

DISPOSITIVOS PARA LA OBTENCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS AUTÓLOGOS EN MEDICINA REGENERATIVA Y REGULACIÓN DEL PRODUCTO FINAL OBTENIDO

COORDINACIÓN AUTONÓMICA DE TRASPLANTES
DE ANDALUCÍA

17/01/2020



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

Coordinación Autónoma de Trasplantes

En los últimos años se ha producido una creciente actividad de comercialización de dispositivos y kits que permiten la obtención de diversos **productos biológicos AUTÓLOGOS** para su utilización dentro de **procedimientos quirúrgicos o de medicina estética** y que se ofrecen con la finalidad de **regenerar diversos tejidos**. Estos dispositivos son ofrecidos a establecimientos, clínicas y profesionales, especialmente a clínicas de medicina estética, medicina deportiva, cirugía ortopédica y traumatología, cirugía plástica, cirugía maxilofacial, odontología, dermatología y oftalmología¹.

Aunque los dispositivos son múltiples y los productos obtenidos muy diversos, existe una confusión generalizada respecto a los requisitos necesarios para su utilización. El principal error radica en **confundir las autorizaciones que requiere el propio dispositivo con las autorizaciones que requiere el producto obtenido** para su aplicación en pacientes.

A. DISPOSITIVOS

En todos los casos el dispositivo o kit se considera un **PRODUCTO SANITARIO** y tiene que estar autorizado como tal (y por tanto disponer del correspondiente **marcado CE** otorgado por un Organismo Notificado dentro de la Unión Europea). Dicha autorización únicamente certifica un mecanismo de producción, no el producto final, y no implica la autorización del uso del producto obtenido.

B. PRODUCTO FINAL

Respecto al producto obtenido, su regulación y forma de autorización de uso dependen del tipo de producto, siendo los más frecuentes:

1. **PRP**: producto que se obtiene a partir de la sangre del paciente y que, dependiendo del protocolo de producción empleado para su obtención tiene una concentración variable de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y moléculas bioactivas, pudiendo contener diferentes factores de crecimiento (PDGF- $\alpha\alpha$, PDGF- $\beta\beta$, PDGF- $\alpha\beta$, TGF- β 1, TGF- β 2, EGF, VEGF), citocinas y proteínas responsables de la adhesión celular (fibrina, fibronectina y vitronectina). Bajo la nomenclatura de PRP se engloban: Preparado Rico en Factores de Crecimiento (PRGF), Plasma Rico en Plaquetas y Factores de Crecimiento (PRPGF), Plasma Rico en Plaquetas (PRP), Plasma Pobre en Plaquetas (PPP), Plasma Rico en Plaquetas y Rico en Leucocitos (LR-PRP), Plasma Rico en Plaquetas y Pobre en Leucocitos (LP-PRP). El PRF (fibrina rica en plaquetas) se considera una segunda generación de PRP que también contiene leucocitos, citocinas y factores de crecimiento pero dentro de una matriz tridimensional de fibrina. Este tipo de producto se considera **MEDICAMENTO** de uso humano de fabricación no industrial para “atender necesidades especiales”².
2. **Concentrados de células** progenitoras o células troncales (coloquialmente denominadas células madre): producto que puede aislarse a partir de diferentes tejidos como la dermis obtenida a partir de una biopsia, o punch de piel, o la fracción vascular estromal (FVS o SVF) que se obtiene al centrifugar y filtrar tejido adiposo previamente lipoaspirado. La composición celular de estos productos es variable y, dependiendo del tipo de manipulación y del uso que quiera darse al producto, puede tratarse de células para **trasplante** o, más frecuentemente, se trata de **medicamentos de terapias avanzadas**.

PRINCIPALES CONSIDERACIONES RESPECTO AL PRP AUTÓLOGO

Estas consideraciones se elaboran de acuerdo con la resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de 23 de mayo de 2013, por la que se establece la clasificación del uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamento de uso humano para atender necesidades especiales² y el informe acompañante³ donde se detallan los requisitos para su uso, así como la sección de preguntas y respuestas⁴ habilitada en 2018 en la web de la AEMPS.

Existen dos formas de obtención de PRP AUTÓLOGO, lo que condiciona diferentes requisitos de calidad para la fabricación, si bien, los requisitos para el uso son siempre los mismos.

