



1

# El marco normativo de los medicamentos de terapia avanzada

César Hernández García  
María Jesús Lamas Díaz



**César Hernández García**

Jefe de Departamento de Medicamentos de Uso Humano,  
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid.



**María Jesús Lamas Díaz**

Directora de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid.

# Índice

1. Introducción
2. El Reglamento (EC) N.º 1394/2007
3. Normas de correcta fabricación adaptadas a los medicamentos de terapia avanzada
4. Similitud entre dos medicamentos de terapia avanzada
5. La cláusula de exención hospitalaria
6. La regulación de la cláusula de exención hospitalaria en España
7. La investigación de medicamentos de terapia avanzada
8. Perspectivas de los medicamentos de terapia avanzada en España

# 1. Introducción

Los medicamentos de terapia avanzada (MTA), que incluyen los productos de terapia génica, terapia celular somática e ingeniería de tejidos, fueron regulados en la Unión Europea (UE) dentro del ámbito de los medicamentos en 2007 con la publicación del Reglamento (EC) N.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre Medicamentos de Terapia Avanzada<sup>1</sup>. No fue una decisión exenta de polémica por cuanto, por un lado, es cierto que ofrecía un marco regulatorio armonizado para este tipo de tratamientos con un alto estándar de protección para los pacientes, pero por otro lado, se temió que la aplicación de un alto estándar regulatorio supusiera un freno al desarrollo de estas terapias que habían crecido más cerca de la legislación de células y tejidos.

Se cumplen ahora 10 años de la entrada efectiva en vigor del Reglamento (EC)

N.º 1394/2007<sup>2</sup> y es un buen momento para revisar sus efectos. Una década después, y tras una cierta travesía por el desierto (Tabla 1), la regulación de los MTA ha empezado a dar frutos con la autorización de medicamentos que no representan ya solo meras ilusiones—como ocurrió al inicio de este periodo con algunos como ChondroCelect o Glybera—, sino pasos decisivos hacia el desarrollo, la autorización y la comercialización de productos que suponen avances decisivos en el tratamiento de enfermedades humanas.

En este capítulo se repasa el marco legislativo de los MTA (tanto en la UE como en el ámbito nacional), se revisan algunas claves de la legislación y se comentan algunos de los logros y de los problemas encontrados durante su aplicación.

Año	Autorizado	Autorizado y retirado posteriormente	Retirado antes de autorizar
2009		ChondroCelect®	
2010			Cerepro®
2011			
2012		Glybera®	
2013		Maci® Provenge®	Hyalograft C autograft® OraNera®
2014			
2015	Holoclar® Imlygic®		Heparesc®
2016	Strimvelis® Zalmoxis®		
2017	Spherox®		
2018	Alofisel® Kymriah® Yescarta®		Raligize®

Tabla 1.

## 2. El Reglamento (EC) N.º 1394/2007

Como ya se ha mencionado, los dos objetivos principales del denominado Reglamento de Terapias Avanzadas fue dotar a su desarrollo de un alto nivel de protección de la salud humana y, al mismo tiempo, asegurar que toda la UE se beneficiaba de un desarrollo común de los MTA, armonizado y con garantías, para que los productos pudieran moverse libremente en la UE.

Para ello, como elementos clave, el Reglamento somete a los MTA, por un lado, a los mismos principios que al resto de los medicamentos: autorización previa a la comercialización del medicamento; necesidad de demostrar calidad, seguridad y eficacia, con un balance beneficio-riesgo positivo; y vigilancia posautorización. Por otro lado, para garantizar esos requerimientos y una evaluación armonizados en toda la UE, establece que los MTA tienen que seguir el procedimiento de autorización centralizado que coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y que concede, para toda la UE al mismo tiempo, la Comisión Europea. Con ello se pretendía garantizar un acceso directo y uniforme a

todo el mercado de la UE. Mientras que este acceso uniforme se ha conseguido en la autorización, la variabilidad en la toma de decisiones nacionales en materia de financiación y precio hace que quede mucho recorrido hasta asegurar que el acceso es uniforme en toda la UE.

El Reglamento establece la necesidad de crear un Comité de Terapias Avanzadas (CAT, por sus siglas en inglés), dada la necesidad de requerir conocimientos y experiencia muy específicos que iban más allá del ámbito farmacéutico tradicional en aquel momento. El CAT está formado por 27 expertos que representan a las autoridades competentes en materia de medicamentos de los Estados miembros, cinco miembros del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA, dos representantes de pacientes y dos representantes de profesionales sanitarios. Cada uno de los representantes de los Estados miembros tiene su correspondiente *alternate*, con lo que, en la práctica, se conforma un grupo numeroso.

