

DECRETO EJECUTIVO - S

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

Y EL MINISTRO DE SALUD

En uso de las facultades que les confieren los artículos 140 incisos 3) y 18) y 146 de la Constitución Política; 25 inciso 1), 27 inciso 1) y 28 inciso 2) acápite b) de la Ley N° 6227 del 2 de mayo de 1978 “Ley General de la Administración Pública”; 1, 2, 3, 4 y 7 de la Ley N° 5395 del 30 de octubre de 1973 “Ley General de Salud”; 1 y 2 incisos b) y c) de la Ley N° 5412 del 8 de noviembre de 1973 “Ley Orgánica del Ministerio de Salud” y la Ley N° 9234 del 22 de abril del 2014 “Ley Reguladora de Investigación Biomédica”.

CONSIDERANDO:

1- Que la salud de la población es un derecho fundamental y un bien de interés público tutelado por el Estado.

2- Que es competencia del Ministerio de Salud definir la política, la regulación, la planificación y la coordinación de todas las actividades públicas y privadas relacionadas con la salud, entre ellas la investigación biomédica.

3- Que en el marco de la Ley N° 9234 del 22 de abril del 2014 “Ley Reguladora de Investigación Biomédica” y del Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 8 de mayo del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de la Investigación Biomédica”, se le otorga al Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS), la potestad de regular, supervisar y dar seguimiento a las investigaciones biomédicas, así como garantizar la vida, la salud, el bienestar y la dignidad de las personas.

4- Que toda investigación biomédica en la que participen seres humanos, debe regirse por los principios de respeto a la dignidad y a la autonomía de las personas, de beneficencia, no maleficencia y justicia; junto a los cuales es imperativo cumplir con los requisitos de valor social y científico, validez científica, selección no discriminatoria y equitativa de las poblaciones participantes, una relación riesgo-beneficio favorable a los participantes, evaluación independiente, y un enfoque de derechos humanos que prioriza los intereses y el bienestar de las personas.

5- Que el avance científico de los últimos años ha conducido al desarrollo de terapias avanzadas, como la celular y la medicina regenerativa, áreas imbuidas de reconocido espíritu innovador, aunque aún muchas de ellas todavía en etapa experimental.

6- Que las investigaciones con células troncales o madre, en un progreso constante, despiertan un enorme interés en la sociedad, tanto por la demanda de sus posibles aplicaciones como por sus implicaciones éticas.

7- Que los continuos avances científicos en Biotecnología, Biología Celular y Biología Molecular están dando lugar al desarrollo de tratamientos novedosos, la terapia génica, la terapia celular somática y la ingeniería tisular, que ofrecen nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades humanas, pero también presentan nuevos desafíos desde el punto de vista de su fabricación y control, investigación clínica, evaluación y autorización en comparación con los medicamentos más convencionales.

8- Que las terapias con células madre deben estar sustentadas en investigaciones serias, realizadas por profesionales responsables y debidamente acreditados, con resultados que demuestren claros beneficios para el ser humano.

9- Que el campo de las investigaciones con células madre, es un área promisorio dentro de la medicina reparadora o regenerativa. Sin embargo, el desarrollo de la misma aún se encuentra en un período experimental en muchas de sus potenciales aplicaciones.

10- Que los requisitos para el desarrollo de terapias con células madre para la medicina regenerativa, son muy diferentes de los tradicionales medicamentos farmacéuticos y de las vacunas. Esto se fundamenta en que cualquier terapia con células madre, contiene material vivo que debe ser procesado y se almacena en formas completamente diferentes a los productos de la industria farmacéutica.

11- Que las células madre con manipulación avanzada (PCMA), contienen células o tejidos, o están constituidos por ellos, que han sido objeto de manipulación sustancial, de modo que se han 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.

12- Que la variabilidad de los componentes utilizados además de células vivas, los potenciales contaminantes y los procesos de manipulación involucrados, son un reto para poder establecer criterios que permitan generar resultados reproducibles, con calidad y dentro de un marco de honestidad y transparencia.

