



INFORME DE LA COMISIÓN DE DEONTOLOGÍA Y ETICA DEL CONSEJO ANDALUZ DE COLEGIOS DE MÉDICOS SOBRE LAS TERAPIAS AVANZADAS

I. INTRODUCCIÓN

Miembros de la Comisión de Deontología y Etica asistieron a un foro científico a solicitud del Consejo Andaluz de Colegio de Médicos convocado por la Coordinación Autonómica de Trasplantes, donde se abordó el tema de la terapia celular y terapia con plasma rico en plaquetas. En dicha foro científico se puso de manifiesto la multitud de entidades y facultativos que están aplicando este tipo de tratamientos ante la ausencia de una regulación clara y razonable al respecto, solicitando a los Colegios Profesionales que informaran a sus colegiados sobre determinados aspectos para frenar esta expansión desordenada, en la que ante la ausencia de una normativa clara al respecto en relación con la terapia celular, salvo para los hemoderivados, se plantean como principales problemas el tema de la evidencia científica y la publicidad engañosa. El presente informe pretende revisar algunos aspectos científicos, legales y deontológicos.

Hay una creciente oferta de tratamientos basados en células troncales o de otro tipo, considerados medicamentos de terapia avanzada (1), y en otros casos en plasma enriquecido en plaquetas (PRP), considerados medicamentos para atender necesidades especiales (2), gracias a la introducción en el mercado de kits o dispositivos que permiten la obtención de estos productos biológicos de forma sencilla a partir de tejidos y sangre de los propios pacientes.

Respecto a los sistemas de obtención de células que no conllevan manipulación sustancial de las mismas, si el producto celular se utiliza para una función diferente de la suya originaria, se denomina medicamento de terapias avanzadas. Ejemplo: células



troncales obtenidas de tejido adiposo, mucosas o piel, que se utilizan con finalidad regenerativa de otros tejidos como hueso, tendones, ligamentos o cartílago.

La Subdirección de Inspección de Servicios Sanitarios de Andalucía tiene previsto la inspección de los centros sanitarios que aplican estos medicamentos para el segundo semestre de 2020 (3).

Las consideraciones tanto para los medicamentos de terapia avanzada como para los medicamentos para atender necesidades especiales son:

- La autorización del equipamiento que permite la obtención de células o PRP (que se considera producto sanitario y debe tener el marcado CE) no equivale a la autorización del producto obtenido (que suele considerarse medicamento) y de su aplicación.
- El origen antológico, tanto de la terapia celular como del PRP, no exime de la evaluación del donante, incluyendo la realización de diversas determinaciones serológicas (VIH, VHC, VHB).
- Está prohibida cualquier publicidad dirigida al público en general.
- Cualquier producto obtenido a partir de células y tejidos humanos, ya sea medicamento de terapia avanzada o trasplante, y ya sea producto en investigación o de eficacia, seguridad y calidad demostradas, debe cumplir la normativa de trasplante de células y tejidos en los aspectos relativos a donación, evaluación de donante, trazabilidad y codificación del donante (4).
- El uso hospitalario de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial ha de ser autorizado por la AEMPS (5).
- Actualmente, ni en España ni en Europa, existe autorización de comercialización ni de uso hospitalario para productos basados en células antológicas obtenidas a través de dispositivos que permiten su obtención y aplicación en el mismo acto quirúrgico, por lo que no es legal su aplicación salvo que se haga dentro de un ensayo clínico o bajo autorización de uso compasivo caso a caso por parte de la AEMPS.



- El uso de PRP queda sujeto a prescripción de médicos, odontólogos y podólogos.
- El prescriptor es el responsable de que se cumplan las garantías de calidad (diferentes dependiendo de la técnica usada para su obtención), eficacia, trazabilidad, farmacovigilancia e información establecidas por la AEMPS.
- No existe evidencia científica sólida para ninguna indicación de PRP (6).

