



3 December 2018

5215 Old Orchard Rd, Suite 270
Skokie, IL 60077 USA
Tel: +1-224-592-5700
Fax: +1-224-365-0004
isscr@isscr.org
www.isscr.org

BOARD OF DIRECTORS

President

Douglas A. Melton
Cambridge, MA USA

President Elect

Deepak Srivastava
San Francisco, CA USA

Vice President

Christine L. Mummery
Leiden, Netherlands

Clerk

Amander T. Clark
Los Angeles, CA USA

Treasurer

Arnold R. Kriegstein
San Francisco, CA, USA

Immediate Past President

Hans C. Clevers
Utrecht, Netherlands

Directors

Roger A. Barker
Cambridge, UK

Marianne E. Bronner
Pasadena, CA USA

Fiona Doetsch
Basel, Switzerland

Valentina Greco
New Haven, CT USA

Konrad Hochedlinger
Boston, MA USA

Jane Lebkowski
Portola Valley, CA USA

Ruth Lehmann
New York, NY USA

Urban Lendahl
Stockholm, Sweden

Haifan Lin
New Haven, CT USA

Melissa Little
Parkville, VIC Australia

Charles E. Murry
Seattle, WA USA

Martin Pera
Bar Harbor, ME USA

Hans Schöler
Munster, Germany

Takanori Takebe
Yokohama, Japan

Joanna Wysocka
Stanford, CA USA

Sally Temple, Ex Officio
Rensselaer, NY USA

Leonard I. Zon, Ex Officio
Boston, MA USA

Nancy Witty
Chief Executive Officer

Jorge Alcocer Varela
Secretary of Health
Liege 7 Del. Cuauhtémoc,
Col. Juárez, Mexico City. CP 06600

Dear Secretary Alcocer Varela,

On behalf of the International Society for Stem Cell Research (ISSCR), I write to congratulate you on your new role as Secretary of Health. The ISSCR is the leading professional organization of stem cell scientists and represents more than 4,000 members in Mexico and around the world. Our members are scientists, clinicians, ethicists and educators dedicated to the responsible advancement of stem cell research and its translation to the clinic. In your new position, we encourage you to make the modernization of cell and tissue regulations a priority and would be delighted to serve as a resource for you and your administration as you consider harmonizing Mexico's regulations for stem cell-based interventions with other global regulators.

Over the last three years, the ISSCR has supported the efforts of regulators around the world to strengthen and clarify the regulatory pathway for stem cell-based products to assure patients that these products are safe and effective. We believe that the draft Official Mexican Standard (NOM) proposed by the Federal Commission for the Protection Against Sanitary Risk (COFEPRIS) for the use of stem and progenitor cells for therapeutic and research purposes (PROY-NOM-260-SSA1-2017) needs to be modified to clarify that all stem cell-based products are regulated as biological medicines. We agree with the recent [statement](#) from the National Academy of Medicine of Mexico (ANMM) calling for the regulation of stem cell-based interventions as biological medicines and offer the following recommendations to strengthen and harmonize Mexico's regulations with the international community.

Safety and Efficacy Standards for Hematopoietic Stem Cells

The ISSCR believes that the draft NOM needs to be revised to clarify that the therapeutic use of hematopoietic stem cells is limited to indications approved by COFEPRIS after regulated clinical trials have demonstrated their safety and efficacy. We support the limitation on advertising in Section 20.4.2, which suggests that COFEPRIS intends to limit the therapeutic use of hematopoietic stem cells to approved indications. However, we recommend revising Section 1.1 of the NOM to clarify that the therapeutic use of hematopoietic stem cells is limited to approved indications. We are opposed to the premature commercialization of stem cells and believe additional research is necessary to understand the full range of therapeutic uses of hematopoietic stem cells.