13- Que la investigación con células madre embrionarias, requiere la obtención de éstas a partir de embriones humanos que tengan entre 3 y 20 días, luego de ocurrida la fecundación.

14- En conclusión, resulta necesario contar con una reglamentación clara y precisa que establezca normas o guías tendientes a garantizar la calidad y la seguridad de estas prácticas, con el fin de salvaguardar la salud pública y la seguridad de las personas participantes en las mismas.

15- Que esta regulación fue aprobada por el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS) en sesión N° 45 del 10 de febrero del 2016.

16- Que de conformidad con el artículo 12 bis del Decreto Ejecutivo No. 37045 del 22 de febrero de 2012 y su reforma “Reglamento a la Ley de Protección al Ciudadano del Exceso de Requisitos y Trámites Administrativos”, la persona encargada de la Oficialía de Simplificación de Trámites del Ministerio de Salud, ha completado como primer paso la Sección I denominada Control Previo de Mejora Regulatoria, que conforma el formulario de

Evaluación Costo Beneficio. Las respuestas brindadas en esa Sección han sido todas negativas, toda vez que la propuesta no contiene trámites ni requisitos.

Por tanto,

DECRETAN:

El siguiente:

**REGLAMENTO PARA LA REGULACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA CON CÉLULAS MADRE ADULTAS**

**CAPÍTULO I
DISPOSICIONES GENERALES**

Artículo 1. Ámbito de aplicación

Las disposiciones del presente reglamento son de orden público, de interés general y de acatamiento obligatorio, por ende, aplicable a toda persona física o jurídica que esté relacionada directa o indirectamente con investigaciones biomédicas con células madre adultas en el territorio nacional.

Artículo 2. Definiciones y abreviaturas.

- a) **CEC:** Comité Ético Científico, regulado en el capítulo VI de la Ley N° 9234 del 22 de abril del 2014 “Ley Reguladora de Investigación Biomédica”.
- b) **Célula madre mesenquimal:** Célula madre adulta, también conocida como célula madre estromal, multipotentes, con habilidades de autorenovación y capacidad de diferenciarse en diversos tipos de células (diferenciación).
- c) **Célula madre multipotencial:** Células madre que pueden generar o diferenciarse en un número limitado de células, las cuales tienen en común el provenir de la misma capa embrionaria.
- d) **Célula madre pluripotencial:** Células que tienen la capacidad de diferenciarse en cualquier célula del organismo, pero que no puede dar lugar a un organismo completo.
- e) **Condrolasto:** Célula derivada del tejido mesenquimal y que produce la matriz del cartílago.
- f) **Manipulación Mínima (PCMM):** Se consideran procedimientos de manipulación mínima aquellos que no alteran las características relevantes de las células. Se asocian a esto, técnicas de corte, trituración, centrifugación, separación, concentración, filtración, esterilización, irradiación o adición de antibióticos o antimicrobianos, liofilización, congelación, criopreservación o vitrificación.
- g) **Manipulación más que mínima:** Proceso que sí altera las características biológicas relevantes de células, como cuando las células madre adultas son sometidas a expansión durante los pases de cultivo de células, su almacenamiento o los procesos de nutrición, estimulación o intervención.
- h) **Mutagénico:** Proceso o sustancia capaces de alterar la secuencia dada en la cadena del ADN celular.

- i) **Osteoblasto:** Células del hueso encargadas de generar la matriz ósea.
- j) **Trazabilidad:** Posibilidad de rastrear o dar seguimiento a un producto, material o muestra durante todas las etapas de un proceso, desde su obtención hasta su destino final

CAPÍTULO II

INVESTIGACIONES CON CÉLULAS MADRE ADULTAS

Artículo 3. La investigación con células madre en que participen seres humanos, se puede realizar únicamente con células adultas, siempre y cuando se cumpla con lo establecido en la Ley N° 9234 del 22 de abril del 2014 “Ley Reguladora de Investigación Biomédica” y en el Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”.