En Andalucía existe la Iniciativa Andalucía en Terapias Avanzadas, que ha establecido una extensa red de contactos y colaboraciones con el ámbito empresarial, originando acuerdos de investigación y co-desarrollo que abarcan todas las fases de desarrollo de un fármaco hasta la explotación comercial. Se postula como un socio privilegiado dentro del Sistema Sanitario Público de Andalucía, constituyendo una plataforma de maduración tecnológica. La unidad de coordinación de la Iniciativa ha puesto en marcha más de una veintena de ensayos clínicos y programas de validación clínica de tecnologías relacionados con terapias avanzadas y medicina regenerativa. Actuando como plataforma de maduración tecnológica en el seno del Sistema Sanitario Público de Andalucía y en diálogo con el Biobanco Andaluz de Salud y la Organización Nacional de Trasplantes busca conseguir optimizar tanto los tiempos de desarrollo como los costes de los ensayos clínicos que promueve, permitiendo seleccionar tanto los hospitales como los *key opinion* leaders más adecuados y mejorar el reclutamiento de pacientes.

La Red de Terapia Celular (TerCel) es un proyecto colaborativo que comenzó su actividad al amparo del Instituto de Salud Carlos III en 2003 con el fin de promover la investigación en terapia celular y trasladar los avances científicos en este campo al Sistema Nacional de Salud. En 2013 se publicó el libro blanco de la terapia celular en España (Proyecto “RD16/0011/0001”, Plan Estatal de I+D+I 2013-2015, financiado por el Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por la Unión Europea (FEDER) “Una manera de hacer Europa”). Actualmente tiene registrados 122 EECC sobre terapia celular.



La mayoría de pacientes afectados por una enfermedad rara son portadores de alteraciones genéticas que afectan al funcionamiento normal de una determinada proteína, por lo que uno de los objetivos terapéuticos es reparar estas alteraciones o dotar a la célula del gen “correcto” mediante el uso de la terapia génica o mecanismos de edición génica. Tras unos años de incertidumbres, actualmente se está asistiendo a una revolución sin precedentes en el campo de terapia génica gracias al desarrollo de nuevos vectores para su uso *in vivo* y *ex vivo* que han abierto una posibilidad real de tratamiento para muchas de estas enfermedades.

II. TERAPIAS CAR

- Definición. Combina terapia génica y celular para que los glóbulos blancos del paciente luchen frente al cáncer.

- Extracción. De la sangre del paciente se extraen linfocitos T mediante una técnica de aféresis.

- Manipulación I. En el laboratorio se entrena a estas células para que reconozcan y ataquen a sus enemigas.

- Manipulación II. Se les introduce el gen que codifica el receptor antigénico (quimérico) con un vector lentiviral.

- Reintroducción. Una vez fortalecidas, las células CAR-T se infunden en el flujo sanguíneo del paciente.

- Tratamiento I. Se despliegan, proliferan, se adhieren a las células cancerosas diana y las destruyen. Previamente, han tenido que actuar las células dendríticas inmunitarias reconociendo el camuflaje (antígeno específico del tumor) de las células tumorales.

- Tratamiento II. Incluso son capaces de reclutar a otras células para que les ayuden.



- Tratamiento III. La terapia resulta eficaz, aunque también puede tener importantes efectos secundarios: fiebre de más de 40 °C, náuseas, pérdida de conocimiento, temblores, pérdida de memoria; existen medicamentos que mitigan estos daños colaterales.

- Resultado. Se administran en leucemia linfoblástica aguda y en linfoma no hodgkiniano. Actualmente hay supervivencia a tres años en el linfoma no Hodgkin metastásico.

Los resultados del estudio ZUMA-1 propiciaron la aprobación del axicabtagene ciloleucel de células CAR-T por parte de la agencia reguladora estadounidense FDA (2019).