We also encourage COFEPRIS to develop guidance comparable to the US Food and Drug Administration (FDA) guidance for [Biologics License Applications for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System](#). This guidance streamlines the process for approving products “intended for use in unrelated donor hematopoietic progenitor cell transplantation procedures in conjunction with an appropriate preparative regimen for hematopoietic and immunologic reconstitution in patients with disorders affecting the hematopoietic system that are inherited, acquired, or result from myeloablative treatment.” It also clarifies that an Investigational New Drug application and additional research is necessary to support the use of cord blood and hematopoietic stem cells in other indications.

Defining the Regulatory Pathway for Stem Cell-based Products

COFEPRIS has an opportunity to align Mexico’s regulations with those of other countries that have modernized their regulation of cell and tissue products in an attempt to better regulate the unscrupulous clinics marketing unproven therapies as stem cell treatments. These clinics often exploit unintended loopholes in cell and tissue regulations. We encourage you to consider the new regulatory guidelines adopted by other global regulators as you revise the NOM for stem cell-based products. Guidelines must be carefully drafted to allow common and well-established medical procedures such as skin grafts and breast reconstructions to continue while ensuring that complex and more speculative medical interventions are more stringently regulated as biological medicines.

We appreciate that Section 4.3 limits the use of stem and progenitor cell-based products to the research setting until regulated clinical trials have demonstrated the safety and efficacy of such products. We also support section 20.4.1, which prohibits the marketing of regenerative medicine or cell therapy until efficacy has been demonstrated in clinical trials. However, we are concerned that the NOM inadequately defines stem cell-based products, which could result in unproven stem cell clinics renaming their products to evade regulation. We support a risk-based approach that establishes the level of regulation according to the degree of manipulation and the intended use of the product. This approach is similar to the de facto international standard established by other regulators, including the US FDA, the Australian Therapeutic Goods Administration (TGA), and the European Medicines Agency (EMA).

Minimal Manipulation

We encourage you to develop an explicit definition of minimal manipulation to clarify the regulatory pathway for stem cell-based products. Over the last three years, the [FDA](#), [TGA](#), and [EMA](#) have released new guidance to clarify their definitions of minimal manipulation to ensure stem cell-based products are regulated as biological medicines. We encourage Mexico to harmonize its regulations with the international community by revising the draft NOM to clearly distinguish between products that have been minimally manipulated and more than minimally manipulated. We recommend including specific examples to unambiguously define minimal manipulation and explain that the manipulation of cells and tissues can change their biological characteristics and physiological functions. Examples regarding adipose tissue are particularly important, as adipose tissue is often used as a source for mesenchymal stromal cells (sometimes improperly referred to as mesenchymal stem cells), which is one of the cell types most commonly used by clinics marketing

unproven stem cell-based intervention. We urge you to include an example that clarifies that the processing of adipose tissue by centrifugation and enzymatic digestion to isolate the stromal vascular fraction is considered substantial manipulation or more than minimal manipulation. This would harmonize your guidance with the FDA's [guidance regarding minimal manipulation](#) (example 14-1), TGA's [regulation of autologous human cell and tissue products](#) (Adipose tissue example 2), and EMA's [classification of advanced therapy medicinal products](#) (2.2.4 a) substantial manipulation).

Homologous Use

As with our recommendation for minimal manipulation, we encourage you to clearly define homologous use to delineate the regulatory pathway for stem cell-based interventions. We also encourage you to provide unambiguous examples of homologous and non-homologous use to illustrate how the non-homologous use of cells poses significant risks to patients and must be regulated as biological medicines. The uses of cell-based products as non-homologous treatments are complex, speculative and have been shown to have risk, including [tumor growth](#) and [blindness](#). As a result, these products should be regulated as drugs or biologics with regulated clinical trials to establish their safety and efficacy. As with our recommendation regarding minimal manipulation, we recommend including specific examples regarding adipose tissue since it is commonly used by the clinics marketing unproven treatments as stem cell therapies. The FDA's guidelines for [Minimal Manipulation and Homologous Use](#) (Example 19-6) include four specific adipose tissue examples that explain the FDA's rationale for considering the transplantation of adipose tissue for breast reconstruction and other cosmetic uses a homologous use, while the use of adipose cells and tissue to treat neurological disorders or musculoskeletal conditions, for example, are considered non-homologous uses. Similarly, the TGA's [autologous cell regulations](#) and the European Medicines Agency [reflection paper on the classification of Advanced Therapy Products](#) included adipose tissue examples to delineate homologous and non-homologous use.