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE PRP Y REQUISITOS DE CALIDAD

1. De forma manual con “técnica abierta”: el procesamiento tiene que hacerse de acuerdo con las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos (en laboratorios GMP) que ha de ser inspeccionado por las CCAA. El uso se regula igual que en el caso del PRP obtenido con técnica cerrada.
2. Mediante kits desechables con “técnica cerrada”: el kit (no el “producto” obtenido), tal y como se ha mencionado anteriormente, es un Producto Sanitario que requiere tener marcado CE. El uso del producto obtenido se regula igual que en el caso del producto obtenido por técnica abierta.

REQUISITOS PARA EL USO DE PRP

Los principales aspectos que se han de contemplar son:

- Sólo podrán prescribirse por médicos, odontólogos o podólogos, en el ámbito de sus competencias respectivas, con la cualificación adecuada, con experiencia en el tratamiento, con el equipamiento o instrumentación adecuada y en establecimientos y centros sanitarios que estén debidamente autorizados de acuerdo con la normativa vigente en las respectivas CCAA.
- Como cualquier otro medicamento sujeto a prescripción médica, queda prohibida cualquier tipo de publicidad destinada al público en general.
- El facultativo prescriptor será el responsable de garantizar el cumplimiento de las garantías de calidad (aunque el procesado y la obtención sea realizada por un tercero). Es decir, si el facultativo va a utilizar PRP obtenido por “Técnica abierta” tiene que verificar que la producción ha sido inspeccionada por la autoridad competente (CA), la cual deberá verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción y de control de calidad efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Unión Europea, y si va a utilizar PRP obtenido por “Técnica cerrada”, el kit empleado deberá disponer de marcado CE otorgado para el uso que se pretenda dar y deberá seguir las instrucciones descritas en cada sistema comercial.
- El facultativo prescriptor también es responsable de que se cumplan las garantías de eficacia, es decir, que va a utilizar el PRP para indicaciones en las que existe suficiente evidencia científica de eficacia. La propia AEMPS subraya que en pocas indicaciones se han realizado ensayos clínicos (EECC) de la suficiente calidad y dice que, en colaboración con expertos y las principales sociedades científicas afectadas, establecerá un listado de aplicaciones sobre las que existe evidencia de un balance beneficio riesgo favorable al uso de cada PRP y aquellas en las que será necesario realizar EECC para aceptar dicho uso, si bien hasta la fecha no se ha publicado dicho listado, por lo que, antes de poner

en marcha la técnica para una determinada indicación se recomienda consultar con la AEMPS. Por otra parte, el Consejo de Europa ha publicado recientemente la 4ª edición de la guía de calidad y seguridad de tejidos y células para uso humano donde se señala, respecto al uso del PRP, la falta de evidencia científica obtenida a partir de ensayos clínicos controlados y randomizados a gran escala, resaltando la necesidad de su realización para demostrar la eficacia⁵.

- El facultativo prescriptor finalmente también es responsable de que se cumplan el resto de garantías: de trazabilidad, de farmacovigilancia y de información.

PRINCIPALES CONSIDERACIONES RESPECTO A LOS CONCENTRADOS CELULARES AUTÓLOGOS

Los concentrados celulares pueden tener consideración de **células para trasplante** o, más frecuentemente, de **medicamento de terapias avanzadas**. El producto celular se considera medicamento de terapias avanzadas en cualquiera de los dos siguientes casos^{6,7}:

1. Si las células o tejidos han sufrido una modificación sustancial. No se consideran modificaciones sustanciales: corte, trituración, moldeo, centrifugación, imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas, esterilización, irradiación, separación, concentración o purificación celular, filtrado, liofilización, congelación, criopreservación y preservación, y vitrificación.
2. Si las células, aun no habiendo sido modificadas de forma sustancial, se utilizan buscando una función que difiere de la suya o las suyas esenciales.

Por tanto, aún en el caso de sistemas de obtención celular que no conllevan manipulación sustancial, si el producto celular se utiliza para una función diferente de la suya originaria, se trataría de un medicamento de terapias avanzadas. Ese es el caso, por ejemplo, de las células progenitoras o troncales (células madre) obtenidas de tejido adiposo, de mucosa o de la piel que se utilizan con finalidad regenerativa de otros tejidos como el hueso, tendones, ligamentos o cartílago. La Agencia Europea del Medicamento se ha pronunciado en reiteradas ocasiones clasificando este tipo de productos como medicamento de terapias avanzadas⁸.

