco Brasileño de Células IPs.

En cuanto a su normativa, destaca la Resolución RDC N° 9 de 2011, que establece Disposiciones sobre el funcionamiento de los Centros de Tecnología Celular, estableciendo reglas de recolección, procesamiento, acondicionamiento, almacenamiento, pruebas de control de calidad para el uso de células humanas y sus derivados disponibles para investigación clínica y terapia con células madre, las cuales quedan bajo la supervisión de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA).

El modelo regulatorio de Brasil es un referente importante para Chile y otros países de la región que aún no cuentan con regulación, por cuanto supone un avance importante en

su marco normativo con la dictación de un cuerpo de reglamentos como el de “Buenas prácticas en células” (2017), “para la aprobación de Ensayos clínicos” (2017), de “Registro Sanitario” (2017). De acuerdo a los planes de ANVISA, se añadirán en el 2018, los reglamentos de “certificación en Buenas Prácticas y de “Biofarmacovigilancia”.

En materia de productos biológicos con fines terapéuticos, ANVISA regula tejidos, células, sangre y órganos. La regulación de Brasil hace hincapié en la protección de la salud del donante, del paciente y de los trabajadores que intervienen en el proceso y, asimismo, está orientada hacia un producto seguro, eficaz, de calidad, con acceso y disponible. Brasil establece una importante distinción entre terapia convencional (TC) y terapia avanzada (TA). Aunque ambas parten de productos terapéuticos de origen humano y recorren el mismo circuito donación-producción y terapia, la TC es catalogada como tal porque comporta una manipulación mínima que no altera sustancialmente las características biológicas de las células y mantiene su misma función; mientras que la TA, entre las que se encuentran productos de terapia celular avanzada, de terapia celular génica e ingeniería de tejidos, implica una manipulación sustancial extensa de las células con una función modificada de las mismas. Ambas terapias gozan de regulaciones específicas.

El siguiente gráfico ilustra la distinción entre terapia convencional y terapia avanzada adoptada en Brasil.

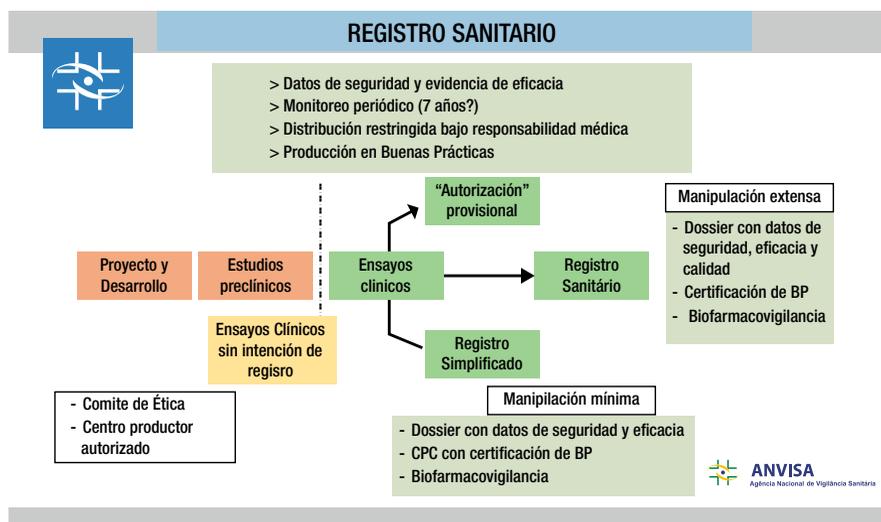
Productos Terapéuticos de Origen Humano

Terapia convencional	Terapia Avanzada
Transfusión de sangre	Terapia celular avanzada
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Ingeniería de tejidos
Trasplantes de tejidos	Terapia génica
Células y tejidos germinales en reproducción humana	Productos combinados para la salud

Fuente: Anvisa

Entre las especificidades con las que cuenta el modelo regulatorio brasileño, se encuentra el hecho de tener una Cámara Técnica de Terapias Avanzadas (CAT) que se encarga del dictamen consultivo en el proceso de ensayos clínicos y en brindar asesoría a ANVISA en el proceso regulatorio. De esta CAT, ANVISA es la instancia colegiada permanente. Un segundo aspecto particular del modelo regulatorio en Brasil es el énfasis puesto, durante

toda la fase de desarrollo del producto terapéutico, en las buenas prácticas de laboratorio, clínicas y de fabricación con su respectivo control, monitoreo y fiscalización. Un tercer elemento a destacar lo constituye el hecho de que se autorizan los ensayos clínicos sin intención de registro, en cuyo caso se sigue la ruta del registro simplificado, para productos de manipulación, con respaldo de los comités de ética y del centro productor autorizado. Por otra parte, la otra ruta es la de los ensayos clínicos con “autorización provisional” y que conducen al registro sanitario. Lo anterior puede verse en el siguiente gráfico.



Fuente: Anvisa

México

La situación de México respecto a la terapia celular es marcada por la falta de regulación y de fiscalización de los tratamientos suministrados. Pese a la existencia de compañías privadas que ofrecen en México tratamientos basados en *stem cells*, la mayoría de los tratamientos no cuentan con una evaluación por la autoridad administrativa correspondiente, que en este caso corresponde a la Comisión Federal para la Protección de los Riesgos Sanitarios. Además, faltan políticas y lineamientos que regulen específicamente las actividades con *stem cells*. Pese a existir algunas normas en la Ley General de Salud (1982) que se refieren indirectamente al tema a propósito de la donación y trasplantes de órganos, tejidos y células de seres humanos (Artículos 313 y siguientes), la Regulación referida a la investigación Biomédica (1987), que establece los requisitos para la realización de ensayos clínicos en seres humanos, incluyendo el uso de órganos humanos, tejidos y sus derivados de seres vivos o fallecidos, o la Regulación Sanitaria de Órganos Humanos, tejidos y cadáveres (1985), que establece reglas generales en

cuanto a la remoción, utilización, empleo y trasplante de órganos y tejidos, sus componentes y derivados de seres vivos o fallecidos, la terapia celular carece en este contexto de una regulación específica, lo que puede ser explicado históricamente debido a una paralización causada por intuiciones conflictivas en torno al estatuto moral del embrión (Medina, 2012, 66).

A lo ya señalado hay que añadir una ventaja adicional relativa a la autoridad regulatoria, que países en vías de desarrollo como el comentado, no siempre cuentan con las capacidades técnicas, el presupuesto ni el capital humano para velar por el cumplimiento riguroso de las normativas vigentes. Ello favorece, por tanto, un ambiente en el que se ofrecen tratamientos clínicos no probados, con cierta libertad de la administración. Gracias a sus políticas regulatorias “liberales”, México se ha convertido en un nicho de turismo médico, al igual que países como China, Costa Rica, India y Tailandia. En su caso, recibe clientes provenientes de países vecinos, principalmente de Estados Unidos y en Canadá, explotando sus ventajas competitivas consistentes tanto en el ofrecimiento de tratamientos no permitidos en los países de origen, así como también un menor precio del servicio, sin que se garantice un estándar mínimo en la prestación de servicios médicos.

La situación de México permite ilustrar las dificultades para establecer un control efectivo sobre la industria en torno a las *stem cells*. En parte, este déficit es debido a la falta de normas específicas que regulen la materia, pero también a la institucionalidad regulatoria. Estas brechas conducen no sólo a poner en peligro la seguridad de los pacientes, sino también pueden llegar a desincentivar el progreso de la investigación con células madre (¿Para qué investigar, si ahora mismo puedo llevar las terapias a la clínica?).

IV. ESTADO DE LA CUESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE MEDICINA REGENERATIVA EN CHILE

Los países en vías de desarrollo como Chile sólo cuentan con una única opción responsable en este contexto del avance biomédico. A nuestro juicio, esta opción consiste en asumir los desafíos presentes en el panorama internacional, y establecer un marco regulatorio tanto de la investigación como de la aplicación terapéutica en medicina regenerativa, teniendo en consideración las experiencias internacionales, el contexto local, la situación real y el punto de vista de los actores involucrados: reguladores, investigadores, academia, industria y pacientes. Países como el nuestro que no son líderes en investigación científica debieran tomar nota de las experiencias relativas a la medicina regenerativa, tanto en las fases de investigación como en la fase de aplicación clínica, a fin de evitar los errores cometidos y configurar un marco regulatorio coherente con una política nacional de ciencia y tecnología.

El contexto local se encuentra fundamentalmente determinado por un número limitado de participantes lo cual no es de extrañar teniendo en cuenta las características geográficas y económicas nacionales (un país pequeño, de escasa población y de ingresos medios). Por otra parte, con una agenda política carente de planificación a largo plazo y sustancialmente determinada por la contingencia, tampoco sorprende que la medicina regenerativa no haya llamado la atención del legislador. Así las cosas, el ámbito regulatorio local es caracterizado por la ausencia de una normativa específica que trate la medicina regenerativa en sus fases de investigación y clínica.

