

Posicionamiento de una Comunidad Científica frente a las Terapias Celulares No Probadas – La Perspectiva de la International Society for Cellular Therapy (Sociedad Internacional de Terapia Celular) 2015

Massimo Dominici¹, Karen Nichols², Alok Srivastava³, Daniel J. Weiss⁴, Paul Eldridge⁵, Natividad Cuende⁶, Robert J. Deans⁷, John E.J. Rasko⁸, Aaron D. Levine⁹, Leigh Turner¹⁰, Deborah L. Griffin¹¹, Lynn O'Donnell¹², Miguel Forte¹³, Chris Mason¹⁴, Edwin Wagena¹⁵, William Janssen¹⁶, Robert Nordon¹⁷, Dominic Wall¹⁸, Hong-Nerng Ho¹⁹, Milton A. Ruiz²⁰, Steve Wilton²¹, Edwin M. Horwitz²², Kurt C. Gunter²³, *all belonging to the 2013–2015 ISCT Presidential Task Force on Unproven Cellular Therapy*

Dirigir correspondencia a:

Massimo Dominici
Laboratory of Cellular Therapy
University of Modena & Reggio Emilia
Via Del Pozzop, 71,
Modena, Italy

Traducción en español facilitada por Lisa Levy, Global Medical Writing & Translation, Kent, WA, USA

**Editado en español por Natividad Cuende⁶, MD, MPH, PhD, y Claudio Zurlo, MD, Miami, FL, USA*

- 1 Division of Oncology, Laboratory of Cellular Therapy, University of Modena & Reggio Emilia, Modena, Italy
- 2 NantKwest, Inc, Culver City, California, USA
- 3 Center for Stem Cell Research, (a unit of iStem, Bengaluru) and Department of Hematology, Christian Medical College, Vellore, India
- 4 Department of Medicine, University of Vermont, Burlington, Vermont, USA
- 5 Advanced Cellular Therapeutics Facility, University of North Carolina Lineberger Comprehensive Cancer Center, Chapel Hill, North Carolina, USA
- 6 Andalusian Initiative for Advanced Therapies, Junta de Andalucía, Sevilla, Spain
- 7 Rubius Therapeutics, Cambridge, Massachusetts, USA
- 8 Department of Cell & Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital, Centenary Institute, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia
- 9 School of Public Policy, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia, USA
- 10 University of Minnesota Center for Bioethics and School of Public Health, Minneapolis, Minnesota, USA
- 11 Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida, USA
- 12 Division of Hematology, Cell Therapy Laboratory, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center and James Cancer Hospital, Columbus, Ohio, USA
- 13 TxCell SA, Valbonne–Sophia Antipolis, France
- 14 Advanced Centre for Biochemical Engineering, University College London, London, UK
- 15 Wagena Consulting B.V., Voorburg, The Netherlands
- 16 St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA
- 17 Graduate School of Biomedical Engineering, University of New South Wales, Sydney, Australia
- 18 Parkville, Australia & Cell Therapies, University of Melbourne, East Melbourne, Australia
- 19 Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan
- 20 Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy Unit, Associação Portuguesa de Beneficência, SJ Rio Preto, Sao Paulo, Brazil
- 21 Western Australian Neuroscience Research Institute, Centre for Comparative Genomics, Murdoch University, Perth, Australia
- 22 The Division of Hematology/Oncology/BMT, Nationwide Children's Hospital, Departments of Pediatrics and Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, USA
- 23 Cell Medica Inc., Houston, Texas, USA



INTRODUCCIÓN

En la actualidad hay muchos tratamientos basados en el uso de células que, sin haber sido suficientemente probados, son accesibles comercialmente para personas que anhelan ser curadas de diferentes patologías médicas. Estas “terapias” están siendo hoy en día promocionadas, vendidas y administradas a pacientes, a pesar de no haber alcanzado los estándares mínimos reconocidos en cuanto a eficacia biológica o médica y a seguridad para el paciente. Además, estas “terapias” habitualmente son caras y se ofrecen fuera de la protección del cuidado médico habitual y del ámbito de los ensayos clínicos convencionales, supervisados y monitorizados por agencias reguladoras. Este artículo es un resumen de un documento más amplio publicado por la Sociedad Internacional de Terapia Celular (International Society for Cellular Therapy - ISCT) como un manuscrito abierto dirigido a profesionales y asociaciones de pacientes. Sin entrar en una evaluación exhaustiva de la investigación científica publicada al respecto, el propósito de este artículo es examinar múltiples aspectos de las terapias celulares no probadas, incluyendo definiciones, cuestiones de producción, regulación, factores económicos y de comunicación. Con este documento, la ISCT pretende promover una estrategia de cooperación que facilite el desarrollo de terapias eficaces y seguras a la vez que se minimicen y equilibren los riesgos para los pacientes con la finalidad última de establecer una coalición entre los agente involucrados, siempre con una visión de constituir una amplia alianza sobre terapias avanzadas en beneficio de los pacientes.