En cambio, la obtención de tejido o células de una zona del cuerpo con el objetivo único de aplicarse en la misma zona, u otra diferente, pero para su misma función se consideraría un **trasplante** y no un medicamento de terapias avanzadas. Este sería el caso, por ejemplo, de la obtención de progenitores hematopoyéticos de la médula ósea o de sangre periférica para su posterior infusión por vía central, lo que se considera un autotrasplante de médula ósea.

MÉTODOS DE OBTENCIÓN DEL CONCENTRADO CELULAR Y REQUISITOS DE CALIDAD

Los concentrados celulares obtenidos, al igual que en el caso del PRP, pueden obtenerse de dos formas:

1. A través de **dispositivos o kits comerciales** (sistemas cerrados) que han de disponer del correspondiente marcado CE.
2. A través de **métodos manuales** (sistemas abiertos) que, dependiendo del tipo de producto, los requerimientos de calidad son diferentes:
 - a) En medicamentos de terapias avanzadas: el procesamiento tiene que hacerse en laboratorios autorizados por la AEMPS que cumplan con las Normas de Correcta Fabricación específicas de Medicamentos de Terapias Avanzadas⁹.

- b) En trasplantes: el procesamiento tiene que hacerse en establecimientos de tejidos autorizados por las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma de acuerdo con los requisitos establecidos en la legislación española¹⁰.

REQUISITOS PARA EL USO DE CONCENTRADOS CÉLULARES AUTÓLOGOS

Los principales aspectos que se han de contemplar varían en función del tipo de producto:

1. En el caso de **medicamentos de terapias avanzadas**: la normativa de medicamentos de terapias avanzadas aplica en todos los casos, aunque sean medicamentos que se obtienen mediante dispositivos que permiten su utilización dentro de un procedimiento quirúrgico (punto 2.47 de las normas de correcta fabricación de medicamentos de terapias avanzadas)⁹. Es imprescindible tener presentes las consideraciones publicadas por la AEMPS en julio de 2018 sobre los productos sanitarios utilizados para la obtención de células autólogas y la clasificación del producto resultante como medicamento de terapia avanzada¹¹. Dado que actualmente ningún medicamento de terapias avanzadas obtenido a través de dispositivos o kits (que permiten su utilización dentro de un procedimiento quirúrgico) dispone ni de autorización de comercialización^{12,13} (que sólo puede obtenerse a través de la Agencia Europea del Medicamento⁷) ni de autorización de uso hospitalario^{14,15} (que sólo puede obtenerse a través de la AEMPS), todos estos tratamientos se consideran **MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN** que sólo pueden ser ofrecidos a los pacientes de forma gratuita dentro de un ensayo clínico autorizado por la AEMPS¹⁶, o como uso compasivo¹⁷ que también ha de ser autorizado por la AEMPS. Además, es obligatorio informar al paciente del carácter experimental del tratamiento y recabar su consentimiento. Adicionalmente, los medicamentos de terapias avanzadas fabricados a partir de células y tejidos humanos, independientemente de que sean medicamentos en investigación o autorizados para su uso o comercialización, siempre deben cumplir con la normativa de trasplante de células y tejidos en los aspectos relativos a la donación, evaluación del donante, trazabilidad y codificación del donante⁷. Por tanto, sólo pueden obtenerse células y tejidos en centros debidamente autorizados para ello por las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma de acuerdo con los requisitos establecidos en la legislación española¹⁰.
2. En el caso de **trasplantes**: la obtención de tejidos y células, su procesamiento y su aplicación sólo pueden hacerse en centros adecuadamente autorizados para ello¹⁰. Sólo las células y tejidos utilizados como injertos autólogos dentro del mismo acto quirúrgico quedarían fuera del ámbito de aplicación de dicha normativa y se considerarían procedimiento quirúrgico, como son los procedimientos de lipoescultura en los que se obtiene tejido adiposo de una zona del cuerpo para proceder al relleno de otra zona diferente. En el caso de terapias experimentales deben seguirse las indicaciones contenidas en la nota informativa conjunta de la AEMPS y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) del 15 de julio de 2019 sobre investigación clínica con células y/o tejidos que no tienen la consideración de medicamentos¹⁸.