Artículo 4. No se autorizan las investigaciones en seres humanos, que crean o utilicen embriones o células embrionarias.

Artículo 5. Las investigaciones en seres humanos, con células madre adultas que han sufrido manipulación más que mínima, se sujetan a todas las regulaciones existentes para investigaciones con medicamentos, cumpliendo con estudios Fase 0 (preclínicos), Fase I, Fase II, Fase III y Fase IV, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 2 de la Ley N°

9234 del 22 de abril del 2014 “Ley Reguladora de Investigación Biomédica”, el cual define las Fases de desarrollo de medicamentos.

Artículo 6. Para la valoración y aprobación de investigaciones biomédicas que utilicen células madres adultas, adicionalmente a lo establecido en la Ley N° 9234 del 22 de abril del 2014 “Ley Reguladora de Investigación Biomédica” y en el Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”, que regulan las investigaciones biomédicas, el CEC debe verificar que:

- a) La selección de participantes se enfoca principalmente en personas que no tienen otra opción terapéutica, justificando ampliamente la inclusión de personas que no cumplan este criterio.
- b) Se realiza una valoración rigurosa de los riesgos y de los beneficios potenciales esperados. La valoración del beneficio clínico para los pacientes se fundamenta en evaluaciones clínicamente relevantes.
- c) Se contempla un seguimiento a largo plazo, de los efectos adversos.
- d) Si los participantes no disponen de tratamientos alternativos, el consentimiento es claro y no genera falsas expectativas. Si se indica claramente que es una investigación y no un tratamiento.

Artículo 7. El participante debe ser informado de los riesgos de las intervenciones basadas en células madre adultas, de conformidad con lo dispuesto en el capítulo II de la Ley N° 9234 del 22 de abril del 2014 “Ley Reguladora de Investigación Biomédica” y en el Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015, “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”. Se debe informar del riesgo de proliferación celular y/o el desarrollo de tumores, la exposición a materiales de origen animal, la simple no funcionalidad de la técnica o bien, el prolongado tiempo de respuesta en que se puedan obtener resultados favorables.

CAPÍTULO III

OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE ADULTAS

Artículo 8. Para ser donante de células o tejidos para la obtención de células madre adultas para investigación, según lo regulado en los incisos j) y m) del artículo 45 del Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”, se deben aplicar los siguientes criterios de elegibilidad para donantes de sangre: examen médico que evalúe la condición física de donante y tamizaje para las siguientes enfermedades infectocontagiosas: VIH 1 y 2, hepatitis B y C, virus linfotrópico humano I y II y sífilis.

Artículo 9. La importación de células madre adultas con fines de investigación, está permitida, pero sujeta a autorización previa del Ministerio de Salud, luego de que éste verifique la aprobación del protocolo de investigación por parte de un CEC; según lo dispuesto en el inciso a) del artículo 21.4 del Decreto Ejecutivo N° 34482-S del 3 de marzo

del 2008 “Reglamento para Registro, Clasificación Importación, y Control de Equipo y Material Biomédico”.

Artículo 10. En el protocolo de investigación, el investigador debe aportar los procedimientos escritos y validados científicamente para la obtención de células y tejidos, de manera que se garantice en todo momento la seguridad e intimidad del donante, así como el mantenimiento de las propiedades de las células o tejidos que son necesarias para su uso clínico y minimizando los riesgos de contaminación microbiológica, de conformidad con lo regulado en el inciso g) del artículo 45 del Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”.

Así mismo el investigador debe asegurar que el personal cuenta con capacitación en todos los aspectos relacionados con la obtención de las células o tejidos.

Artículo 11. El protocolo debe contemplar procedimientos, que permitan mantener la trazabilidad del donante hasta el receptor en todas las etapas del proceso, de conformidad con lo regulado en el inciso o) del artículo 45 del Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”.