Si bien este vacío regulatorio, el cual ha sido provisionalmente cubierto por el Código Sanitario y ciertas leyes especiales, no ha implicado un freno o retroceso de la investigación en medicina regenerativa en Chile, sin duda en el corto tiempo puede llegar a ser un obstáculo para que siga progresando. Al menos dos razones pueden explicar un escenario de este tipo. Primero, el aumento de los servicios de terapia celular por clínicas privadas cuyos servicios no cuentan con ninguna garantía de calidad, seguridad y eficacia. Segundo, la legislación especial de ensayos clínicos vigente en nuestro país, aplicable por extensión a la investigación en terapia celular, dificulta más que incentiva el desarrollo de esta área de la innovación médica. Estas dos razones obligan a buscar una respuesta del regulador que sea capaz de dar la seguridad jurídica necesaria para los pacientes, los investigadores y, en general, para el ecosistema nacional de investigación y aplicación clínica de terapias avanzadas.

Es evidente que el marco regulatorio actual no logra cumplir con ninguno de los dos fines generales que debiera cubrir una legislación en esta materia: primero, no establece estándares definidos de funcionamiento y buenas prácticas, imposibilitando la certificación institucional de su cumplimiento; segundo, deja en una situación de desprotección al usuario final de las terapias que se proveen en las instituciones clínicas; tercero, no logra potenciar las capacidades técnicas y científicas nacionales a fin de dotar al país de una industria biotecnológica y clínica de vanguardia.

Como consecuencia práctica de la falta de regulación resulta posible ofrecer tratamientos carentes de validez científica que no garantizan ni la efectividad ni la seguridad mínima terapéutica, situación absolutamente preocupante si se tiene en cuenta que estos servicios “terapéuticos” (de eficacia no probada) de alto costo suelen ser ofrecidos a quienes padecen una enfermedad que no cuenta con tratamiento médico disponible, aprovechándose de la especial vulnerabilidad a que se hayan expuestos, sin siquiera otorgar información suficiente al paciente respecto al estado del arte de la terapia en cuanto a su eficacia y consecuencias probables o predecibles.

La potencial desprotección del usuario final no es el único desacierto que puede generar una regulación desajustada. Ésta también afecta a los investigadores, a las instituciones y los laboratorios dedicados a la investigación en ciencias médicas aplicadas. En efecto, los investigadores (junto a los laboratorios) tienen el legítimo interés de contar con un marco normativo que permita la limitación de los riesgos a un nivel razonable, conforme a los estándares internacionales que puedan gestionar mediante la contratación de seguros en favor de los sujetos de investigación. Al respecto, especialmente preocupante es la situación jurídica de la investigación local tras la dictación de la ley 20.850 (que crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo y rinde homenaje póstumo a don Luis Ricarte Soto Gallegos), por cuanto la creación de un régimen de protección para el sujeto de investigación ha impuesto el costo de exponer los proyectos de investigación al riesgo de soportar toda clase de cargas derivadas de las eventuales afectaciones que el sujeto sufra “con ocasión” de la investigación, en virtud de un régimen de responsabilidad objetiva aplicable a cualquier tipo de ensayo clínico. A ello hay que añadir que los daños pueden ser reclamados dentro de 10 años contados desde su manifestación (Art. 111E, Código Sanitario, modificado por la ley 20.850), siendo claro que ello podría ocurrir muy tardíamente, por lo cual, la incertidumbre abierta por la posibilidad de ser demandados por ensayos clínicos producidos en tiempo muy anterior, niega la seguridad jurídica con la cual los centros de investigación debieran contar.

Estas reglas de responsabilidad y la situación de incertidumbre jurídica generadas se traducen en dificultades a la hora de buscar entidades financieras dispuestas a asegurar los riesgos de daños resultantes de ensayos clínicos.

Los vacíos legales en materias técnicas indirectamente fomentan, e incluso obligan, a la autorregulación. Según la información extraída de una encuesta realizada a operadores locales de la industria de medicina regenerativa cuyo foco es la investigación (69,2%), la clínica (19,2%), la salud pública (3,8%) u otro enfoque como la coordinación o el laboratorio de procesamiento de tejidos (7,6%), el 65,4% trabaja en un Centro de Investigación, el 11,5% en una clínica de medicina regenerativa, otro 11,5% en una clínica u hospital, el 3,8% en un banco de células madre y el porcentaje restante en otro lugar .

Consultadas las instituciones respecto a las normas jurídicas y técnicas que siguen respecto al desarrollo y aplicación de la medicina regenerativa, se aprecia poca coordinación y gran divergencia entre la operación de los actores. Un grupo importante (42,3%) declara regirse exclusivamente por las normas jurídicas nacionales mientras que otro grupo declara seguir las normas técnicas de la propia institución (19,2%), Un porcentaje menor (3,8%) indica regirse por el estándar normativo de EE.UU, y con el mismo porcentaje (3,8%) otro grupo señaló regularse bajo el estándar de la UE. Un grupo considerable (30,7%) declaró regirse por otras normativas tales como las normas la Declaración de Helsinki, las ISO 14644, ISSCR ISCT, Estándares GMP no certificados en Chile. Otro de los consultados declaró seguir al mismo tiempo las normas técnicas de la institución, además del estándar jurídico de EEUU y el de la UE.

Ante esta situación de fragmentación normativa, no es de extrañar que los operadores consideren que la regulación jurídica vigente en Chile es insuficiente para ofrecer garantías de seguridad a los usuarios e instituciones involucradas en la práctica de la Medicina Regenerativa. Un 57,7% de los encuestados estima que la regulación vigente en Chile de la medicina regenerativa no es adecuada.

Desde una perspectiva económica, la falta de regulación produce un beneficio no justificado al “free rider”, es decir, aquel que no ha incurrido en los costos de un bien pero que, sin embargo, obtiene utilidad del mismo. Esto es técnicamente lo que ocurre con el bien público compartido del prestigio de las instituciones de salud, toda vez que sólo algunas instituciones realizan prácticas clínicas y de investigación de calidad, sujetas a estándares y normas internacionales –sustentando de este modo el prestigio adquirido– y otras, realizan

las prácticas (sobre todo clínicas privadas de terapia celular) sin obedecer a mayores normas y generalmente motivadas por un afán de lucro, se valen de la reputación adquirida por las instituciones académicas y clínicas nacionales serias.

En el contexto nacional, la investigación y traslación clínica realizada con estándares de calidad internacional es realizada por la Academia. Según los registros de ClinicalTrials.gov, realizando una búsqueda en Chile con el término “stem cell” aparecen 3 estudios patrocinados por instituciones académicas nacionales. De estos, solo hay un estudio terminado, “Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy (RIMECARD)”, patrocinado por la Universidad de Los Andes (Bartolucci et al., 2017). Los otros dos se encuentran activos. Uno de ellos en fase de reclutamiento, Encapsulated Mesenchymal Stem Cells for Dental Pulp Regeneration. (RanoKure), patrocinado también por la Universidad de Los Andes. Y el otro, aún sin empezar el reclutamiento, patrocinado por la Universidad del Desarrollo, MSC Administration for the Management of Type 1 Diabetic Patients (DMT1-MSD).

Una forma de combatir, desde un punto de vista legal, las prestaciones de terapias no probadas es utilizar la fuerza de la legislación que protege al consumidor ante las ventas de servicios bajo publicidad engañosa. Si bien la doctrina tradicional considera que los principios del derecho del consumidor deben ser solo aplicables al entorno que la Ley del Consumidor (Ley N° 19.496) considera, en otras palabras, que no hay derecho del consumidor fuera de esta ley, somos parte de la opinión, siguiendo a Ramsay, de que el derecho del consumo corresponde a todas las leyes y normas que afectan el consumo y la estructuración de los mercados de consumo (Ramsay, 2006). En este sentido, la Ley N° 20.724 que modifica el Código Sanitario en materia de regulación de farmacias y medicamentos, conocida como Ley de Fármacos, que entró en vigencia en febrero de 2014, puede ser interpretada entonces de manera que se extienda a las prestaciones de servicio de terapias basadas en células.