Thank you for considering these recommendations outside of the official comment period. If the ISSCR can clarify any of these views or be of assistance, please contact Eric Anthony, ISSCR's Director of Policy at eanthony@isscr.org.

Sincerely,



Douglas A. Melton, PhD
President, ISSCR
Xander University Professor, Harvard University
Co-Director, Harvard Stem Cell Institute

5215 Old Orchard Rd, Suite 270
Skokie, IL 60077 USA
Tel: +1-224-592-5700
Fax: +1-224-365-0004
isscr@isscr.org
www.isscr.org

BOARD OF DIRECTORS

President

Douglas A. Melton
Cambridge, MA USA

President Elect

Deepak Srivastava
San Francisco, CA USA

Vice President

Christine L. Mummery
Leiden, Netherlands

Clerk

Amander T. Clark
Los Angeles, CA USA

Treasurer

Arnold R. Kriegstein
San Francisco, CA, USA

Immediate Past President

Hans C. Clevers
Utrecht, Netherlands

Directors

Roger A. Barker
Cambridge, UK

Marianne E. Bronner
Pasadena, CA USA

Fiona Doetsch
Basel, Switzerland

Valentina Greco
New Haven, CT USA

Konrad Hochedlinger
Boston, MA USA

Jane Lebkowski
Portola Valley, CA USA

Ruth Lehmann
New York, NY USA

Urban Lendahl
Stockholm, Sweden

Haifan Lin
New Haven, CT USA

Melissa Little
Parkville, VIC Australia

Charles E. Murry
Seattle, WA USA

Martin Pera
Bar Harbor, ME USA

Hans Schöler
Munster, Germany

Takanori Takebe
Yokohama, Japan

Joanna Wysocka
Stanford, CA USA

Sally Temple, Ex Officio
Rensselaer, NY USA

Leonard I. Zon, Ex Officio
Boston, MA USA

Nancy Witty
Chief Executive Officer

3 de diciembre de 2018

Jorge Alcocer Varela
Secretario de Salud
Lieja 7 Del. Cuauhtémoc,
Col. Juárez, Ciudad de México. CP 06600

Estimado Secretario Alcocer Varela,

En nombre de la International Society for Stem Cell Research (ISSCR), le escribo para felicitarlo por su nuevo cargo como Secretario de Salud. La ISSCR es la organización profesional líder de científicos de células madre y representa a más de 4,000 miembros en México y en todo el mundo. Nuestros miembros son científicos, clínicos, éticos y educadores dedicados al avance responsable de la investigación con células madre y su traslado a la clínica. En su nuevo cargo, lo alentamos a que haga de la modernización de las regulaciones de células y tejidos una prioridad. Nos complacerá servir como un recurso para usted y su administración si considera armonizar las regulaciones de México para las intervenciones basadas en células madre con otros reguladores globales.

Durante los últimos tres años, la ISSCR ha apoyado los esfuerzos de los reguladores de todo el mundo para fortalecer y aclarar la vía regulatoria de los productos basados en células madre para asegurar a los pacientes que estos productos sean seguros y eficaces. Creemos que el borrador de la Norma Oficial Mexicana (NOM) propuesto por la Comisión Federal para la Protección contra el Riesgo Sanitario (COFEPRIS) para el uso de células madre y progenitoras con fines terapéuticos y de investigación (PROY-NOM-260-SSA1-2017) necesita ser modificado para aclarar que todos los productos basados en células madre están regulados como medicamentos biológicos. Estamos de acuerdo con la reciente [declaración](#) de la Academia Nacional de Medicina de México (ANMM) que solicita la regulación de las intervenciones basadas en células madre como medicamentos biológicos y ofrecemos las siguientes recomendaciones para fortalecer y armonizar las regulaciones de México con la comunidad internacional.

