

Editorial

DESAFÍOS REGULATORIOS EN LA INNOVACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

REGULATORY CHALLENGES IN HEALTH TECHNOLOGY INNOVATION

Claudia Isabel Guevara Pérez¹

1. Odontóloga, Master en Ciencias y Especialista en control y evaluación de dispositivos médicos. Investigador Instituto Global de Excelencia Clínica, Vicepresidencia de Excelencia Clínica, Presidencia de Salud e Innovación de Keralty

La Organización Mundial de la salud define como tecnologías sanitarias todos los recursos que se utilizan con el fin de satisfacer las necesidades sanitarias individuales o colectivas de las personas sanas o enfermas, tales como los medicamentos, los equipos, dispositivos y procedimientos médicos, los modelos organizativos y los sistemas de apoyo empleados (1).

En tal sentido, el desarrollo de estas tecnologías es una actividad dinámica y cada vez más desafiante, debido a la inclusión de mecanismos de funcionamiento más innovadores y complejos.

La regulación en tecnologías sanitarias de manera general, es un mecanismo para reducir los riesgos potenciales para la salud tanto como sea posible y permitir a los pacientes el acceso a productos de alta calidad, seguros y efectivos, al tiempo que restringe el acceso a aquellos productos que son inseguros o ineficaces (2).

Adicionalmente, estos productos están compuestos por biomateriales únicos o múltiples que requieren pruebas de biocompatibilidad, de seguridad (toxicidad local y sistémica) y pruebas de eficacia en funcionamiento.

Todas las pruebas de biocompatibilidad y eficacia se realizan antes a cualquier prueba clínica. Es importante entonces conocer y aplicar los estándares de prueba, que normalmente vienen de agencias reconocidas, como son normas ISO, ASTM, IEC, entre otros. Sin embargo, existen normas nacionales y regionales paralelas

que proporcionan pruebas y consideraciones complementarias y documentos de pruebas nacionales e internacionales independientes que pueden necesitar ser integrado en la evaluación (3).

Para poder hablar sobre el desarrollo y cumplimiento regulatorio de estos productos podríamos determinar cinco fases:

Fase I- Iniciación y análisis de riesgos inicial: Esta primera fase de planificación permite determinar la estrategia regulatoria y de mercado. Se determina si es un producto similar a otro que se está comercializando o si es una innovación tecnológica. Adicionalmente se debe implementar un Sistema de Gestión de Calidad. La ISO 13485 es el estándar adoptado por la mayoría de las empresas de dispositivos médicos y es reconocido internacionalmente. El diseño de un prototipo implica realizar un primer acercamiento, posibles indicaciones del producto, características, composición y un primer análisis de riesgo.

Fase II- Diseño, desarrollo, verificación y validación: en esta segunda fase se podrán analizar los diferentes requerimientos relacionados con la conformidad del producto que se va a comercializar. Algunos países cuentan igualmente con requisitos esenciales de seguridad en los que basan el análisis de riesgo, que normalmente es acorde a la ISO 14971, y que permite la gestión de riesgo tanto en diseño, uso y fabricación.

Fase III- Autorización de comercialización: otorgada por las diferentes agencias sanitarias. Los tiempos de evaluación por parte de la agencia y el proceso de registro cambia de un país a otro.

Fase IV- Información al usuario y trazabilidad: Los requerimientos de etiqueta van muy relacionados a las exigencias de las normas ISO, que se llevan a normas locales. En cuanto a trazabilidad, esta es una exigencia de las diferentes agencias, algunas

de ellas ya cuentan con código internacional como es el UDI para identificación, orientados hacia las recomendaciones de IMDRF (International Medical Device Regulators Forum).

Fase V- Post- Market Surveillance: Los programas de vigilancia posmercado cada vez están más desarrollados, se basan en la identificación, evaluación y reporte de los incidentes y eventos adversos que pueden ocurrir con los productos una vez están en el mercado.

El uso de nanomateriales es actualmente una tendencia global, en donde el campo biomédico no es la excepción. A medida que la generación de nanomateriales para aplicaciones biomédicas aumenta, se han requerido herramientas de caracterización específicas para cada material, con base en sus propiedades, composición, estructura y efecto biológico (4).