La Unión Europea ha establecido una normativa muy garantista a través del Reglamento 1394/2007, obligatoria para todos los Estados Miembro. Dicha normativa establece la autorización centralizada de los CART a cargo de la Agencia Europea de los Medicamentos (EMA). No obstante, dicho Reglamento, admite, “con carácter ocasional y para pacientes determinados,” que los Estados Miembros puedan, a través de sus Agencias (la AEMPS en el caso de España), autorizar su fabricación y uso. A esto se denomina “cláusula de exención hospitalaria”, en la jerga farmacéutica “CAR-T académicos”. Por tanto, la cláusula de exención hospitalaria en ningún caso faculta a ningún hospital para la fabricación en serie o industrial. A estas terapias les será de aplicación el Real Decreto 477/2014. Distintos de los CAR-T autorizados por la EMA y de los CAR-T académicos son los ensayos clínicos, sin duda importantes, pero que no deben plantearse ni ofrecerse al paciente como una alternativa “barata” de los CAR-T. Los ensayos carecen de las garantías de las auténticas CAR-T. De esto hay que informar con precisión a los pacientes, de modo que éticamente sería inaceptable ocultar al enfermo que está disponible un medicamento CAR-T. El artículo 4 del Código de Deontología Médica obliga a dar esa “información con lealtad al paciente” y “por encima de cualquier conveniencia”.



El Plan para el Abordaje de las Terapias Avanzadas, aprobado en 2018 por el Ministerio de Sanidad y el Consejo Interterritorial, fue una iniciativa interesante, que ha sabido adelantarse a los acontecimientos, pero fue elaborado con cierta precipitación y quedaron sin resolver bastantes “huecos”. A posteriori están siendo cubiertos poco a poco a través de protocolos y procedimientos dispersos, amén de algunas rectificaciones (p.ej, criterios de selección de los CSUR: Centros, Servicios y Unidades de Referencia). Se está tejiendo así un marco de actuación con poca consistencia jurídica, a diferencia, por ejemplo, de Francia que cuenta con un cuerpo dispositivo publicado en el Diario Oficial

El primer caso de éxito de la terapia CAR-T en la sanidad pública española tuvo lugar en abril de 2019 en el Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat (Barcelona), donde trataron con éxito a un paciente pediátrico de 6 años con leucemia.

La cartera de servicios de nuestro sistema sanitario público incluye hoy en día los fármacos CAR-T (*Yescarta* y *Kymriah*), que están cambiando el tratamiento de la leucemia y el linfoma. La investigación avanza para extender el efecto terapéutico a los tumores sólidos (cerebrales, renales, colorrectales, de pulmón).

En este momento hay más de mil ensayos, de los cuales más de 500 corresponden a China. Europa solo aporta el 6% del total.

A finales de 2017 y principios de 2018 se aprobaron en EEUU y Europa las primeras terapias comerciales con CAR-TC19, fabricadas a partir del linfocitos T del propio paciente dirigidas contra el antígeno C19 en leucemias y linfomas de tipo B. Se han realizado 38 peticiones de CAR-TC19 comercial en la Comunidad de Madrid, de las cuales se utilizaron 21, obteniendo 6 respuestas completas, 3 de ellas en pacientes menores de 25 años con leucemia linfoblástica aguda. Solamente dos hospitales -el Marañón y el Niño Jesús- han sido designados por el Ministerio de Sanidad para aplicar estas terapias. Además, cuatro hospitales madrileños participan en ensayos clínicos con medicamentos CAR-T en fase de investigación. El tiempo de espera para recibir esta medicación personalizada es de 57,5 días, aunque últimamente han



logrado rebajar a 30 días, contados desde que se recogen los linfocitos del paciente y se envían a uno de los laboratorios de ingeniería genética acreditados por la UE, todos ellos fuera de España, los cuales los reenvían para ser inyectados en el paciente. El Hospital La Paz está realizando un ensayo clínico con un medicamento CAR-T de fabricación propia, el NKG2D, elaborado con células distintas a las del paciente para tratar tumores en el sistema nervioso central.

Para esta terapia es necesario que el paciente disponga de una cifra adecuada de linfocitos T. El precio de salida al mercado de las dos terapias comerciales CAR-T se ha situado en torno a los 350.000 euros, sin contar los costes asociados del tratamiento, hospitalización, etc.