Las tareas básicas que recaen en el CAT son evaluar, certificar y clasificar los MTA, además de proporcionar asesoría científica en el marco de los MTA, elaborar y publicar directrices, interactuar con las partes interesadas y dar soporte a los comités (CHMP, Huérfanos, Pediátricos) en todos los aspectos relacionados con los MTA. El CAT se reúne durante varios días todos los meses desde enero de 2009, y tanto las agendas como sus resultados son públicos en la página web de la EMA<sup>3</sup>.

Volviendo a las tareas básicas, evaluar hace referencia a la evaluación científica que tiene lugar en el proceso de autorización o de asesoría. Sin embargo, los conceptos de clasificación y certificación son menos conocidos.

Las fronteras entre los MTA y otros tipos de tratamientos con células y tejidos no son siempre obvias. La legislación da poderes a la EMA para que, a través del CAT, sea quien dirima estas cuestiones. Dicho de otro modo, cuando un producto se presta a dudas, es la EMA quien tiene la potestad de decidir si se trata de un medicamento (y por lo tanto de un MTA) o de otro tipo de tratamiento. Clasificar un tratamiento a base de células como un medicamento u otro tipo de terapia se

basa en el grado de manipulación que sufra y en que la función que ejerce sea o no la que inicialmente tenían esas células. El primer concepto, la manipulación sustancial, se ha podido ir acotando a luz del conocimiento científico. Sin embargo, decidir si una célula, que muchas veces es pluripotencial, ejerce o no la misma función esencial en el receptor que en el donante, en ocasiones resulta bastante difícil. Pues bien, como se ha dicho, esta es una de las tareas del CAT que publica la EMA en su página web.

El procedimiento de certificación que aparece en la legislación es, realmente, un instrumento desarrollado como incentivo a las pequeñas y medianas empresas que a menudo están involucradas en las primeras fases de desarrollo de los MTA, pero que carecen de los recursos para llevar a cabo ensayos clínicos. Esta certificación garantiza de alguna manera que el desarrollo preclínico y la calidad del producto están correctamente alineados con lo que se esperaría que fuera el desarrollo regulatorio de un producto. Sería esperable que un producto, en estas condiciones, tuviera una transferencia más fácil a una compañía de mayor tamaño que continuara su desarrollo y tuviera la capacidad de llevarlo hasta la autorización de comercialización.

### 3. Normas de correcta fabricación adaptadas a los medicamentos de terapia avanzada

La fabricación de cualquier medicamento tiene que cumplir con las normas de correcta fabricación (NCF, o GMP por sus siglas en inglés), por supuesto en su comercialización, pero también a lo largo de su desarrollo clínico. En 2018 se publicaron las NCF para ATM, que el artículo 5 del Reglamento establecía que debían ser desarrolladas por la Comisión Europea.

Son los fabricantes de los MTA los responsables de que se establezcan las medidas apropiadas para salvaguardar la calidad de los productos a través de un sistema de calidad farmacéutico. Este sistema es la suma de las medidas puestas en marcha con el objetivo de asegurar que la calidad del producto es la requerida para el uso que se le va a dar. En conjunto, el sistema debe garantizar:

- Que el **personal** está debidamente entrenado y que hay una clara delimitación de las responsabilidades.
- Que **las instalaciones y el equipamiento** son apropiados al uso y que se mantienen adecuadamente.
- Que hay un **sistema de documentación** que asegura que se establecen especificaciones para materiales, productos intermedios, productos a granel y producto terminado, que el proceso de producción se entiende claramente y que se mantienen registros apropiados.
- Que el **proceso de fabricación** es adecuado para garantizar una producción consistente (de acuerdo con la etapa de desarrollo), la calidad del producto y el cumplimiento de las especificaciones pertinentes.
- Que existe un **sistema de control de calidad** que es operacionalmente independiente de la producción.
- Que existen disposiciones para la **evaluación prospectiva de los cambios** planificados y su aprobación antes de la implementación, teniendo en cuenta los requisitos reglamentarios.
- Que los **defectos de calidad** y las desviaciones del proceso se identifican

lo antes posible, que las causas son investigadas y que se toman las **medidas correctivas o preventivas** apropiadas.

- Y que se implementan sistemas adecuados para garantizar la **trazabilidad** de los ATMP y de sus materias primas iniciales y críticas.