Sin embargo, una gran limitante para la evaluación de nanomateriales empleados con propósito biomédico se encuentra en la carencia de estándares comparativos durante las diferentes etapas de desarrollo. En el área médica a nivel mundial, la necesidad sobre la generación de información concerniente al uso de nanomateriales con este fin, como una de sus aplicaciones más importantes, ha ocasionado el establecimiento de protocolos generales que contemplen su caracterización fisicoquímica y biológica. La información relacionada con la regulación de la nanotecnología empleada en el área de la salud, entre una de sus muchas aplicaciones en los diferentes sectores productivos a nivel global es escasa. Sin embargo, la cooperación internacional entre diferentes agencias gubernamentales, universidades y empresas ha permitido lograr el establecimiento de normativas útiles para el establecimiento de medidas de seguridad que se deben considerar en el uso y la creación de productos a base de nanotecnología (5 y 6).

En tal sentido, los esfuerzos de mejorar el análisis del uso de nanotecnologías desde los organismos de normalización (6), la academia y los grupos de investigación como lo que vemos en el proyecto Nocanther,

permite el desarrollo de conocimiento y entendimiento del comportamiento de estas tecnologías con el propósito de brindar productos innovadores cada vez más efectivos y seguros.

Otras categorías de dispositivos incluidas las pruebas de diagnóstico In-Vitro se encuentran dentro de los usos de nanotecnología, entre ellos encontramos principalmente los recubrimientos de dispositivos, sustitutos óseos, odontología, apósitos / textiles, tratamiento del cáncer, dispositivos quirúrgicos, administración de fármacos, ingeniería de tejidos, las pruebas in vitro y las imágenes de diagnóstico fueron las categorías más destacadas, así como los dispositivos médicos inyectables. Otras tecnologías futuras de nanomateriales en dispositivos médicos están la nanoelectrónica y de laboratorio en chips (7 y 8).

Al comparar las pruebas requeridas para dispositivos médicos comunes y aquellos que contienen nanotecnología la guía europea indica que los efectos biológicos de las nanopartículas que se introducen o forman deben investigarse tanto para los efectos locales en el sitio de aplicación como en los posibles órganos de distribución después de la migración, especialmente el drenaje de los ganglios linfáticos. Todas las evaluaciones de seguridad deben considerar las posibles propiedades fisicoquímicas específicas de estos nanomateriales, especialmente aquellos dispositivos médicos que consisten en nanomateriales libres. Los efectos biológicos de las nanopartículas que se introducen deben investigarse tanto en el sitio donde se depositan como en los posibles órganos diana de la migración, especialmente los ganglios linfáticos de drenaje, lo cual se realiza tanto en estudios preclínicos como clínicos una vez se ha demostrado un riesgo aceptable en su uso (9).

En el mundo existen alrededor de 2,500 empresas que se relacionan directamente con el campo de la nanotecnología. En 2006, los inicios del ramo nanotecnológico representaron ingresos aproximados de 50 mil millones de dólares y la proyección a 2020 es de 250 mil millones anuales, por lo que es considerado uno de los segmentos más lucrativos, rentables y con

mayor participación en el mercado mundial. Hasta el día de hoy la normativa en lo que respecta a la nanotecnología no está del todo completa pues aún quedan muchos nanomateriales por regular, sobre todo en su aplicación médica. No obstante, el sector científico y empresarial debe tener mayor participación en dichas regulaciones para poder generar avances en materia legal y así facilitar la disponibilidad de nanomateriales para consumo humano (10).

En Colombia se tiene requisitos técnicos y legales con algunas diferencias si son fabricación nacional o si son importados. Pero en términos generales los requisitos que se derivan de la regulación del Decreto 4725 de 2005, van muy acorde a requerimientos básicos del Reglamento UE 2017/745 del Parlamento Europeo tenidos en cuenta para el proyecto Nochanter. Sin embargo, en la actualidad no existen requerimientos con relación a riesgos particulares derivados al uso de las nanotecnologías. No obstante, se respeta el sistema de gestión de calidad de los productos que sea válido por la agencia sanitaria o quien haga sus veces en los países de origen, es así como la ISO 13485, Las BPMs o Sistema de Gestión Completo de calidad para la Marca CE entre otros son válidos para la autoridad sanitaria.