Las células solo pueden utilizarse para el propio paciente, no puede hacerse uso para otro paciente (tratamiento individualizado y único para cada paciente). No es un impedimento ético el que las células tengan que tratarse fuera del propio paciente.

Esto cambia cuando se aplica una sola dosis de células NK derivadas de sangre de cordón umbilical a las que se añade el receptor quimérico para el antígeno CD19 (CAR-NK). El ensayo se ha realizado en el Centro del Cáncer MD Anderson de la Universidad de Texas, con once pacientes que presentaban linfoma no Hodgkin (seis de ellos) y leucemia linfocítica crónica (cinco) refractarias. Todos habían recibido un mínimo de tres y un máximo de once líneas de terapia previa. El estudio fue publicado en febrero de 2020 en *The New England Journal of Medicine*. Las CAR-NK están reforzadas con la molécula de señalización inmune IL-5 para mejorar la proliferación y supervivencia. La preparación del CAR-NK es mucho más sencilla que la preparación de un CAR-T. Los CAR-NK se pueden preparar a partir de la sangre de un cordón umbilical almacenado en un banco público y los CAR-NK preparados a partir de un único cordón sirven para un gran número de pacientes diferentes (hasta para 100 pacientes diferentes, según los autores del artículo). Todo ello acorta mucho el tiempo desde que viene el paciente hasta que se le administra el CAR. En el caso del CAR-T comporta un mínimo de un mes



y para el CAR-NK es de uno o dos días. Actualmente hay ensayos clínicos con CAR-NK para hepatocarcinoma, cáncer de pulmón, cáncer pancreático y neuroblastoma.

El siguiente paso es la triple edición genética con CRISPR en linfocitos T de pacientes con cáncer (estudio clínico preliminar, realizado con tres pacientes con cáncer refractario metastásico, y publicado en Science). Una vez extraídas las células T de los pacientes, se han usado CRISPR-Cas9 para eliminar tres genes que pueden interferir con la capacidad de los linfocitos para atacar al cáncer. En un segundo paso, se añadieron mediante un vector lentiviral un receptor que reconoce a determinada proteína presente en algunas células tumorales (algo parecido a lo que se hace al añadir el receptor del antígeno quimérico CD19 en las CAR-T). En concreto, reconoce al antígeno NY-ESO-1. Las células obtenidas - denominadas NYCE- se introdujeron en los pacientes, donde pudieron detectarse a los nueve meses. Es la forma de acabar con el TCR endógeno del linfocito y, por tanto, eliminar su especificidad (su limitación para eliminar diversas células tumorales).

III. TERAPIA CELULAR

Algunas terapias basadas en la multi o pluripotencialidad de las denominadas células madre se están llevando a cabo desde mediados del siglo pasado. La investigación actual en terapia celular y medicina regenerativa se agrupa en dos grandes polos: la centrada en las células madre adultas, y la que estudia los misterios de la pluripotencia de las células madre de origen embrionario. Entre ambos polos, se sitúan las investigaciones llevadas a cabo con células madre derivadas de sangre de cordón umbilical, fetales, de líquido amniótico o, incluso, germinales. La reprogramación celular ha supuesto una inflexión en la biomedicina (células pluripotenciales inducidas, iPS).

Básicamente, se puede definir una célula madre por sus tres características principales: a) puede dividirse dando lugar a nuevas copias de sí misma; b) puede



diferenciarse bajo ciertas condiciones fisiológicas o experimentales hacia otros tipos y linajes celulares; c) puede acabar colonizando y originando nuevos tejidos y órganos.