Estándares de seguridad y eficacia para células madre hematopoyéticas

La ISSCR cree que el borrador de la NOM debe revisarse para aclarar que el uso terapéutico de las células madre hematopoyéticas se limita a las indicaciones aprobadas por COFEPRIS después de que los ensayos clínicos regulados hayan demostrado su seguridad y eficacia. Apoyamos la limitación de publicidad en la Sección 20.4.2, que sugiere que COFEPRIS pretende limitar el uso terapéutico de las células madre hematopoyéticas a las

indicaciones aprobadas. Sin embargo, recomendamos revisar la Sección 1.1 de la NOM para aclarar que el uso terapéutico de las células madre hematopoyéticas se limita a las indicaciones aprobadas. Nos oponemos a la comercialización prematura de células madre y creemos que es necesaria una investigación adicional para comprender la gama completa de usos terapéuticos de las células madre hematopoyéticas.

También alentamos a COFEPRIS a que desarrolle una guía comparable a la guía de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los EE. UU. para [la Solicitud de Licencias de Productos Biológicos para Sangre del Cordón Umbilical/Placenta No Relacionada, Alogénica y Mínimamente Manipulada Destinada a la Reconstitución Hematopoyética e Inmunológica en Pacientes con Desórdenes que Afectan el Sistema Hematopoyético](#). Esta guía simplifica el proceso para aprobar productos "destinados para su uso en procedimientos de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donantes no relacionados en conjunto con un régimen preparativo apropiado para la reconstitución hematopoyética e inmunológica en pacientes con trastornos que afectan el sistema hematopoyético que se heredan, adquieren o resultan de un tratamiento mieloablativo". También aclara que es necesaria una aplicación de Nuevo Fármaco en Investigación y una investigación adicional para apoyar el uso de sangre de cordón umbilical y células madre hematopoyéticas en otras indicaciones.

Definiendo la ruta regulatoria para productos basados en células madre

COFEPRIS tiene la oportunidad de alinear las regulaciones de México con las de otros países que han modernizado su regulación de productos de células y tejidos en un intento por regular mejor las clínicas inescrupulosas que comercializan terapias no probadas como tratamientos de células madre. Estas clínicas a menudo explotan lagunas no intencionales en las regulaciones de células y tejidos. Le recomendamos que considere las nuevas pautas reglamentarias adoptadas por otros reguladores globales en el marco de la revisión de la NOM para los productos basados en células madre. Las pautas deben redactarse cuidadosamente para permitir que los procedimientos médicos comunes y bien establecidos como los injertos de piel y las reconstrucciones mamarias continúen, a la vez que garantizar que las intervenciones médicas complejas y más especulativas estén reguladas más estrictamente como medicamentos biológicos.

Apreciamos que la Sección 4.3 limita el uso de productos basados en células madre y progenitoras al ámbito de la investigación hasta que los ensayos clínicos regulados hayan demostrado la seguridad y la eficacia de dichos productos. También apoyamos la sección 20.4.1, que prohíbe la comercialización de la medicina regenerativa o la terapia celular hasta que se haya demostrado su eficacia en ensayos clínicos. Sin embargo, nos preocupa que la NOM defina inadecuadamente los productos basados en células madre, lo que podría dar lugar a clínicas de células madre no probadas que cambian el nombre de sus productos para evadir la regulación. Apoyamos un enfoque basado en el riesgo que establece el nivel de regulación según el grado de manipulación y el uso previsto del producto. Este enfoque es similar al estándar internacional de facto establecido por otros

reguladores, incluida la FDA de los EE. UU., la Administración Australiana de Productos Terapéuticos (TGA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Manipulación mínima