Artículo 12. El protocolo de investigación debe contemplar los procedimientos para el envasado, empaquetado, mantenimiento, etiquetado y transporte de los tejidos y células hasta el laboratorio de investigación para su procesamiento, respetando lo establecido en el

artículo 12 del Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”.

CAPÍTULO IV

REQUISITOS DE CALIDAD DEL PRODUCTO, PREVIO A SU USO

Artículo 13. El laboratorio de investigación, es responsable por la calidad de la preparación, asegurando que la misma sea apta para el uso previsto, cumpliendo con los requisitos establecidos en la ley N° 9234 del 22 de abril del 2014 “Ley Reguladora de Investigación Biomédica” y en el artículo 10 del Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”. Asimismo, asume la responsabilidad de no poner en riesgo a los pacientes debido a razones de calidad inadecuada.

El investigador debe asegurar que el personal del laboratorio, cuenta con capacitación en todos los aspectos relacionados con el procesamiento de las células madre.

Artículo 14. El protocolo debe indicar las especificaciones requeridas para cada una de las preparaciones de células madre adultas, con el objeto de que se pueda confirmar la calidad de la preparación durante las distintas fases de su elaboración, mediante ensayos que permitan asegurar, dentro del conocimiento que se tenga del mismo, su calidad, previo a su uso con seres humanos, de conformidad con lo regulado en el inciso k) del artículo 45 del Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”.

Artículo 15. De conformidad con lo dispuesto en los incisos m) y o) del artículo 45 del Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”, para la caracterización de cada tipo celular, el protocolo debe contemplar parámetros de identidad, dosis, potencia, pureza y seguridad, para lo cual se deben utilizar, los siguientes métodos:

a) Identidad

Marcadores de superficie, especie, morfología o marcadores bioquímicos

b) Dosis

Número de células viables, enumeración de población celular específica, ADN total, proteína total.

c) Potencia

Número de células viables, valoraciones biológicas como ensayos de formación de colonias o inducción de efectos indirectos.

d) Pureza

Porcentaje de células viables, porcentaje de células con marcador de superficie específico, contaminantes del proceso, pirógenos y endotoxinas, cariotipo.

e) Seguridad

Pruebas para micoplasma, esterilidad, presencia de virus adventicios, pirógenos y endotoxinas, cariotipo.

El protocolo debe definir los métodos a utilizar para cada parámetro y los indicadores del cumplimiento de acuerdo a los criterios de calidad que se tengan subordinados, a la posibilidad tecnológica de realizar los análisis sobre la población celular de estudio y al conocimiento existente para tal fin.

Si un método es definido internacionalmente como esencial para la valoración de un parámetro específico, no se exime su aplicación y deben generarse los medios para su cumplimiento.

Artículo 16. Para la valoración de toda célula adulta mesenquimal, se definen los siguientes criterios mínimos a cumplir, según lo dispuesto en los incisos m) y o) del artículo 45 del Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”:

- a) En primer lugar, la célula mesenquimal adulta debe mostrar una adherencia selectiva al plástico, cuando se mantiene en condiciones de cultivo estándar.
- b) En segundo lugar, debe expresar los marcadores de diferenciación CD105 y CD73, CD90 y no expresar CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79a o CD19 y HLA-DR.
- c) En tercer lugar, debe poder diferenciarse a adipocitos, osteoblastos y condroblastos *in vitro*.

Artículo 17. El investigador responsable de la aplicación de células madre a seres humanos, debe asegurarse que el producto que va a utilizar, ha sido preparado en un laboratorio de investigación que ha respetado estos requerimientos; según lo dispuesto en el inciso r) del artículo 44 y en el inciso o) del artículo 45 del Decreto Ejecutivo N° 39061-S del 17 de julio del 2015 “Reglamento a la Ley Reguladora de Investigación Biomédica”

Artículo 18. Rige a partir de su publicación.

Dado en la Presidencia de la República, a los *****días del mes de ***** del dos mil dieciséis.

LUIS GUILLERMO SOLÍS RIVERA

DR. FERNANDO LLORCA CASTRO
MINISTRO DE SALUD