El 22 de octubre de 2012 la AEMPS publicó una nota informativa advirtiendo sobre la posible confusión ante la utilización profusa de términos relacionados con las terapias basadas en células madre. En ella, hacía referencia al implante de condrocitos autólogos, de queratinocitos para el tratamiento de quemados y el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limbocorneales. Indicaba que los cosméticos no pueden contener derivados de origen humano, por lo que la utilización de células madre humanas en productos comercializados como cosméticos es ilegal. Los productos a base de células madre humanas utilizados en tratamientos con finalidades estéticas tienen la consideración de medicamento, por lo que les resulta de aplicación los mismos principios que al resto de tratamientos basados en células madre. Previamente, en abril de 2010 la AEMPS había publicado otra nota informativa advirtiendo de modalidades ilegales de tratamientos con células madre.

En septiembre de 2014, la AEMPS publicó un documento de preguntas y respuestas sobre el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

El área de terapia celular de algunos hospitales desarrolla técnicas diagnósticas y terapéuticas dirigidas a diversas enfermedades humanas, basadas en el uso de la terapia celular con células madre adultas y con otros tipos de células y tejidos. Debe disponer de instalaciones con la tecnología más avanzada como el laboratorio GMP (Good Manufacturing Practises).

En este sentido, los tratamientos de vanguardia son:

- Trasplante de progenitores hematopóéticos.
- Terapia con células madre adultas en patologías cardíacas, corneales, suelo pélvico, tratamiento del vitíligo, de la isquemia crónica crítica de miembros inferiores, tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped después tras el trasplante alogénico hematopoyético,...



- Vacunas e inmunoterapia (vacunas ideotípicas)

El darvadstrocel (Laboratorio Takeda) está basado en las células madre procedentes del tejido de liposucciones realizadas en procedimientos estéticos a personas sanas. Está comercializado en España, Alemania, Holanda, Israel, Austria y Finlandia. Se utiliza en los tratamientos intralesionales de fístulas perianales complejas, una de las complicaciones que afecta a entre el 20% y 40% de los pacientes con enfermedad de Crohn, con respuesta inadecuada a tratamiento convencional y/o biológico, reparando el daño tisular gracias al poder antiinflamatorio de las células madre mesenquimales (dosis única constituida por 120 millones de células distribuidas en cuatro viales de 6 ml de suspensión). Tiene una vida útil de 48 horas y su PVP es de 62458.15 euros.

Los datos adicionales de seguimiento indican que darvadstrocel cuenta con una eficacia sostenida en el tiempo, ya que fue capaz de mantener e incluso mejorar las tasas de remisión a largo plazo (55% a las 52 semanas). Asimismo, ha demostrado rapidez de acción consiguiendo la remisión clínica dos veces más rápido que los pacientes del grupo control (el 50% de los pacientes que alcanzan la remisión clínica lo hacen en una media de 6,7 semanas con darvadstrocel, frente a las 14,6 semanas en el grupo control).

En algunos centros están investigando el tratamiento con células madre de la encefalopatía hipóxico-isquémica y del infarto de miocardio.

Aún hace falta resolver nuevas incógnitas como por ejemplo si la inmunoterapia, para determinados tipos de cáncer, es más efectiva en combinación con quimioterapia/radioterapia o en monoterapia, por medio de qué biomarcadores se pueden identificar aquellos pacientes oncológicos que mejor respondan a la inmunoterapia o si es preferible utilizar la inmunoterapia como primera línea de tratamiento. Además, para seleccionar a aquellos pacientes que se beneficien mejor de la inmunoterapia se están analizando los linfocitos intratumorales, las firmas genómicas relacionadas con el sistema inmunológico o la expresión de antígenos



tumorales.

Uno de los principales retos que se presenta en el desarrollo de la terapia celular en relación a la producción y fabricación es que, por el momento, no existe una homogenización completa en los procesos de fabricación de los productos celulares. Mediante una recomendación europea adoptada en noviembre de 2017 (36), la Unión Europea exhortó a los estados miembros que adopten unas normas específicas de fabricación de productos de terapia avanzada bajo normas GMP (Good Manufacturing Practice). España posee una destacada infraestructura en salas de producción celular a escala GMP lo que facilita la adopción de las recomendaciones europeas y la puesta a punto de nuevos requerimientos adoptados por las agencias regulatorias.