EL PROBLEMA

La ISCT ha identificado características claves de las terapias celulares no probadas y ahora lucha por promover estrategias de comunicación efectivas dirigidas a los individuos que estén considerando el tratamiento con estas terapias, a asociaciones de pacientes y a agentes sanitarios [1]. Estos tratamientos se están llevando a cabo tanto en países donde la legislación no menciona específicamente estas terapias como o bien eludiendo leyes existentes al respecto [2,3]. Dado que no es obligatorio

que los profesionales médicos publiquen o compartan información, existen muy pocos informes fidedignos en publicaciones médicas revisadas externamente por expertos respecto al éxito o fracaso de estas terapias. Más aún, aparte de no ser ético y de exponer a los pacientes a riesgos innecesarios, hay una auténtica preocupación por la popularización de estos tratamientos no probados, y posiblemente perjudiciales, puesto que pueden afectar negativamente el desarrollo legítimo de terapias celulares que sí están basadas en evidencia científica.

LA NECESIDAD DE LLEVAR A CABO DEBIDAMENTE INVESTIGACIÓN EN TERAPIAS CELULAR.

Las células son sumamente complejas y cambian de manera dinámica, tanto como respuesta a las condiciones de su medio ambiente como a través del tiempo. Por ende, es difícil estandarizar una terapia celular de la misma manera que se hace con los fármacos o productos moleculares que se pueden preparar y producir a mayor volumen. La utilidad práctica de las terapias celulares también es compleja por el hecho mismo de que un hallazgo clínico positivo puede deberse a uno o varios mecanismos de acción de una misma intervención. Aún reconociendo estos desafíos técnicos en el desarrollo de terapias celulares eficaces y seguras, se puede recabar evidencias fidedignas sobre la seguridad y utilidad de estos productos dentro del marco de ensayos clínicos rigurosamente diseñados y cuidadosamente implementados. Estas evidencias deben ser rigurosas e independientemente verificables. Toda evidencia que acredite la seguridad y eficacia de estas terapias debe generarse antes de que cualquier tratamiento pueda ser distribuido por fabricantes de terapia celular, promotores o proveedores sanitarios [4].

DEFINICIONES

Con tantos países involucrados, la clave reside en cómo fomentar globalmente la seguridad del paciente y abordar ese interés por acceder a intervenciones con terapias celulares no probadas. Por lo tanto, es importante precisar a



qué nos referimos cuando hablamos de “terapias celulares no probadas”. La definición legal de las terapias que son autorizadas y las terapias que no lo son, depende de las autoridades reguladoras competentes en cada país. Aun así, nuestra intención es promover el dialogo dentro de la comunidad de la terapia celular, proponiendo una lista de criterios que definan las terapias consideradas no probadas (Tabla 1).

Los principios científicos y los estándares requeridos para definir e implementar terapias “probadas” seguras y eficaces ya han sido ampliamente divulgadas [5]. El proceso empieza con la demostración de la prueba de concepto basada en investigación *in vitro* seguida por modelos pre-clínicos adecuados en animales. Basándose en los resultados positivos de estas “fases tempranas” se pueden definir y validar los mecanismos de acción a nivel celular en una enfermedad específica [6]. A partir de ahí, se necesitará llevar a cabo estudios clínicos bien diseñados y monitorizados con productos celulares fabricados mediante métodos reproducibles y bajo condiciones rigurosamente controladas. La eficacia y seguridad deberán documentarse a través de la evaluación de los resultados clínicos medibles, previamente definidos. Además, un aspecto muy importante de la realización de esta investigación es que se mantenga un seguimiento apropiado de los pacientes para así poder determinar los riesgos a largo plazo. Aunque la cantidad de datos necesarios para poder demostrar la eficacia depende de varios factores, la aprobación de una terapia puede facilitarse si existe un informe de los resultados revisado por expertos y vías regulatorias adecuadas [7]. Dependiendo de la enfermedad, el entorno regulatorio y el tipo de intervención celular, este proceso puede darse tanto a nivel local, regional o internacional y debería ser alcanzado implicando evaluaciones independientes de validación.