Lo alentamos a que desarrolle una definición explícita de manipulación mínima para aclarar la vía regulatoria para los productos basados en células madre. Durante los últimos tres años, la [FDA](#), [TGA](#) y [EMA](#) han publicado nuevas guías para aclarar sus definiciones de manipulación mínima para garantizar que los productos basados en células madre estén regulados como medicamentos biológicos. Alentamos a México a armonizar sus regulaciones con la comunidad internacional revisando el borrador de la NOM para distinguir claramente entre productos que han sido mínimamente manipulados de lo que son más que mínimamente manipulados. Se recomienda incluir ejemplos específicos para definir sin ambigüedades una manipulación mínima y explicar que la manipulación de células y tejidos puede cambiar sus características biológicas y funciones fisiológicas. Los ejemplos relacionados con el tejido adiposo son particularmente importantes, ya que el tejido adiposo se usa a menudo como una fuente de células estromales mesenquimales (a veces denominadas incorrectamente células madre mesenquimales), que es uno de los tipos de células más comúnmente utilizados por las clínicas que comercializan intervenciones con células madre no probadas. Le recomendamos que incluya un ejemplo que aclare que el procesamiento del tejido adiposo por centrifugación y digestión enzimática para aislar la fracción vascular del estroma se considera una manipulación sustancial o más que una manipulación mínima. Esto armonizaría su guía con la guía de la FDA con [respecto a la manipulación mínima](#) (ejemplo 14-1), la [regulación de](#) TGA de productos [de células y tejidos humanos autólogos](#) (ejemplo de tejido adiposo 2) y la [clasificación de productos de terapia avanzada de](#) EMA (2.2.4 a), manipulación sustancial).

Uso homólogo

Al igual que con nuestra recomendación de manipulación mínima, le recomendamos que defina claramente el uso homólogo para delinear la vía regulatoria para las intervenciones basadas en células madre. También lo alentamos a que proporcione ejemplos inequívocos de uso homólogo y no homólogo para ilustrar cómo el uso no homólogo de células representa un riesgo significativo para los pacientes y debe estar regulado como medicamentos biológicos. Los usos de productos basados en células como tratamientos no homólogos son complejos, especulativos y se ha demostrado que tienen riesgo, incluido [el crecimiento de tumores](#) y la [ceguera](#). Como resultado, estos productos deben ser regulados como medicamentos o productos biológicos con ensayos clínicos regulados para establecer su seguridad y eficacia. Al igual que con nuestra recomendación con respecto a la manipulación mínima, recomendamos incluir ejemplos específicos con respecto al tejido adiposo, ya que es comúnmente utilizado por las clínicas que comercializan tratamientos no probados como terapias con células madre. Las pautas de la FDA para la [manipulación mínima y el uso homólogo](#) (Ejemplo 19-6) incluyen cuatro ejemplos específicos de tejido adiposo que explican los fundamentos de la FDA para considerar el trasplante de tejido

adiposo para la reconstrucción mamaria y otros usos cosméticos de uso homólogo, mientras que el uso de células y tejido adiposo para tratar trastornos neurológicos o afecciones musculoesqueléticas, por ejemplo, se consideran usos no homólogos. De manera similar, las [regulaciones de células autólogas de](#) la TGA y el [documento de reflexión de la](#) Agencia Europea de Medicamentos [sobre la clasificación de productos de terapia avanzada](#) incluyeron ejemplos de tejido adiposo para delinear el uso homólogo y no homólogo.

Gracias por considerar estas recomendaciones fuera del período de comentarios oficiales. Si la ISSCR puede aclarar cualquiera de estas opiniones o puede ser de ayuda, por favor comuníquese con Eric Anthony, Director de Políticas de la ISSCR a eanthony@isscr.org.

Sinceramente,

A handwritten signature in black ink that reads "Douglas A. Melton". The signature is written in a cursive, flowing style.

Douglas A. Melton, PhD
President, ISSCR
Xander University Professor, Harvard University
Co-Director, Harvard Stem Cell Institute