En relación a la comercialización y a los retos asociados a la aprobación de los productos de terapias avanzadas por los agentes regulatorios, cabe destacar que la EMA ha cambiado la normativa para la aprobación de medicamentos de terapia avanzada, utilizando un enfoque basado en el riesgo, lo que permite un acceso más rápido a partir de datos limitados y anima a la industria a explorar la vía de la autorización condicional. En este sentido, la EMA publicó en 2017 un informe para hacer balance de los últimos 10 años en lo que respecta a la asignación de autorizaciones condicionales de comercialización (7), que se han convertido en una herramienta relevante para acelerar el acceso a la innovación terapéutica. Los requisitos para la concesión de este modelo de aprobación establecen que sólo se asignará a medicamentos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades altamente debilitantes o que suponen una amenaza para la vida, a los que vienen a cubrir situaciones de emergencia o a los que se dirigen a una enfermedad rara.

IV. TERAPIAS BASADAS EN PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP)

Es éste un tipo de tratamiento diferente a los comentados anteriormente.

El 12 de julio de 2018 la AEMPS publicó una nota informativa en la que manifestaba tener conocimiento de la oferta, cada vez más frecuente, a profesionales



sanitarios, centros hospitalarios y centros de medicina estética de productos sanitarios o kits de diferentes productos sanitarios que permiten obtener como producto final una suspensión de células autólogas a partir de diferentes tejidos del sujeto. El objetivo de dicha preparación sería una regeneración tisular como consecuencia de un supuesto enriquecimiento en el número de células progenitoras aplicadas en la zona a tratar.

La AEMPS indicaba que los productos sanitarios destinados por sus fabricantes a obtener este tipo de producto final deben tener el correspondiente marcado CE. Las empresas que los comercializan deben cumplir con los requisitos de la legislación de productos sanitarios y tienen que ofrecer información sobre el tipo de producto final que puede obtenerse siguiendo sus instrucciones, pero en ningún caso son quienes pueden establecer la consideración que tiene el producto resultante como medicamento de uso humano u otro tipo de producto.

En todo caso, aun en el caso de tratarse de un producto enriquecido en factores de crecimiento y carente de células, el producto final tendría la consideración de medicamento de uso humano por su mecanismo de acción, aunque no fuera de producción industrial, estando sometido a los requerimientos del plasma rico en plaquetas (8-10). Es a la AEMPS a quien corresponde establecer la consideración o no como medicamento de terapia avanzada del producto resultante.

En el caso de que finalmente el producto resultante tenga la consideración de medicamento de terapia avanzada, serán de aplicación los principios recogidos en las Directrices sobre Normas de Correcta Fabricación específicas para medicamentos de terapia avanzada (11).

El uso de PRP no es considerado como medicamento de terapia celular avanzada. Es un medicamento de uso humano pero no un medicamento de producción industrial. Se considera un medicamento elaborado de acuerdo con la prescripción de un facultativo reconocido y que lo destine a un paciente individual bajo su responsabilidad personal directa. El uso terapéutico no sustitutivo de cualquier otro



producto basado en plasma no autólogo recibirá el tratamiento de medicamento biológico susceptible de ser producido industrialmente y su autorización estará regulada por el real decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

El informe que acompaña a la Resolución de 23 de mayo de 2013 considera como técnica cerrada los métodos de obtención de plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados mediante kits desechables, siguiendo las instrucciones descritas en cada sistema comercial que deberá disponer de marcado CE otorgado para dicho uso. El sistema cerrado es aquel que no permite que la muestra extraída del paciente tenga contacto con el exterior, mientras que el sistema abierto corresponde a aquel que no se considera cerrado. Todos deben incluir el marcado CE junto con el número de Organismo Notificado que ha evaluado su conformidad, independientemente del tipo de sistema utilizado.