FABRICACIÓN DE PRODUCTOS CELULARES Y NORMAS REGULATORIAS

Para valorar los factores generales de seguridad y niveles de riesgo de un producto de terapia celular es también

importante evaluar detalladamente el lugar de producción y sus operaciones. El proceso de evaluación más fidedigno es aquel que posee una certificación proveniente de una agencia gubernamental rigurosa o de una entidad acreditadora independiente internacionalmente reconocida. Aunque eso sí, no todas las agencias reguladoras o grupos de acreditación ofrecen los mismos niveles de garantía, por tanto, es fundamental que se comprueben sus credenciales y posibles conflictos de interés para asegurar la vigilancia adecuada de los laboratorios de fabricación, así como de sus métodos de producción. Los productos basados en células o tejidos están sujetos a una compleja regulación que varía ampliamente dependiendo del país y del tipo de producto. Consecuentemente, desde el punto de vista legal, cómo se clasifican y reglamentan los diferentes productos depende del contexto [8]. Muchos países emplean la misma estructura legislativa que utilizan para fármacos convencionales como base para regular las terapias celulares y génicas. Otros países han desarrollado nuevas normas para estos productos biológicos o han adaptado regulaciones existentes para medicamentos o productos sanitarios para reglamentar los tratamientos basados en células. Por lo tanto, es importante que se evalúe cuan rigurosos y sólidos son los diferentes marcos regulatorios a nivel nacional como regional a la hora de identificar fisuras y limitaciones en su diseño y en su aplicación. Las colaboraciones internacionales e inter-institucionales, así como también con organizaciones independientes de acreditación pueden ayudar a mejorar, ejecutar y complementar la regulación. Esto debe hacerse teniendo en consideración la variabilidad en el desarrollo socioeconómico, las normas culturales, la capacidad regulatoria y las infraestructuras sanitarias.

PRÁCTICA COMERCIAL

Uno de los aspectos más críticos de las terapias celulares no autorizadas ni probadas son las prácticas comerciales pues directamente afectan a la credibilidad y aceptación pública a cualquiera de estas terapias celulares. Muchas intervenciones celulares actualmente se anuncian de manera directa al consumidor, sin pasar por



una investigación previa para determinar sus niveles de seguridad y eficacia [9]. Esta comercialización prematura representa un riesgo significativo tanto para los pacientes como para los sistemas de salud. Las afirmaciones realizadas acerca de las terapias celulares no probadas varían ampliamente, desde las más prometedoras hasta las más inverosímiles. Estas campañas contrarias a la ética de promoción de terapias celulares no probadas generalmente se basan en afirmaciones infundadas y están diseñadas para atraer a grupos de pacientes vulnerables. Estas prácticas dudosas exponen a los pacientes a riesgos innecesarios y a pagar por intervenciones con células madre basadas en afirmaciones exageradas y no corroboradas.

Sin la intervención de los organismos competentes, éstas prácticas inmorales entrañan el riesgo de causar daño al paciente y de desprestigiar todo el campo de las terapias celulares. Un incidente reciente demuestra una vez más como la terapia celular no probada incluye el claro riesgo de daño físico causado por productos deficientemente caracterizados y de desconocida seguridad y eficacia [10]. Asimismo, los pacientes y sus familias se exponen a riesgos económicos y a la posibilidad de truncar toda esperanza o bien, a cualquier otro daño psicológico. Los riesgos que producen estas terapias celulares no probadas también se extienden a los sistemas sanitarios. El marketing dirigido directamente al consumidor de terapias no probadas puede igualmente contribuir a socavar los marcos regulatorios dispuestos para proteger al paciente de daños físicos y de cualquier explotación financiera.