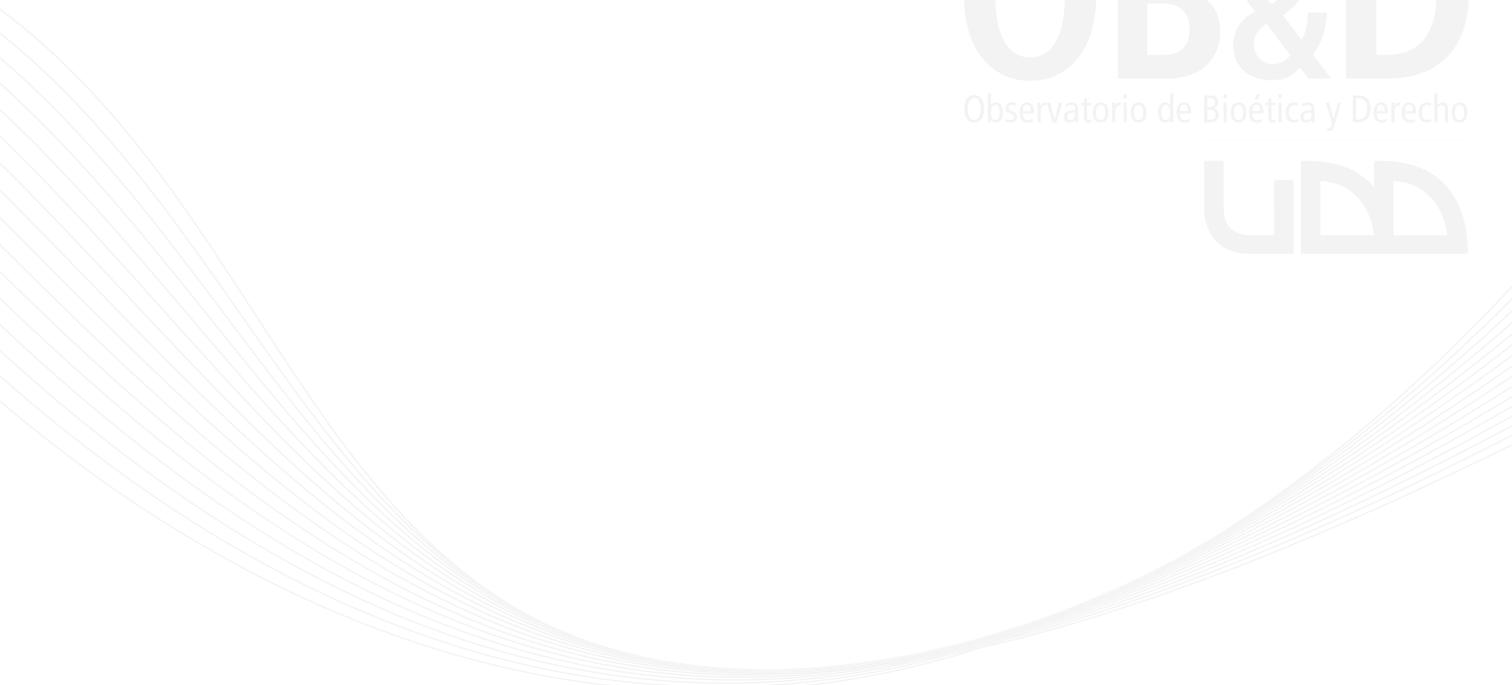
Así como el legislador entiende que los medicamentos no son únicamente bienes comerciales, ni son solo dispensados por agentes de venta, sino que son bienes de interés general que son dispensados por químicos farmacéuticos y otros especialistas, del mismo modo las terapias no debieran ser vistas únicamente desde una perspectiva de un servicio comercial. El actual artículo 94 del Código Sanitario establece que el Ministerio de Salud debe velar por el acceso de la población a medicamentos o productos farmacéuticos de calidad, seguridad y eficacia. Ahora en cuanto a la publicidad de los medicamentos, el

Código autoriza en el artículo 100 esta práctica pero bajo ciertas limitaciones, entre las cuales se encuentran las establecidas en el artículo 53 y 54 (complementados por los artículos 199 a 207 del Decreto Supremo N° 3/2010 Minsal).

El artículo 53 prohíbe “cualquier forma de publicación o propaganda referente a higiene, medicina preventiva o curativa y ramas semejantes que, a juicio del Servicio Nacional de Salud, tienda a engañar al público o a perjudicar la salud colectiva o individual”. El artículo 54 señala que “se considerará que desde el punto de vista sanitario se engaña al público y se perjudican los intereses de la población, cuando por medio de publicaciones, proyecciones y transmisiones o cualquier otro sistema de propaganda, audio-visual, se ofrezcan o anuncien los servicios de persona o personas que no están facultadas legalmente para ejercer la medicina y demás ramas relacionadas con la prevención o curación de las enfermedades. Asimismo, no podrán anunciarse como productos medicinales, nutritivos o de utilidad médica sino aquellos que hayan sido autorizados o reconocidos como tales por el Servicio Nacional de Salud”.

Como analizaremos en el capítulo siguiente, las terapias basadas en células deben entenderse como productos farmacológicos, vinculados a especialidades farmacológicas, en concreto a los productos biológicos. Por lo tanto, son aplicables las normas prohibitivas de los artículos 53 y 54 para todas aquellas terapias no probadas que son ofertadas y prestadas por clínicas privadas u otras instituciones.

El Instituto de Salud Pública es el organismo encargado de fiscalizar y sancionar en lo relativo a información y publicidad (artículos 203 y 206 Decreto N° 3/2010). En el caso de los laboratorios, el propietario será responsable junto con el Director Técnico de la publicidad e información que se haga de los productos farmacéuticos (artículo 159 Decreto N° 3/2010).



OB&D
Observatorio de Bioética y Derecho



V. MARCO REGULATORIO APLICABLE A LA MEDICINA REGENERATIVA EN CHILE

En Chile aún no se ha dictado una regulación específica para la investigación y traslación clínica de las células madre y otras terapias como la génica y la ingeniería de tejidos. Tan sólo existe una legislación general que es aplicable a esta materia, pero que claramente es insuficiente para dar seguridad jurídica a quienes participan en la investigación y aplicación terapéutica de las células madre y para, al mismo tiempo, incentivar el desarrollo de esta área de la innovación en medicina.

La legislación general aplicable a la investigación y aplicación terapéutica de las células madre en Chile está integrada por un conjunto de normas legales, reglamentarias y técnicas que pueden aplicarse por extensión a esta materia, teniendo en cuenta que no han sido dictadas con el propósito específico de regular la medicina regenerativa. Este marco regulatorio inespecífico está conformado por: i) la ley N° 20.120 que regula investigación biomédica en seres humanos y su reglamento; ii) Código Sanitario, tanto en el Libro IV (De los productos farmacéuticos, alimenticios, cosméticos y artículos de uso médico), modificado por la ley 20.850 que establece un nuevo régimen de ensayos clínicos, como en el Libro IX (Del aprovechamiento de tejidos o partes del cuerpo de un donante vivo y de la utilización de cadáveres, o partes de ellos, con fines científicos o terapéuticos); iii) Decreto Supremo N° 3/2010 que aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano.

Con la promulgación de la ley N° 20.120 “sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana”, en el año 2006, se instauró por primera vez en nuestro país un marco legal para la investigación biomédica y sus aplicaciones clínicas.

En el año 2011, se publicó el Reglamento de esta ley (Decreto Supremo N° 114, de 2010, de Salud), modificado en el 2013 , con el objeto de establecer las normas que permitiesen complementar y desarrollar las disposiciones vigentes en esta ley y las pertinentes de la ley N° 20.584 que “regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud” , la cual vino a fijar un nuevo estatuto jurídico para los pacientes en su relación con las instituciones de salud, por ejemplo, en materia de resguardo de la privacidad y confidencialidad, otorgamiento de consentimiento

informado para la realización de procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos, entre otras, impactando en los procedimientos y resguardos que deben de adoptarse en materia de investigación científica biomédica, lo que provocó el alzamiento de diversas voces críticas .

La ley N° 20.120 está fundada en el principio, comúnmente aceptado por la legislación comparada, de primacía de la protección del interés, el bienestar y la salud de los seres humanos por sobre el interés de la ciencia y la sociedad. Así lo consagra su artículo 2° al disponer que la libertad de investigación científica biomédica en seres humanos tiene como límite “el respeto a los derechos y libertades fundamentales de las personas, reconocidos tanto por la Constitución Política de la República como por los tratados internacionales ratificados por Chile y que se encuentren vigentes”.

La ley no fue estrictamente unívoca para referirse a su ámbito de aplicación objetivo, porque utiliza a veces la expresión “investigación científica en seres humanos” y en otras, “investigación científica biomédica”. En todo caso, del artículo 10 de la ley se desprende que investigación científica en seres humanos es aquella que implica algún tipo de intervención física o psíquica.