## 4. Similitud entre dos medicamentos de terapia avanzada

En 2018, la Comisión Europea publicó el Reglamento (UE) 2018/781 de la Comisión de 29 de mayo de 2018 por el que se modifica el Reglamento (CE) N.º 847/2000 en lo relativo a la definición del concepto de "medicamento similar"<sup>4</sup>. Este Reglamento hace referencia a los MTA y tiene el interés de plasmar qué se considera un medicamento similar, lo cual tiene repercusión en el momento de permitir la autorización de medicamentos dentro de un mismo nicho o tipo terapéutico. Para los MTA que contienen células no se considerarán medicamentos similares si existen diferencias en los materiales de partida o en la composición final del producto que afectan de manera significativa a las características

biológicas o a la actividad biológica relevantes para el efecto terapéutico esperado o los atributos relativos a su seguridad. En relación con los medicamentos de terapia génica, no se considerarán similares dos productos cuando existan diferencias en la secuencia terapéutica, el vector vírico, el sistema de transferencia, las secuencias reguladoras o la tecnología de fabricación que afecten de manera significativa a las características biológicas o a la actividad biológica relevantes para el efecto terapéutico esperado o los atributos relativos a su seguridad. Finalmente, para las células modificadas genéticamente, como las CART (*Chimeric Antigen Receptor T-cells*), son de aplicación ambos elementos.

## 5. La cláusula de exención hospitalaria

El ámbito de aplicación del Reglamento (EC) N.º 1394/2007 son los MTA que están dirigidos a ser puestos en el mercado de los Estados miembros y que son preparados industrialmente o son fabricados por un método que supone un proceso industrial (Título II de la Directiva 2001/83). Sin embargo, la propia regulación excluye de este ámbito a los MTA que son preparados de forma no sistemática, de acuerdo con estándares de calidad específicos, usados dentro del mismo Estado miembro en un hospital, bajo la exclusiva responsabilidad profesional de un facultativo para hacer frente a una prescripción médica individual de un producto a medida para un paciente concreto. Esto es lo que se conoce como la cláusula de exención o exclusión hospitalaria, que da origen a la regulación nacional de los MTA de fabricación no industrial.

Como puede verse, se trata de una cláusula de exclusión que está formulada en términos bastante restrictivos (un Estado miembro, un hospital, un médico, una prescripción y un paciente). Además, los productos fabricados y administrados al amparo de la exención hospitalaria no están exentos de cumplir las normas de calidad; más bien al contrario, el

Reglamento dice taxativamente (*shall*) que este tipo de productos deben ser autorizados por la autoridad competente de cada Estado miembro y que deben (de nuevo *shall*) asegurar la trazabilidad nacional y los requerimientos de farmacovigilancia, así como cumplir unos estándares específicos de calidad que sean equivalentes a los que se ofrecen en la UE para los MTA que siguen el procedimiento centralizado de autorización regulado en el Reglamento (EC) N.º 726/2004.

La diferente utilización que se ha hecho en los Estados miembros generó dudas en algún momento sobre la intención de la Comisión Europea de proponer normas comunes a este respecto. Sin embargo, parece claro, a fecha de hoy, que la intención no es proponer un nuevo desarrollo normativo, y que lo que se discute en el seno del Comité Farmacéutico es la aplicación de unas buenas prácticas que abarcan aspectos como la existencia de números máximos de pacientes por MTA para hablar de exención hospitalaria, los criterios de farmacovigilancia unificados, la necesidad de bases de datos comunes o normas referentes a la no publicidad de este tipo de productos, entre otros.

## 6. La regulación de la cláusula de exención hospitalaria en España

A la entrada en vigor del Reglamento europeo de terapias avanzadas en 2007, que animaba el desarrollo y la autorización de este tipo de productos dentro de la legislación de medicamentos, existían ya algunos desarrollos e incluso algunos productos que estaban en uso o cerca de iniciarlo. Ello hizo necesario canalizar su utilización a ensayos clínicos o al uso compasivo inicialmente, pero también que fuera posible encontrar un modo alternativo de uso dentro de la cláusula de exención del Reglamento. La respuesta en España fue la publicación del Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de MTA de fabricación no industrial.

Como ya se ha comentado, el Reglamento europeo define la exención hospitalaria de manera muy restrictiva, de modo que su desarrollo en el ámbito nacional tiene necesariamente que mantener ese espíritu restrictivo y equiparar las normas de calidad, trazabilidad y farmacovigilancia a las que son aplicables a los productos autorizados de acuerdo con dicha regulación. Para ello, se articula la autorización de este tipo de productos en

torno a una denominada “autorización de uso” que permite su utilización (artículo 3) en el ámbito y con las condiciones que se especifiquen en la propia autorización, que a su vez garantiza que el medicamento autorizado satisface las garantías exigibles referentes a su calidad, seguridad, eficacia, identificación e información. Circunscribe la utilización del medicamento a la institución hospitalaria que haya obtenido la autorización de uso (siguiendo el Reglamento) y establece que no puede ser exportado.