Ahora bien, en el caso de los dispositivos médicos el Decreto, 4725 de 2005, establece igualmente la definición de estudio clínico con dispositivos médicos y dispositivo médico para investigación clínica, autorizando su uso, cuando se trate de dispositivos médicos respecto de los cuales INVIMA, haya autorizado investigación clínica en el país, previo concepto de la Sala Especializada de Insumos para la Salud y Productos Varios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, Invima y el comité de ética institucional (CEI) de la Institución Prestadora de Servicios de Salud (I.P.S.) donde se conducirá el estudio. Y establece que el INVIMA deben evaluar y aprobar todo proyecto de investigación en humanos con dispositivos médicos.

Visto todo lo anterior, podemos afirmar que el estado actual de la regulación de las nanotecnologías en dispositivos médicos tanto a nivel mundial como

a nivel local es actualmente un desafío. Pese a que en algunos países ya existen grupos de trabajo, participación y apoyo en planes tendientes al desarrollo de infraestructura, regulación y estándares relacionados con las nanotecnologías de manera general, en términos de regulación específica de dispositivos médicos es muy prematura, así como en general de innovaciones tecnológicas tales como productos biotecnológicos, productos con uso de Inteligencia Artificial, derivados del material genético e ingeniería de tejidos entre otros.

No obstante, la mayoría de los países y en particular los referentes de la región tienen su regulación de dispositivos médicos muy alineada con Comunidad Europea y FDA, siguiendo las diferentes

recomendaciones de agencias de estandarización como son ISO, ASTM y el IEC principalmente

En este orden, a pesar de no contar con documentos específicos que requiera información particular sobre la aplicación de este tipo de tecnologías nanométricas en el momento de la autorización de uso, se debe demostrar la mitigación y aceptación del riesgo y verlo reflejado en todos sus estudios de seguridad y eficacia en el uso de estos dispositivos médicos. El cumplimiento de los actuales requerimientos en Comunidad Europea en nanotecnología para dispositivos médicos, dan un soporte suficiente para cumplimiento regulatorio en países de Latinoamérica.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Consejo Ejecutivo 118ª Reunión. Punto 5.5. Tecnologías Sanitarias esenciales. Informe de Secretaría. Mayo 25, 2006. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_15-sp.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. 60ª Asamblea Mundial de la Salud. Punto 12.19 del orden del día. WHA60.29. Tecnologías Sanitarias. Mayo 23, 2007. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_R29-sp.pdf
3. Adnan ASHFAQ. Understanding the 5 Phases of Medical Device Development. Enero 20, 2023. <https://www.greenlight.guru/blog/5-phases-of-medical-device-development>
4. U. S. Food and Drug Administration (2013). Use of International Standard ISO 10993-1, "Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process". <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm348890.pdf>
5. Grupo ETC. ¿Qué pasa con la nanotecnología? Regulación y geopolítica. Comunicó no. 105 Publicado en Ottawa, Canadá, diciembre de 2010. http://www.etcgroup.org/sites/www.etcgroup.org/files/Nanogeopol%C3%81tica_4webSep2011.pdf
6. Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, Haynes CL, Wolf SM, McCullough J. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine*. 2013 Jan;9(1):1-14. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.05.013>
7. Christine Vauthier. Issues related with the analysis of nanomaterials. *Handbook of nanomaterials in analytical chemistry*, 2020, ff10.1016/B-978-0-12-816699-4.00019-0ff. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816699-4.00019-0>
8. Dutz S. et Herg R. Magnetic particle hyperthermia—a promising tumour therapy? *Nanotechnology*. 2014 Nov 14;25(45):452001. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/25/45/452001> <https://doi.org/10.1088/0957-4484/25/45/452001SCENIHR>
9. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), Final Opinion on the Guidance on the Determination of Potential Health Effects of Nanomaterials Used in Medical Devices, January 2015. https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_045.pdf
10. López-de la Mora DA. Identificación de posibles riesgos toxicológicos y sus regulaciones sanitarias del uso de nanomateriales en productos de consumo humano en México. *Revista Médica Volumen 10, número 3; febrero-abril 2019.*