El Reglamento salva la equivocidad e imprecisión de la ley, definiendo en su artículo 8° la investigación científica biomédica en los siguientes términos: “Investigación científica biomédica en seres humanos: [es] toda investigación que implique una intervención física o psíquica o interacción con seres humanos, con el objetivo de mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento, manejo y rehabilitación de la salud de las personas o de incrementar el conocimiento biológico del ser humano. La investigación científica biomédica en seres humanos incluye el uso de material humano o de información disponible identificable”.

El ámbito de aplicación subjetivo, según las obligaciones , responsabilidades y sanciones que la ley y el reglamento establecen, comprende a los patrocinadores o promotores, las organizaciones de investigación por contrato (o CROs) , el investigador responsable y los directores de establecimientos. Asimismo, la ley consagra el carácter legal de los Comités Ético Científicos (CECs) , instancias que cumplen la función principal de revisar los protocolos de investigación y cuyo informe favorable es preceptivo para que el Director de un centro o establecimiento pueda autorizar la realización del mismo. A su vez, el reglamento desarrolla las normas relativas a la estructura, organización, funciones y obligaciones de los comités, y la obligatoriedad de que éstos estén acreditados por la autoridad sanitaria para desempeñarse como tales.

El Reglamento de la ley N° 20.120 creó, además, la Comisión Ministerial de Ética de la Investigación en Salud (CMEIS) con la misión de asesorar al Ministro de Salud en la resolución de las materias que se le planteen en el campo de la bioética y en el funcionamiento de los Comités Ético Científicos. Una vez constituida la CMEIS, en octubre de 2012, ésta se abocó a la elaboración de los estándares de acreditación de los comités y de las pautas de auto-evaluación para el proceso de acreditación de éstos por la autoridad sanitaria. Las primeras fueron emitidas a través de la Norma Técnica N° 151, mediante Resolución Exenta N° 403 del 11 de julio de 2013, y las segundas mediante la Circular N° A15/40 de 10 de septiembre de 2013. A partir de octubre de 2013 comenzó el proceso de acreditación de los comités por la autoridad sanitaria.

Por otra parte, la ley N° 20.120 establece prohibiciones y sanciones en materia de intervención al genoma humano, discriminación genética, confidencialidad de los datos genéticos y clonación humana. La ley protege los datos genéticos con unas pocas reglas relativas a la confidencialidad, el secreto profesional y a la encriptación para su tratamiento y difusión, remitiéndose en lo restante, respecto de la recopilación, almacenamiento, tratamiento y difusión de estos datos, a las disposiciones de la ley N° 19.628 sobre protección de datos personales. Sin duda, resulta necesario que estas materias sean reguladas en el futuro por un reglamento específico debido a la insuficiencia de esta ley para proteger los datos genéticos humanos, y a la inexistencia de una agencia pública encargada de velar activa y reactivamente por el cumplimiento de la ley, más allá de la radicación de las eventuales reclamaciones de los ciudadanos en los Juzgados de Policía Local.

Asimismo, resulta necesario regular con más detalle el funcionamiento de los biobancos con fines de diagnóstico e investigación y de los centros que mantienen colecciones de muestras biológicas para usos personales o privados con fines de tratamiento, debido a que el reglamento de la ley N° 20.120, en su artículo 6°, solamente establece el deber genérico de quienes conserven muestras o elementos biológicos con fines de investigación, diagnóstico o tratamiento y adopten las medidas necesarias para su seguridad y confidencialidad, y que éstas sean suficientes para resguardar su correcto uso, debiendo además destinarlas exclusivamente a los fines para los cuales fueron obtenidos.⁹

Con la ley N° 20.850, publicada en 2015, que crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo, se estableció un nuevo régimen legal de los

9 V. Lecaros JA, Del Canto R (2016). Informe Propuesta Regulatoria sobre obtención, uso y almacenamiento de muestras biológicas con fines diagnósticos y de investigación, y creación de biobancos. Ediciones UDD. Registro de Propiedad Intelectual N° A-269256.

ensayos clínicos en nuestro país. Dicha ley vino a modificar el Código Sanitario, introduciendo dos nuevos títulos al Libro IV (De los productos farmacéuticos, alimenticios, cosméticos y artículos de uso médico), el Título V (De los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y elementos de uso médico) y VI (De la responsabilidad por productos sanitarios defectuosos).

Si bien el objetivo de la ley es garantizar el acceso y cobertura de salud en el sistema sanitario nacional a las enfermedades cuyo tratamiento implica un alto costo financiero para las personas, en la exposición de motivos del proyecto, se expresó que una de las formas de introducir nuevas tecnologías de salud (medicamentos, dispositivos médicos y alimentos específicos) para tratamientos de enfermedades catastróficas es a través de los ensayos clínicos, con lo cual justificó un nuevo régimen legal de éstos. Para el legislador, si el Estado financia la cobertura de nuevas tecnologías para las enfermedades de alto costo, se justifica garantizar la seguridad de éstas mediante el fortalecimiento de las competencias de la agencia reguladora (Instituto de Salud Pública), el derecho al tratamiento gratuito una vez finalizado el ensayo, la responsabilidad por daños causados en el curso de éste y la obligación de contratar pólizas de seguro para cubrir los daños.

En consecuencia, el enfoque de la ley, al momento de regular los ensayos clínicos, guarda relación con la “seguridad para los pacientes” de nuevos medicamentos y dispositivos médicos que pueden llegar a ser financiados por el Estado respecto de personas que padecen enfermedades con tratamientos de alto costo. Este enfoque explica dos cuestiones, una de forma y otras más de fondo.

La cuestión de forma tiene que ver con la decisión del legislador de incorporar las nuevas normas de ensayos clínicos al Código Sanitario¹⁰ –cuerpo legal que “rige todas las cuestiones relacionadas con el fomento, protección y recuperación de la salud de los habitantes de la República, salvo aquellas sometidas a otras leyes” (artículo 1º)– y no en la ley que era pertinente por el ámbito de aplicación: la ley N° 20.120 sobre investigación biomédica en seres humanos, que “tiene por finalidad proteger la vida de los seres humanos..., en relación con la investigación científica biomédica y sus aplicaciones clínicas” (art. 1º).

Una de las razones que explica el haber introducido las nuevas normas de ensayos clínicos en el Código Sanitario, y no en la ley de investigación biomédica, fue el otorgar competencias a nivel legal al ISP en su calidad de agencia reguladora de medicamentos con el objetivo de cumplir una de las exigencias de la OPS para calificar a una agencia reguladora con el nivel

10 “Título V De los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y elementos de uso médico” (artículos 111 A a 111 G).

4. Por esta razón, el legislador reguló exhaustivamente las normas procedimentales relativas a las competencias del ISP en materia de ensayos clínicos. Las restantes disposiciones que comprende el nuevo título V del Código Sanitario son normas sustantivas sobre ensayos clínicos que debieron ser incorporadas a la ley de investigación biomédica. Este problema de diseño no es menor si se tienen en cuenta que las nuevas normas de ensayos clínicos, respecto de las infracciones a sus disposiciones, según lo establecido por el artículo 111 G, serán sancionadas conforme a lo dispuesto en el libro X del Código Sanitario y a las disposiciones finales de la ley N° 20.120, puesto que, dichas disposiciones sancionatorias, no contemplan las nuevas obligaciones y responsabilidades establecidas por la ley N° 20.850 en lo relativo a ensayos clínicos y, en consecuencia, quedarán sin una sanción legal específica (*nulla poena sine lege*), por ejemplo, la obligación del titular de la autorización especial de uso provisional de un producto sanitario de otorgar continuidad de tratamiento una vez finalizado el ensayo.

Esta decisión en el diseño legal genera, por otra parte, una concurrencia de normas que habrá de considerarse cuando se elabore el Reglamento de Ensayos Clínicos, cuya dictación está pendiente, porque la ley N° 20.850 modifica el régimen legal de la investigación biomédica que regula la ley N° 20.120 y que comprende a los ensayos clínicos. Por lo tanto, tendrá que modificarse el reglamento de esta última ley (Decreto N° 114 de 2011 del Ministerio de Salud) en lo que dice relación con: i) acreditación de centros de investigación y registro de ensayos clínicos por el ISP; ii) quiénes tienen la obligación de notificar los eventos adversos y ante quién; iii) la obligación del titular de la autorización para uso provisional de productos farmacéuticos o dispositivos médicos de otorgar continuidad de tratamiento gratuito finalizado el ensayo; iv) el régimen especial de prescripción de la acción de responsabilidad; v) la obligación de contratar póliza de seguro por responsabilidad civil en ensayos clínicos. Además, el futuro Reglamento de Ensayos Clínicos debiese armonizarse con las normas ya dictadas por el Instituto de Salud Pública en materia de ensayos clínicos, siempre y cuando éstas sean compatibles con la ley N° 20.850.