UN DESAFÍO A NIVEL MUNDIAL

A nivel mundial, las terapias celulares no probadas requieren aprobación de agencias regulatorias en diferentes niveles. En muchos países, antes de poder aplicar agentes biológicos a pacientes, se requiere llevar a cabo una investigación pre-clínica y estudios clínicos. En estos entornos legales, las intervenciones celulares tienen que demostrar, antes de entrar al mercado, que son seguras y eficaces para el tratamiento de las enfermedades o lesiones particulares a las que están

destinados. Aun así, en algunas regiones hay presión para que se remueva de los marcos legales la necesidad de demostrar la seguridad y eficacia y se tienda mejor hacia un modelo regulatorio en el cual sólo deba ser demostrada la seguridad antes de que la intervención celular sea comercializada [11-12]. La implicación de esta estructura regulatoria menos exigente es que las fuerzas del mercado podrán, a lo largo del tiempo, asegurar que únicamente las terapias más eficaces terminen siendo comercialmente viables. Aun así, es de suma importancia que se tengan pruebas *a priori* de la eficacia y de la acción terapéutica de un producto celular definido para una indicación clínica específica a la hora de una implantación sólida de un producto particular en el ámbito clínico, para el bien de los pacientes y para su sostenibilidad dentro de los sistemas sanitarios.

Algunas estrategias de desarrollo económico regional están empezando a incluir opciones de aprobaciones regulatorias aceleradas, posiblemente como incentivo para la inversión [11]. Por un lado, esto puede representar un endurecimiento de los estándares que regulan terapias no probadas en mercados emergentes; por otro lado, también puede reforzar el panorama regional competitivo y aproximar a promotores de terapias a estrategias regulatorias no tradicionales.

EL PAPEL DE LA ISCT

La ISCT y otras sociedades profesionales relacionadas están en una buena posición para promover el diálogo público, con la finalidad de impulsar la regulación de intervenciones celulares seguras y eficaces en todos los países mediante la recomendación a todas las partes interesadas, tanto a nivel nacional como regional, de abordar y quizás remover los obstáculos científicos, técnicos y económicos para el uso clínico y la comercialización de terapias celulares. Trabajando conjuntamente, una coalición de sociedades para las terapias celulares podría influir significativamente en la perspectiva pública y privada del área de las terapias celulares, gracias a una creciente colaboración con entidades reguladoras.



Por eso estamos recomendando una serie de acciones que aseguren que el bienestar de los pacientes se mantenga siempre como la máxima preocupación generando un mayor nivel de sensibilización de la población sobre las terapias celulares. Las acciones específicas recomendadas para la coalición están detalladas en la Tabla II. Existe la necesidad de crear una alianza con todos los participantes en esta área. Asimismo, sería esencial que se incluyesen a pacientes y asociaciones y defensores de pacientes en esta alianza para realzar la credibilidad y minimizar posibles preocupaciones sobre conflictos de intereses influenciados por la industria. Esta alianza necesitará equilibrar los derechos de los pacientes a obtener tratamiento con sus derechos a participar en un proceso de consentimiento informado ético, en el cual se divulgue todos los riesgos relevantes y beneficios potenciales. Las entidades legislativas proveerán supervisión, y los comités de evaluación estarían encargados de asegurar que los tratamientos aun no probados pasen, antes de que empiece su comercialización, por ensayos clínicos diseñados apropiadamente y llevados a cabo éticamente.

En conclusión, médicos, científicos, grupos de defensa de pacientes y sociedades profesionales juegan un papel importante en promover que los pacientes tomen decisiones informadas y en ayudarles a entender los riesgos y las ventajas de cualquier tratamiento celular que no haya sido testado científicamente. Aun cuando hay una larga historia de avances en el campo de la investigación

biomédica, igualmente hay una extensa historia de abusos en investigación y de sacar provecho de la venta de intervenciones médicas no probadas, y a veces peligrosas. Es importante asegurar que todas aquellas personas que participen en estudios de investigación tengan la oportunidad de tomar decisiones informadas, sean expuestas a una favorable ratio riesgo-beneficio y que sean tratadas con dignidad, honestidad, compasión y respeto. La coalición que estamos proponiendo tendrá, por tanto, como propósito ayudar a pacientes, participantes en investigación, investigadores y sus asociaciones, a poder evaluar los tratamientos celulares no probados de una manera informada y fomentar el entendimiento de elementos clave en el campo ético, legal y científico de la investigación con sujetos humanos.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos a Rony Ganon (Regional Affairs and Education Coordinator, ISCT) y Queenie Jang (Executive Director, ISCT) por su preciado apoyo para implementar este proyecto. También agradecemos afectuosamente a Emily Stephens (Scientific Editor) y John Barrett (Editor-in-Chief, *Cytotherapy*, The Journal of ISCT) por su edición del texto.

Declaración de interés: Los autores no tienen ningún interés comercial, de propiedad, ni económico en los productos o compañías mencionados en esta publicación.