En principio, aquellos facultativos que utilicen técnicas cerradas no tienen que acreditar otro tipo de garantías relacionadas con la producción del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados más allá de las que les fueran exigidas en relación con el uso de acuerdo a las instrucciones de cada sistema comercial. Ello no exime de los requisitos que deben cumplir en la elaboración de PRP mediante una técnica cerrada como son, entre otros, contar con personal e instalaciones adecuadas para la extracción de sangre y administración posterior del medicamento, contar con procedimientos normalizados de trabajo de higiene y vestimenta del personal, de limpieza y desinfección de las instalaciones, con PNT relativos al procedimiento de elaboración del PRP y del sistema de eliminación de residuos, y con registros de todas las actividades realizadas.

Para realizar estas técnicas, es necesario estar dado de alta como centro implantador de tejidos humanos. La elaboración y utilización en un mismo acto quirúrgico y en el entorno de un quirófano, se consideran adecuadas garantías de



calidad y seguridad. A este respecto, se debe considerar que todo el procedimiento se realiza en un quirófano con características ambientales apropiadas, sin que ninguna fracción de la sangre de un paciente tenga que ser llevada a otro punto del hospital o clínica para ser procesada.

Al no tratarse de un producto de fabricación industrial, no existe una ficha técnica del producto. Al tratarse de diferentes tipos de productos, esta información podría depender del producto administrado. Es responsabilidad del facultativo prescriptor conocer qué producto está utilizando y ofrecer información al paciente de los posibles riesgos asociados al tratamiento. El médico prescriptor de un producto de estas características tiene que adoptar las medidas precisas de control, vigilancia y trazabilidad que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas.

Al tratarse de un uso autólogo, el riesgo de transmisión de enfermedad al propio sujeto depende esencialmente de la utilización de una técnica "limpia". Sin embargo, es necesario considerar que, además de asegurar la calidad y la trazabilidad del producto utilizado, el conocimiento del estado serológico de un paciente puede contribuir a garantizar la seguridad del personal que participa en la fabricación y, eventualmente, servir como defensa al propio facultativo responsable en el caso de seroconversión tras un procedimiento autólogo. Previa a la extracción sanguínea para la fabricación del PRP deberán realizarse pruebas para la detección de agentes infecciosos: Sífilis: pruebas serológicas; Hepatitis B: AgHBs; Hepatitis C: Anti-VHC y pruebas de amplificación genómica del ácido nucleico (NAT); VIH I/II: Anti-VIH I/II.

Aunque los productos como el PRP no disponen de una ficha técnica autorizada por la AEMPS, el paciente debe recibir antes de su uso una información mínima que le garantice que se cumple con los requisitos de calidad, los aspectos conocidos sobre la eficacia del PRP en la indicación concreta en la que va a ser utilizado, así como las ventajas de aplicar esta terapia sobre otras existentes, los riesgos conocidos y las formas en que cualquier posible reacción adversa puede ser notificada.



Los precios de los kits comerciales de PRP, oscilan entre los 110€ y los 300€, todo en función del número de kits que se compren y si se tiene centrifugadora. La necesidad de una enfermera lo encarece entre 20 y 30€. Los kits de células madres de cresta iliaca oscilan entre unos 650€ el de 50 cc y 850 el de 100.

V. DEONTOLOGÍA.-

Artículos aplicables del Código de Deontología Médica (CDM) de 2011:

- Art. 5. 3.- La principal lealtad del médico es la que debe a su paciente y la salud de éste debe anteponerse a cualquier otra conveniencia.
- Art. 7. 2.- El médico, principal agente de la preservación de la salud, debe velar por la calidad y la eficiencia de su práctica, principal instrumento para la promoción, defensa y restablecimiento de la salud.
- Art. 12. 1.- El médico respetará el derecho del paciente a decidir libremente, después de recibir la información adecuada, sobre las opciones clínicas disponibles. Es un deber del médico respetar el derecho del paciente a estar informado en todas y cada una de las fases del proceso asistencial. Como regla general, la información será la suficiente y necesaria para que el paciente pueda tomar decisiones.
- Art. 21. 1.- El médico tiene el deber de prestar a todos los pacientes una atención médica de calidad humana y científica.
- Art. 22. 1.- El médico debe abstenerse de actuaciones que sobrepasen su capacidad. En tal caso, propondrá al paciente que recurra a otro compañero competente en la materia.
- Art. 23. 1.- El médico debe disponer de libertad de prescripción, respetando la evidencia científica y las indicaciones autorizadas, que le permita actuar con independencia y garantía de calidad.
- Art. 65. 3.- La publicidad médica ha de ser objetiva, prudente y veraz, de modo que no levante falsas esperanzas o propague conceptos infundados. El médico