La cuestión de fondo apunta a cómo clarificar y desarrollar en el reglamento de ensayos clínicos, en la medida que sea jurídicamente posible sin violar el principio de jerarquía legal, las disposiciones del legislador sobre esta materia. El nuevo régimen legal de los ensayos clínicos estuvo diseñado siguiendo el principio de la seguridad del paciente en los ensayos terapéuticos de nuevos tratamientos (la gran mayoría son fruto de la innovación de la industria farmacéutica internacional y de organizaciones académicas extranjeras), lo que

es coherente con los principios inspiradores de la idea matriz del proyecto de ley.¹¹ Pero habrá de tenerse en cuenta que, este principio, el reglamento debe garantizarlo para todos los ensayos clínicos, ya que el nuevo régimen legal es aplicable en todas las fases de los ensayos clínicos e independiente de que tenga tanto el patrocinio internacional o nacional como el financiamiento público o privado.

La innovación en biomedicina en todos los países emerge de la intersección de las prácticas y políticas de tres actores: la industria, la academia y el estado¹². En consecuencia, el marco regulatorio de la investigación debiese tomar un enfoque que integre armónicamente los siguientes objetivos: i) resguardar la salud de la población; ii) incentivar la investigación; y iii) generar mejores condiciones de seguridad para los pacientes. Todo lo cual conforma un mecanismo de innovación para la salud pública de un país. La Estrategia de la OMS sobre investigación en pro de la salud, adoptada el 2010 en la 63ª Asamblea Mundial de la Salud, establece tres criterios (calidad, impacto e inclusividad) que reafirman lo recientemente dicho¹³.

Se debe tener presente que la actividad de investigación de por sí es difícil, puesto que requiere rigurosidad, calidad, cumplimiento de estándares éticos y jurídicos que protejan a los sujetos de investigación, un intenso trabajo y búsqueda de financiamiento. Por lo tanto, el reglamento debe ponderar los intereses en juego –la seguridad del paciente y la necesidad de desarrollar investigación de calidad que mejore la salud de la población– de tal manera que los aspectos regulatorios no sean inhibitorios para realizar la investigación clínica.

- 11 La exposición de motivos del proyecto de la ley deja en evidencia este enfoque al señalar que: "Considerando que este Sistema [de protección financiera] contempla el financiamiento estatal de medicamentos de alto costo, los que generalmente se encontrarán constituidos por las llamadas drogas huérfanas y productos farmacéuticos con escaso tiempo de uso en el mercado mundial, se debe contemplar el robustecimiento de la regulación sanitaria de este tipo de productos y de la responsabilidad por efectos secundarios desconocidos y reacciones adversas que ellos produzcan. En este sentido, el proyecto de ley, previendo el escenario que la inversión millonaria del Estado generará en el mercado fundamentalmente farmacéutico y teniendo en cuenta la regulación internacional y recomendaciones específicas para Chile de la Organización Panamericana de la Salud..." Por otra parte, esto puede explicar por qué en la ley 20.850 el régimen de responsabilidad por daños causados en los ensayos clínicos sea, curiosamente, más estricto que el régimen de responsabilidad por productos sanitarios defectuosos, lo cual no tiene precedentes en el derecho comparado.
- 12 Löffler, A. Stern, S. The Future of the Biomedical Industry in an Era of Globalization. White Paper, Kellogg Center for Biotechnology, Kellogg School of Management, January 2008.(http://www.kellogg.northwestern.edu/biotech/faculty/articles/future_biomedical_industry.pdf).
- 13 La Estrategia de la OMS sobre investigación en pro de la salud, adoptada el 2010 en la 63ª Asamblea Mundial de la Salud, se basa en tres criterios: 1. Calidad: asumir el compromiso de asegurar una investigación de gran calidad, con normas éticas, examinada por expertos, eficiente, eficaz, accesible a todos, y cuidadosamente monitoreada y evaluada. 2. Impacto: atribuir prioridad a la investigación y la innovación que tengan el mayor potencial para mejorar la seguridad sanitaria mundial, acelerar el desarrollo relacionado con la salud, corregir las inequidades sanitarias y alcanzar los Objetivos del Milenio. 3. Inclusividad: trabajar en asociación con los Estados Miembros y los interesados directos, adoptar un enfoque multisectorial de las investigaciones en pro de la salud, y fomentar la participación de las comunidades y la sociedad civil en el proceso investigativo. Véase OMS, Función y responsabilidades de la OMS en las investigaciones sanitarias. Proyecto de estrategia de la OMS sobre investigaciones en pro de la salud, A63/22, 25 de marzo de 2010 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_22-sp.pdf?ua=1).

En el caso de nuestro país, la regulación debe considerar que parte importante de nuestra investigación se hace con medicamentos cuyo desarrollo se ha realizado en otros países. Al mismo tiempo, la regulación debe ser un mecanismo que no desincentive la innovación de fármacos y biológicos que son creados desde nuestra academia o desde centros o fundaciones nacionales en biomedicina. Este sector constituye un área del I+D con fuerte crecimiento en los últimos años (20% de la inversión I+D, 30% de la producción científica, 23% de solicitudes de patente)¹⁴. Es por esto que Chile ha sido reconocido dentro de los países emergentes prometedores que buscan desarrollar su sector bio-farmacéutico, junto a Brasil, China, Rusia, Arabia Saudita, Singapur, África del Sur y Corea¹⁵.

Por lo antes dicho, consideramos que el futuro Reglamento de Ensayos Clínicos debiese desarrollar normas que clarifiquen y especifiquen los diferentes tipos de ensayos clínicos (nuevos medicamentos, nuevos usos, no inferioridad) y las fases de cada uno de éstos. En consecuencia, la normativa reglamentaria deberá hacerse cargo de, por ejemplo: i) que no todos los sujetos de investigación se enrolan y terminan al mismo tiempo; ii) que la mayoría de los ensayos se realizan con medicamentos con un registro provisional y que no se obtiene de inmediato los resultados terapéuticos; iii) que la eficacia de un medicamento no se puede establecer sólo sobre la base del resultado de un caso aislado; iv) que, una vez terminado un ensayo clínico, hay una etapa de análisis que muchas veces dura un año o más, plazo en el que el medicamento no está disponible mientras no se verifique su utilidad.

También pueden aplicarse a la medicina regenerativa, las normas establecidas el título IX del Código Sanitario, artículo 145 a 154, cuyas disposiciones regulan de un modo genérico la donación heteróloga de tejidos y células, aunque sin referirse a la investigación con esos materiales biológicos ni establecer las condiciones jurídicas para garantizar la seguridad y eficacia de los tratamientos con productos biológicos. Los tres artículos de este Título que aplicables a la medicina regenerativa –el artículo 147, 148 y 153– resultan de todos modos inadecuados debido a que fueron formulados para otros fines. No obstante, su contenido se podría especificar para abordar las terapias avanzadas en la medida que el legislador otorgó en cada uno de ellos una potestad reglamentaria para complementarlos.

El artículo 147 dispone que “los cadáveres de personas fallecidas en establecimientos hospitalarios públicos o privados, o que se encuentren en establecimientos del Servicio Médico Legal, que no fueron reclamados dentro del plazo que señale el reglamento, podrán ser destinados a estudios

14 Valdés, G., Armas, R., Reyes, H. Principales características de la investigación biomédica actual, en Chile. Revista Médica de Chile 2012; 140: 484-492.

15 “En las fronteras de la ciencia”. Revista Portafolio Salud, junio 2014. Información extraída de un documento preparado por Battelle Technology Partnership Practice y PhRMA, 2012.

e investigación científica, y sus órganos y tejidos destinados a la elaboración de productos terapéuticos y la realización de injertos”. El artículo 148, por su parte, señala que “Podrán también destinarse a injertos con fines terapéuticos los tejidos de cadáveres de personas cuyo cónyuge o, a falta de éste, los parientes en el orden señalado en el artículo 42 del Código Civil o la persona con la que haya mantenido un acuerdo de unión civil vigente al momento de su muerte, otorguen autorización en un acta suscrita ante el director del establecimiento hospitalario donde hubiere ocurrido el fallecimiento”. Por último, el artículo 153 dispone que “las placentas y otros órganos y tejidos que determine el reglamento podrán destinarse a la elaboración de productos terapéuticos y a otros usos que el mismo reglamento indique”.

En estas disposiciones se utiliza el término “producto terapéutico” sin que el legislador lo haya definido en otras normas del Código. Para interpretar entonces qué entiende el legislador por “productos terapéuticos” es necesario remitirse al Decreto Supremo N° 3/2010, el cual fija las normas de control de los productos farmacéuticos y complementa las disposiciones del citado Código. El artículo 7° del Decreto define producto farmacéutico como “cualquier sustancia, natural o sintética, o mezcla de ellas, que se destine al ser humano con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención o diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas, para modificar sistemas fisiológicos o el estado mental en beneficio de la persona a quien le es administrado”. En virtud de esta definición, cabe entender que la categoría de producto terapéutico con células, tejidos y órganos quedaría comprendida dentro de la definición de “producto farmacéutico”.