Bibliografía

- [1] *On Unproven Cellular Therapies 2015. Talking about unproven cell-based interventions. a reference guide: connecting our stakeholders, communicating knowledge, translating the proven Cytotherapy* (2016) In press
- [2] K.C. Gunter, A.L. Caplan, C. Mason, et al. *Cell therapy medical tourism: time for action. Cytotherapy*, 12 (2010), pp. 965–968
- [3] L. Margottini. *Stem cells: Italian Parliament orders €3 million trial of disputed therapy. Science*, 340 (2013), p. 1028
- [4] T.C. Srijaya, T.S. Ramasamy, N.H. Kasim. *Advancing stem cell therapy from bench to bedside: lessons from drug therapies. J Transl Med*, 12 (2014), p. 243
- [5] D. Scadden, A. Srivastava. *Advancing stem cell biology toward stem cell therapeutics. Cell Stem Cell*, 10 (2012), pp. 149–150
- [6] C.A. Bravery, J. Carmen, T. Fong, et al. *Potency assay development for cellular therapy products: an ISCT review of the requirements and experiences in the industry. Cytotherapy*, 15 (2013), pp. 9–19



- [7] H. Main, M. Munsie, M.D. O'Connor. *Managing the potential and pitfalls during clinical translation of emerging stem cell therapies.* *Clin Transl Med*, 3 (2014), p. 10
- [8] N. Cuende, et al. *Concise review: bone marrow mononuclear cells for the treatment of ischemic syndromes: medicinal product or cell transplantation?* *Stem Cells Transl Med*, 1 (2012), pp. 403–408
- [9] A.C. Regenberg, L.A. Hutchinson, B. Schanker, D.J. Mathews. *Medicine on the fringe: stem cell-based interventions in advance of evidence.* *Stem Cells*, 27 (2009), pp. 2312–2319
- [10] M.P. Robyn, A.P. Newman, M. Amato, M. Walawander, C. Kothe, J.D. Nerone, et al. *Q fever outbreak among travelers to Germany who received live cell therapy: United States and Canada, 2014.* *Morb Mortal Wkly Rep*, 64 (2015), pp. 1071–1073
- [11] B. Salter, Y. Zhou, S. Datta. *The political economy of the global stem cell therapy market.* King's College London (United Kingdom) (2013)
- [12] B. Salter, Y. Zhou, S. Datta. *Health consumers and stem cell therapy innovation: markets, models and regulation.* *Regen Med*, 9 (2014), pp. 353–366

Tabla I. Definir “terapia celular no probada”

- No hay razón científica fundamentada que sugiera su posible eficacia
- Falta de entendimiento sobre su mecanismo de acción y/o función biológica que respalde el uso clínico
- Datos insuficientes de estudios in vitro, modelos animales y estudios clínicos, en cuanto a niveles de riesgo, que respalden el uso en pacientes
- Falta de estandarización para confirmar la calidad del producto y asegurar su consistencia en la producción celular
- La información facilitada a los pacientes es insuficiente para dar consentimiento informado adecuado
- Uso de métodos de administración del tratamiento no estandarizados o no validados
- Procedimientos experimentales no controlados en humanos

Tabla II. Propuestas de la comisión presidencial de la ISCT relacionadas a “terapias celulares no probadas”

- Establecer un comité especial, multi-lateral, constituido por asociaciones de pacientes, sociedades profesionales y agencias reguladoras para diseñar acciones necesarias a fin de asegurar la protección de los pacientes.
- Implementar un programa a largo-plazo que promueva la armonización regulatoria mundial, incluyendo programas de acceso temprano en áreas de necesidades no satisfechas que permitan el reembolso y recuperación de costes, y una normativa que reconozca que hay diferentes escalas de riesgo y beneficio y proporcione niveles adecuados de regulación.
- Establecer un registro de seguridad de pacientes de terapias celulares, mundial y accesible al público.
- Promover un desarrollo científico racional de este campo.
- Permitir un acceso rápido, ético y compasivo a terapias celulares prometedoras.
- Cooperar con asociaciones de pacientes, de científicos y de profesionales para aprovechar y compartir procesos y recursos existentes con posibles pacientes.
- Proveer herramientas que puedan ser utilizadas como guía para que los pacientes puedan evaluar un posible tratamiento.
- Establecer una cámara de compensación que ayude a compañías incipientes que estén desarrollando terapias celulares éticas, una estrategia de fuentes económicas de reembolso y conocimiento para implementar el programa.