En caso de dudas respecto a la normativa de aplicación para un determinado producto o sobre los requisitos para su procesamiento o uso clínico, puede contactar con la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios** por teléfono (902 101 322 / 91 822 59 97) o a través de internet (<https://enviotelematico.aemps.es/enviotelematico/informacion.jsp>), la **Organización Nacional de Trasplantes** por teléfono (917 278 699) o por correo electrónico (ont@mscbs.es) y la **Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía** por teléfono (955 004 959) o por correo electrónico (ctrasplantes.sc.sspa@juntadeandalucia.es).

REFERENCIAS

1. Cuende N, Álvarez-Márquez AJ, Díaz-Aunión C, Castro P, Huet J, Pérez-Villares JM. El negocio de la medicina regenerativa y las células madre: confusión con implicaciones legales. Gaceta Sanitaria. 2020 (en prensa).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Resolución por la que se establece la clasificación del uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamento de uso humano para atender necesidades especiales. [Internet]. Madrid: AEMPS; 23 mayo 2013 [consultado el 17/01/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. [Internet]. Madrid: AEMPS; 23 mayo 2013 [consultado el 17/01/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Preguntas y respuestas en torno al uso terapéutico no sustitutivo de plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados. [Internet]. Madrid: AEMPS; 17 enero 2018 [consultado el 17/01/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/faqs-terapeutico-plasma-autologo.htm>
5. Council of Europe. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 4th Edition of the Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. [Internet]. Estrasburgo: EDQM; 2019 [consultado el 17/01/2020]. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/organs-tissues-and-cells-technical-guides>
6. DIRECTIVA 2009/120/CE DE LA COMISIÓN de 14 de septiembre de 2009 que modifica la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en lo que se refiere a los medicamentos de terapia avanzada. DO L 242, 15.9.2009, p. 3-12.
7. REGLAMENTO (CE) No 1394/2007 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) no 726/2004. DO L 324, 10.12.2007, p. 121-137.
8. Committee for Advanced Therapies. European Medicines Agency (EMA). Summaries of scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products. [Internet]. Amsterdam: EMA; 2019 [consultado el 17/01/2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/advanced-therapies/advanced-therapy-classification/summaries-scientific-recommendations-classification-advanced-therapy-medicinal-products>
9. Comisión Europea. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practice. [Internet]. Brussels: EC; 22 November 2017 [consultado el 17 enero 2020]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf
10. Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. BOE 163 de 5 de julio de 2014, p: 52716-52763.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Consideraciones sobre los productos sanitarios utilizados para la obtención de células autólogas y la clasificación del producto resultante como medicamento de terapia avanzada. [Internet]. Madrid: AEMPS; 12 julio 2018 [consultado el 17/01/2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2018/docs/NI-MUH_4-2018-Celulas-Autologas.pdf
12. Cuende N, Rasko JEJ, Koh MBC et al. Cell, tissue and gene products with marketing authorization in 2018 worldwide. Cytotherapy. 2018;20:1401-1413.
13. International Society for Cell and Gene Therapy (ISCT). The ISCT Presidential Task Force on the Use of Unproven and/or Unethical Cell and Gene Therapy. Cell, Tissue and Gene Products with Marketing Authorization. [Internet]. Vancouver: ISCT; 28 November 2019 [consultado el 17/01/2020]. Disponible en: https://cdn.ymaws.com/isctglobal.org/resource/resmgr/ptf2019/patient_resource_tables_webs.pdf

14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Autorizaciones de uso de medicamentos de terapia avanzada. [Internet]. Madrid: AEMPS; 11 marzo 2019[consultado el 17/01/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/>
15. Real Decreto 477/2014 de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. BOE 144, 14 de junio, p: 45068-45078.
16. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE 307 de 24 de diciembre de 2015, p. 121923-121964.
17. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE 174 de 20 de julio de 2009, p.60904-60913307.
18. Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa: Investigación clínica con células y/o tejidos que no tienen la consideración de medicamentos. [Internet]. Madrid: ONT; 15 julio 2019 [consultado el 17/01/2020]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/TejidosPHCelulas/NotainformativaONTAEMPSJulio2019investigacioncelulastejidosno.pdf>