En la definición de producto farmacéutico, el legislador contempla cuatro variedades de productos: las materias primas activas, los preparados farmacéuticos, las especialidades farmacéuticas y los medicamentos herbarios. Luego en el artículo 10° clasifica las especialidades farmacéuticas, dentro de las cuales están los productos biológicos, dejando una categoría residual para aquellas especialidades no incluidas expresamente en el listado.

El artículo 12 del Decreto define productos biológicos como “aquellas especialidades farmacéuticas cuya obtención y/o producción involucra a organismos vivos, así como sus fluidos o tejidos”. Los clasifica en distintas especialidades (vacunas, sueros, hemoderivados, hormonas, fármacos recombinantes, antibióticos, alérgenos), mencionando específicamente a la terapia génica (artículo 12, letra h). Define “terapia génica” como “producto biológico obtenido mediante el conjunto de procesos destinados a transferir un gen (ADN o ARN) profiláctico, de diagnóstico o terapéutico, *in vivo* o *ex vivo*, a células humanas o animales y su posterior expresión *in vivo*”. En el artículo 42, el Decreto señala el listado de antecedentes que deben ser acompañados en la solicitud de registro de un producto biológico.

De este conjunto de normas, cabe interpretar que las otras terapias avanzadas –la terapia celular y la ingeniería de tejidos– quedarían comprendidas dentro las especialidades farmacéuticas del numeral abierto.

Por último, debe aplicarse a los productos de terapias avanzadas el artículo 134 que establece las exigencias de Buenas Prácticas de Manufactura y Laboratorio para todas plantas físicas

Marco Regulatorio de la Medicina Regenerativa en Chile

Ley N° 20.120 sobre investigación biomédica en seres humanos

Ley N° 20.584 sobre derechos y deberes de los pacientes

Ley 19.628 sobre protección de datos personales

Código Sanitario

Libro IV, Título V. De los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y elementos de uso médico

Libro IX. Del aprovechamiento de tejidos o partes del cuerpo de un donante vivo y de la utilización de cadáveres, o partes de ello, con fines científicos o terapéuticos

Decreto N° 3/2010 del MINSAL

Reglamento de Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano

Norma Técnica N° 127
(D.E. N° 28/2012)

Buenas Prácticas de Manufactura

Norma Técnica N° 139
(D.E. N° 543/2012)

Buenas Prácticas de Laboratorio

Resolución 516/2016
Guía para la autorización y control de uso de productos farmacéuticos en investigación científica
Norma Técnica N° 139 (D.E. N° 543/2012)

Fuente: elaboración propia.

de laboratorio farmacéutico. Las Buenas Prácticas de Manufactura se encuentran fijadas en la norma técnica N° 127, aprobada por el Decreto Exento 28/2012, mientras que las Buenas Prácticas de Laboratorio se encuentran establecidas en la norma técnica N° 139, aprobada por el Decreto Exento 543/2012.

Respecto de la investigación en medicina regenerativa, es aplicable la Resolución 516/2016 que actualiza la Guía para la autorización y control del uso de productos farmacéuticos en investigación científica y deroga resoluciones núm. 403 y 2.263 exentas ambas de 2015, la cual dispone que todos los ensayos clínicos asociados a productos farmacéuticos, deberán ser registrados en el ISP (artículo 1 inciso 2°), además de contar con la aprobación del Comité Ético Científico ante el cual se presenta. A lo anterior, debe agregarse lo dispuesto por el Decreto Exento 1284/2014 que fija la norma técnica N° 173 sobre Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos destinados al uso en investigaciones científicas en seres humanos.

Actualmente en el Proyecto de Ley Fármacos II (Bol. N° 9914-11), el legislador introdujo modificaciones al artículo 145 y 153 del Código Sanitario, con el propósito de abrir un espacio reglamentario para regular las terapias avanzadas. Con estas modificaciones, en lo sustancial se pretende fijar los fines para los cuales pueden destinarse los tejidos y células en el contexto de la medicina regenerativa. Los fines fijados por el legislador en el Proyecto no son de números clausus, quedando abierta a la potestad reglamentaria el fijar otros usos a normar. Luego, dispone ámbitos normativos de orden procedimental que la autoridad regulatoria por vía reglamentaria debe regular para autorizar los medicamentos de terapia avanzada y garantizar la seguridad y eficacia de los mismos.

Sin entrar a analizar el diseño legal, en cuanto al nivel de exhaustividad que el legislador debe aplicar en estas materias, ni la técnica legislativa misma (formulación de las nuevas normas), se puede evaluar que la estrategia de regular los medicamentos de terapias avanzadas y otros productos biológicos con normas generales y remitir su complemento y desarrollo a un reglamento se orienta en la dirección correcta. Sin embargo, la amplitud y generalidad de la norma puede traer problemas en tanto que un reglamento no puede regular materias que son de reserva legal.

En el nuevo artículo 145 se establece el principio de la gratuidad en la donación de tejidos de donante vivo para trasplante heterólogo con fines terapéuticos, una regla que extiende el principio de gratuidad a los tejidos importados, los cuales se someten a las reglas de exención de impuestos de la ley de impuestos de las ventas y servicios (D.L. N°875/1974).

Una norma de esta naturaleza no merece ningún reparo, pues, constituye una extensión de un principio de gratuidad aplicado en ámbito de las cargas tributarias de los tejidos donados e importados. La gratuidad en las donaciones de órganos, tejidos y células con fines terapéuticos y de investigación es un principio reconocido en el derecho comparado y de amplia tradición en el derecho civil, que entiende las partes del cuerpo humano como objetos extra commercium.

En el nuevo artículo 153, se amplía el contenido del vigente, estableciendo los fines a los cuales se pueden destinar las placentas, órganos, tejidos, células, fluidos y otros componentes del cuerpo humano, que se determinen en el reglamento respectivo. Los fines que indica el legislador son: i) elaboración de productos terapéuticos, ya sea medicamentos, alimentos o elementos de uso médico; ii) a la investigación científica; iii) a su importación; iv) a su almacenamiento para uso posterior por parte del mismo individuo o en otras personas; v) o a otros usos, en la forma y condiciones que determine el referido reglamento.

Esta enumeración abierta del legislador merece los siguientes comentarios. Respecto de i), cabe señalar que esta es una de las materias más sensibles a regular. El legislador estableció, precisamente, los ámbitos normativos que la autoridad regulatoria por vía reglamentaria debe regular. El inciso 2° del nuevo artículo 153, dispone que: dicho reglamento contemplará, además, normas de notificación o autorización sanitaria para los procesos y/o productos señalados; el requerimiento de autorización del establecimiento donde ellas se realicen, considerando aspectos asociados a su infraestructura, funcionamiento y la idoneidad de los profesionales y técnicos que se desempeñen en ellos; las normas que establezcan los requisitos que se deberán cumplir para su importación; las normas asociadas a la obtención del consentimiento informado del donante o sus parientes; así como las normas necesarias que garanticen la viabilidad, calidad, seguridad y trazabilidad de los componentes que se traten, que incluyan la confidencialidad de la información y su resguardo por al menos 15 años.

Tales ámbitos regulatorios son coherentes con los del derecho comparado, baste indicar la normativa europea aplicable en estas materias: Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo que establece un código comunitario sobre medicamentos de usos humano y el Reglamento (CE) N° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) N° 726/2004.

Respecto de ii), en el reglamento deberá remitirse el uso de tejidos o células con fines de investigación a las normas de la ley N° 20.120 y no a las nuevas normas de ensayos clínicos que la ley N° 20.850 estableció en el artículo 34 que modifica el Código Sanitario, introduciendo nuevo título V, porque dichas normas se aplican a productos farmacéuticos o medicamentos y dispositivos médicos y no se extiende a los medicamentos de terapias avanzadas. Cabe, con todo, señalar lo que la autoridad regulatoria va a definir como producto farmacéutico, porque aún estamos a la espera de la dictación del reglamento de los ensayos clínicos que desarrolla y complementa las nuevas normas del Código Sanitario (artículo 111 A a 111 G).

Respecto a iv), es de crucial importancia que la autoridad regulatoria norme los biobancos con fines de tratamiento que viene a ser un complemento de las normas sobre uso, obtención y cesión de los tejidos y células.

Respecto a v), en el reglamento, también, es importante regular el uso cosmético de los tejidos y células y diferenciarlo del uso con fines de tratamiento terapéutico.