podrá comunicar a la prensa y a otros medios de difusión no dirigidos a médicos, información sobre sus actividades profesionales.

- Art. 65. 5.- El médico no utilizará la publicidad para fomentar esperanzas engañosas de curación ni para promover falsas necesidades relacionadas con la salud.

VI. RECOMENDACIONES.

1. La terapia CAR y la terapia celular están sometidas a la normativa que regula los ensayos clínicos.

2. En el caso de las terapias basadas en PRP, el médico responsable cuidar especialmente una serie de aspectos:

- es un tratamiento autólogo.
- se aconseja la técnica cerrada mediante kits desechables, siguiendo las instrucciones descritas en cada sistema comercial que deberá disponer de marcado CE otorgado para dicho uso, junto con el número de Organismo Notificado que ha evaluado su conformidad.
- contar con personal e instalaciones adecuadas para la extracción de sangre y administración posterior del medicamento, contar con procedimientos normalizados de trabajo de higiene y vestimenta del personal, de limpieza y desinfección de las instalaciones, con PNT relativos al procedimiento de elaboración del PRP y del sistema de eliminación de residuos, y con registros de todas las actividades realizadas.



- estar dado de alta como centro implantador de tejidos humanos.
- ofrecer información al paciente de los aspectos conocidos sobre la eficacia del PRP en la indicación concreta en la que va a ser utilizado, así como las ventajas de aplicar esta terapia sobre otras existentes, los riesgos conocidos y las formas en que cualquier posible reacción adversa puede ser notificada.
- adoptar las medidas precisas de control, vigilancia y trazabilidad que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Consideraciones sobre los productos sanitarios utilizados para la obtención de células autólogas y la clasificación del producto resultante como medicamento de terapia avanzada. Disponible en: https://www.aemps.gov.es/informa/notas_informativas/medicamentos_Uso_Humano/2018/docs/NI-MUH_4-2018-Celulas-Autologas.pdf

2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 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. Disponible en: https://www.aemps.gov.es/legislacion/espana/medicamentos_Uso_Humano/docs/medEspeciales/resolución-PRP.pdf

3. <https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/todas-noticia/la-coordinacion-de-trasplantes-de-andalucia-actualiza-el-conocimiento-sobre-tratamientos-de-medicina>

4. Real Decreto Ley 9/2014, de 4 de julio. BOE 163 de 5 de julio 2014, pp. 52716-52763.

5. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio. BOE 144 de 14 de junio 2014, pp. 45068-45078.

6. 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. Estrasburgo: EDQM; 2019. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/organs-tissues-and-cells-technical-guides>

7. Conditional marketing authorisation. Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf

8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Web. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. 2013. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>

9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Web. 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. 2013. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf>

10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Web. Documento de preguntas y respuestas en torno al uso terapéutico no sustitutivo de plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados. 2018. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/faqs-terapeutico-plasma-autologo.htm>

11. Comisión Europea. Web. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. 2017. Disponible en:

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf

Autores: Aparicio Santos, J; Aguayo Canela, M; Castellano Arroyo, M; Checa González, M; Collazo Chao, E; Domínguez Roldán, JM; Fernández-Crehuet Navajas, J; García Monlleó, J; Girela López, E; Hernández Gil, A; Martínez García, P; Pérez Sarabia, M; Villanueva Cañadas, E.