No obstante, lo anterior, en nuestro país no hay normas específicas que regulen los ensayos con productos biológicos ni la investigación y los tratamientos en terapia celular o la prestación de servicios de medicina regenerativa. Carece de una regulación que establezca las pruebas, procesamiento, almacenamiento, distribución y tratamiento de las células embrionarias. La actual legislación es inespecífica para esta materia por lo que es difícil su aplicación por analogía y, en consecuencia, insuficiente para dar seguridad jurídica.

En nuestro país, hasta la fecha, se desarrollan terapias celulares (trasplantes de células de cordón umbilical y otro tipo de trasplante de células madres con fines terapéuticos y cosméticos) sin una regulación que garantice la seguridad de los pacientes y la efectividad de los tratamientos ofertados, muchos de ellos publicitados de manera poco transparente.

Por otra parte, la agencia gubernamental pertinente (Instituto de Salud Pública) no cuenta con una normativa que faculte para autorizar el uso provisional de productos biológicos ni para efectuar los registros de dichos productos.



VI. CONCLUSIÓN: HACIA UN MODELO REGULATORIO PARA LA ELABORACIÓN, DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UNA REGULACIÓN EN MATERIA DE MEDICINA REGENERATIVA EN CHILE

Los procesos de cambios y ajustes regulatorios revisados en torno a la terapia celular, en su intersección entre los modelos de gobernanza internacional y local, arrojan luz para comprender la doble tensión regulatoria descrita y cómo ésta se puede reducir en aquellos países que aún carecen de normativa jurídica, mejorando para ello el “espacio regulatorio” necesario para ese proceso.

Para validar la utilidad de la experiencia comparada en lo relativo a la regulación de la terapia celular, parto de la premisa de que para regular la medicina regenerativa, como también para regular cualquier otra tecnología, no basta sólo con dictar una legislación o reglamentación específica, sino que se requiere tener en cuenta los elementos que conforman el contexto cultural, social y económico de la ciencia y su aplicación; a saber, la institucionalidad que le permite funcionar y facilita la traslación de la investigación, las redes locales e internacionales de colaboración con las que cuentan las instituciones académicas de investigación y las empresas biotecnológicas, entre otros factores, que configuran el “espacio regulatorio”.

La gobernanza de una tecnología como la terapia celular no puede agotarse entonces sólo en una normativa jurídica y, por lo mismo, a la luz de la experiencia de los procesos regulatorios comparados, en los países latinoamericanos que no cuentan con regulación específica (como es el caso de Chile) deben trabajar con un enfoque ampliado con miras a mejorar las condiciones del espacio regulatorio para garantizar la legitimidad del proceso de elaboración de la regulación, y, a su vez, para fortalecer la implementación y adherencia a ésta cuando se dicte.

La idea de “espacio regulatorio”, siguiendo a C Scott, es una metáfora que expresa que los recursos pertinentes para mantener el poder regulatorio y el ejercicio de sus capacidades son dispersas y fragmentadas. Estos recursos no están restringidos a la autoridad formal, el estado derivado de la legislación o los contratos, también incluye la información y la capacidad organizacional, distribuida entre el Estado y las organizaciones no estatales. En ese espacio coexisten no tan sólo los reguladores y los regulados, sino también otras

organizaciones interesadas, estatales y no estatales, que poseen recursos en un grado variable. Las relaciones entre los diversos actores pueden ser caracterizadas por ser complejas y con dinámicas horizontales de interdependencia en la negociación (Scott, 2001).

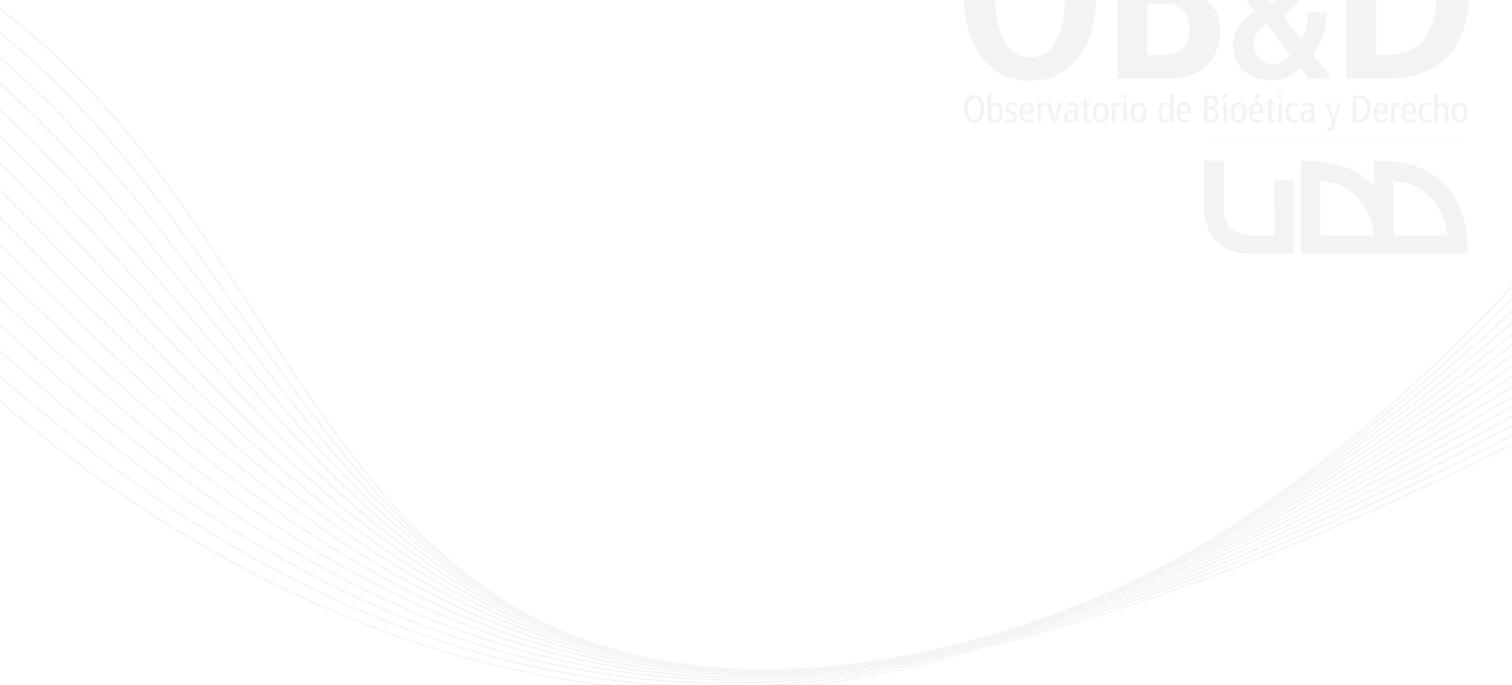
La estrategia de ajuste del espacio regulatorio que propongo para aquellos países que carecen de una normativa vinculante está orientada a transitar del mejor modo posible hacia un modelo regulatorio eficiente. Hay dos ideas claves que, a mi juicio, pueden orientar este proceso de ajuste: i) la terapia celular es una tecnología cuya finalidad primordial es la salud y seguridad de las personas; ii) la investigación traslacional en células madres requiere mecanismos regulatorios flexibles que garanticen ciencia con calidad junto con transparencia y responsabilidad por las necesidades de la población.

En el marco de estas dos ideas claves, propongo las siguientes recomendaciones para hacer un ajuste al espacio regulatorio que permita una transición a un modelo regulatorio eficiente. Primero, intensificar la discusión entre agencias reguladoras y organizaciones académicas de modo que faciliten la convergencia entre la industria biotech y los investigadores. Segundo, fomentar la participación de las sociedades científicas y profesionales en la configuración de estrategias de diseño de ensayos clínicos para validar tratamientos con células madre. Tercero, mejorar la calidad de la información a la población sobre la comercialización de terapias no probadas. Cuarto, fortalecer el rol fiscalizador del Estado por publicidad engañosa para asegurar que las terapias no probadas no se comercialicen a la población. Quinto, generar espacios de discusión entre la autoridad sanitaria, los comités de ética de investigación, las organizaciones de investigación académica, industrias y asociaciones de pacientes acerca de la forma de participar en los ensayos, por ejemplo, vía *patient-sponsored* o *pay-to-participate trials*. Sexto, promover la discusión sobre mecanismos que garanticen el reembolso por las inversiones que el sector privado hace en medicina regenerativa y que pueden redundar en tecnologías que curen o mitiguen los efectos de enfermedades altamente costosas para los sistemas de salud. Séptimo, promover las estrategias de colaboración local e internacional entre investigadores financiados con fondos públicos y la industria farmacéutica. Octavo, los estándares regulatorios internacionales deben ser considerados con precaución a nivel local, en cuanto pueden producir el efecto opuesto al deseado y restringir el desarrollo de terapias efectivas basadas en células madre.

Estas recomendaciones se plantean como condiciones necesarias, aunque no suficientes, para alinear las capacidades fragmentadas de la sociedad que permita, en una segunda fase, una deliberación más madura y participativa sobre una regulación especial en terapia

celular. Con esta estrategia abierta que mira al acelerado y cambiante proceso regulatorio de la medicina regenerativa a nivel mundial, se intenta evitar un mal común de los países inmaduros en términos regulatorios: una autoridad regulatoria o un parlamento que legisla a puertas cerradas y que pretende con una norma jurídica resolver la gobernanza de la materia a regular.





OB&D
Observatorio de Bioética y Derecho



REFERENCIAS

- Bartolucci J. et al., 2017. Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Controlled Trial (RIMECARD Trial). *Circulation Research* 121(10): 1192-1204.
- Berger A., Beachy S., and Olson S., 2014. Stem Cell Therapies: Opportunities for ensuring the Quality and Safety of clinical Offerings: Summary of a Joint Wokshop, Washington D. C.: Institute of Medicine and National, Research council of the national Academies.
- Bianco P., 2013. Don't market stem-cell products ahead of proof. *Nature* 499(7458):255.
- Blasimme A., Rial-Sebbag E., 2013. Regulation of Cell-based Therapies in Europe: current challenge and emerging issues. *Stem Cells and Development* 22(1): 14-19.
- Caplan A., Mason C., Reeve B., 2017. The 3Rs of Cell Therapy. *Stem Cell Translational Medicine*, 6:17-21.
- Caron-Flinterman, F. J., Broerse, Jaqueline E. W., and Bunders, Joske F. G., 2005. The Experiential Knowledge of Patients: A New Resource for Biomedical Research? *Social Science and Medicine* 60: 2575–2584.
- Carr D., Bradshaw E., 2016. Gene therapies: the challenge of super-high-cost treatments and how to pay for them. *Regenerative Medicine* 11(4):381-93.
- Caulfield T. et al., 2009. The stem cell research environment: A patchwork of patchworks. *Stem Cell Rev.* 5(2):82-88.
- Cohen G., 2012. Circumvention Tourism. *Cornell Law Review* 97:1309-1398.
- Corbett M. et al., 2017. Innovative regenerative medicine in the EU: a better future in evidence? *BMC Medicine* 15:49.
- Fujita Y., Kawamoto A., 2016. Regenerative Medicine Legislation in Japan for Fast Provision of Cell Therapy Products. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 99(1): 26-29.

IOM (Institute of Medicine) and NAS (National Academy of Sciences), *Stem cell therapies: Opportunities for ensuring the quality and safety of clinical offerings: Summary of a Joint Workshop*, Washington D. C., The National Academies Press, 2014.

Luckmann T., *Teoría de la acción social*, Barcelona, Paidós, 1996.

Mazanderani F., Lockock L., and Powell, J. 2013. Biographical Value: Towards a Narratives in Contemporary Health Care. *Sociology of Health and Illness* 35(6): 891-905.

Mittra, J., *The New Health Bioeconomy. R & D policy and innovation for the Twenty-First Century*, Palgrave, Macmillan US, 2016.

Mukherjee S., *El gen. Una historia personal*, Barcelona, Penguin Random House Grupo Editorial, 2017.

Murugan V., 2009. Embryonic Stem Cell Research: A Decade of Debate from Bush to Obama. *Yale J Biol Med.* 82(3): 101-103.

Okura H., Matsuyama A., 2017. History of Development and Regulations for Regenerative Medicines in Japan, *J Stem Cell Res Ther* 7(1): 372.

Pols J., 2014. Knowing Patients: Turning Patient Knowledge into Science. *Science, Technology and Human Values* 39(1): 73-97.

Salter B. et al., 2015. Hegemony in the marketplace of biomedical innovation: Consumer demand and stem cell science. *Social Science & Medicine*, 131: 156-163.

Salter B. et al., 2016. Governing new global health-care markets: the case of stem cell treatments. *New Political Economy*, DOI: 10.1080/13563467.2016.1198757

Scott C., 2001. Analysing Regulatory Space: Fragmented Resources and Institutional Design. *Public Law* (Summer) 283-305.

Shah S., 2017. Translational Stem Cell Research – A Marriage of Hope and Hype. *J Mol Genet Med* 11(1): 248.

Sleeboom-Faulkner M., Patra P., 2011. Experimental stem cell therapy: Biohierarquies and bionetworking in Japan and India. *Social Studies in Science* 41(5): 645-666.

Sleeboom-Faulkner M. et al., 2016. Comparing national home-keeping and the regulation of translational stem cell applications: An international perspective. *Social Science & Medicine* 153: 240-249.

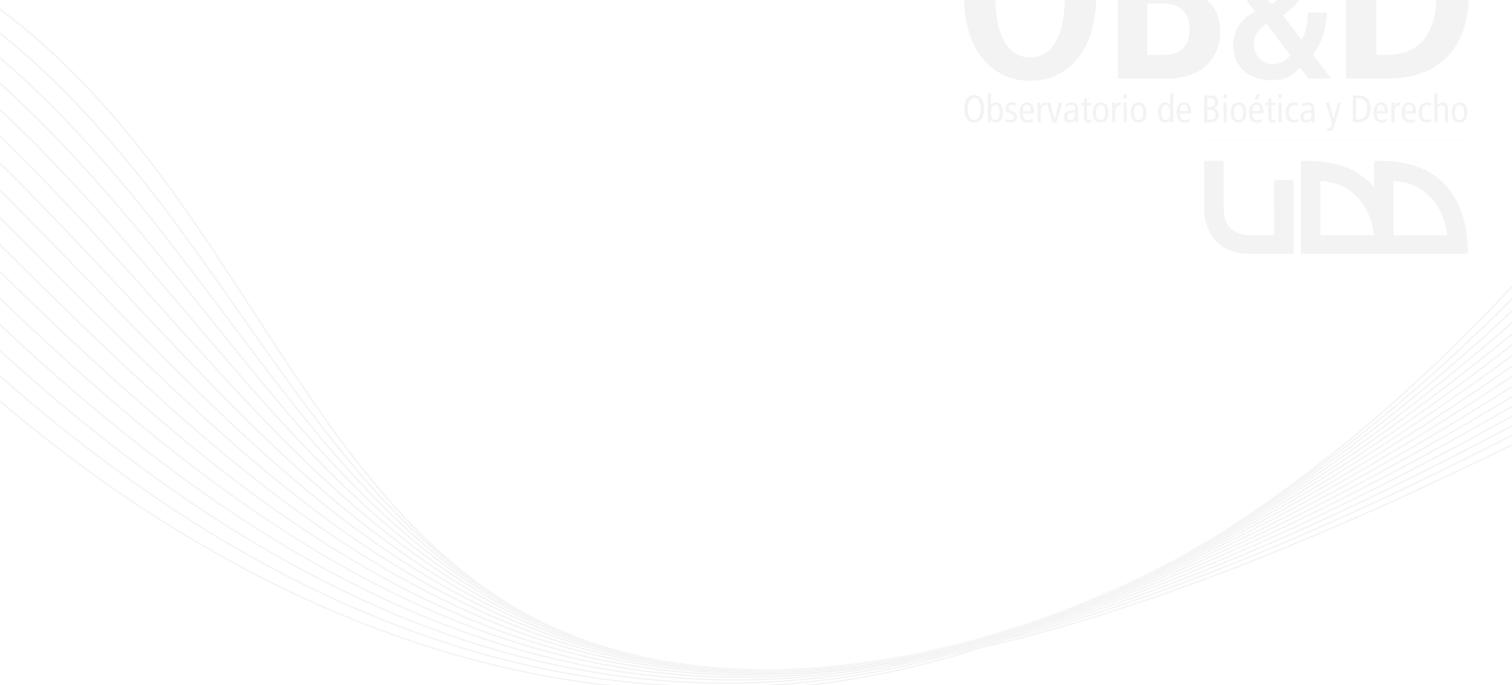
Styhre, A., and Mats, S. *Venturing into the Bioeconomy. Professions, Innovation, Identity*, Palgrave, Macmillan, 2011.

Sui S., Sleeboom-Faulkner M., 2015. Governance of Stem Cell Research and Its Clinical Translation in China: An Example of Profit-Oriented Bionetworking, *East Asian Science, Technology and Society: An International Journal* 9:397-412.

Vertés A. et al., *Stem Cells in regenerative medicine. Science, regulation and business strategies*, Oxford, Wiley Blackwell, 2015.

Yann J., Knoppers B. (eds.), *Routledge Handbook of Medical Law and Ethics*. London, Routledge, 2015.





OB&D
Observatorio de Bioética y Derecho