El procedimiento para la solicitud de una autorización de uso no es diferente del de la presentación de cualquier otro dossier para la autorización de un medicamento, y debe acreditar —con las especificidades propias de los MTA— los elementos preclínicos, clínicos y de calidad que permitan evaluar que el balance beneficio/riesgo es positivo. Aunque la autorización de uso tiene una validez inicial de 3 años y puede ser renovada periódicamente, en la práctica es muy probable que las autorizaciones de uso contengan un elemento de condicionalidad que haga que los

hospitales autorizados tengan que presentar datos anualmente.

La autorización, como se ha mencionado, se otorga a un hospital (en la figura de su gerente), pero el medicamento no tiene por qué ser fabricado en ese hospital por cuanto se permite la fabricación por terceros. Ello quiere decir que el centro titular de la autorización de uso es aquel donde se administra la terapia, pero la fabricación puede ser en ese mismo centro o en otro siempre y cuando este haya cedido los datos de calidad del producto al hospital que presenta la solicitud de autorización.

Los centros titulares están obligados a establecer y mantener un sistema que permita la trazabilidad de cada producto y de sus materias primas, incluidas todas las sustancias que entren en contacto con los tejidos o células que contenga, a lo largo del abastecimiento, la fabricación, el almacenamiento o cualquier actuación relativa a estos, y que permita así mismo la trazabilidad hasta el paciente. Además, la institución hospitalaria debe conservar los datos para garantizar la trazabilidad del medicamento durante al menos 30 años después de la fecha de caducidad del producto. Igualmente, la responsabilidad de la farmacovigilancia recae en la institución hospitalaria titular de la autorización de uso, que debe tener un responsable de esta actividad. El sistema de farmacovigilancia debe recopilar, tratar y evaluar la información sobre todas las sospechas de reacciones adversas, que tienen que ser comunicadas lo más rápido posible al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente a su ámbito asistencial, mediante cualquiera de las vías que este ponga a su disposición. Asimismo, es obligatorio presentar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS) los informes periódicos de seguridad requeridos.

Además de cumplir con los requisitos del Reglamento, la exención hospitalaria facilita la investigación y el desarrollo de ATMP por parte de organizaciones sin ánimo de lucro (como instituciones académicas y hospitales), y puede ser una herramienta valiosa para obtener información antes de solicitar una autorización de comercialización. No se trata de que la exención hospitalaria pueda disuadir de la presentación de solicitudes de autorización de comercialización, ni que se convierta en la ruta normal para comercializar terapias avanzadas, sino que pueda servir para el desarrollo de estas encontrando un equilibrio entre la necesidad de garantizar que los MTA estén disponibles para los pacientes solo después de que se haya demostrado adecuadamente su calidad, eficacia y seguridad, y la necesidad de facilitar el acceso temprano para nuevos tratamientos en caso de necesidades médicas no cubiertas.

La situación en España es algo distinta a la del resto de la UE, precisamente por la estructura del Sistema Nacional de Salud y la gran inversión pública que se realizó en infraestructura para este tipo de productos. En nuestro país, el desarrollo de estos productos está sobre todo en manos de promotores independientes con base en centros asistenciales públicos o privados, cuyo objetivo no está tanto en la comercialización en toda la UE sino en el uso local. Por este motivo, la transferencia es quizá un poco más difícil que cuando se encuentra en manos de pequeñas y medianas empresas que tienen su objetivo en el procedimiento centralizado. Por este motivo, la cláusula de exención hospitalaria tiene mucha relevancia para España, y por ello también es importante que la Comisión

Europea haya renunciado, al menos temporalmente y a la espera de un ejercicio de comparación de buenas prácticas entre los Estados miembros, a entrar a regular de manera más exhaustiva esta cláusula de exclusión.

La intención de la AEMPS es posibilitar que aquellos desarrollos en manos, sobre todo, de grupos académicos y que sean exitosos después de los primeros ensayos clínicos puedan continuar su desarrollo al amparo de esta cláusula de exclusión; también, que aquellos productos que no tienen un desarrollo viable en primera instancia, pero que pueden beneficiar a pacientes concretos, puedan utilizarse en el contexto del Sistema Nacional de Salud al amparo de esta regulación. Por último, debe ser posible que esta vía sirva como acceso a determinados tratamientos que de otra manera no serían accesibles.

La fórmula en la que se articula la autorización de uso es mediante la presentación de un dossier con la información que avala el uso de la terapia avanzada, incluyendo los datos de calidad, preclínicos y clínicos. La cláusula de exención

hospitalaria gira en torno a la solicitud de un hospital, de modo que no puede utilizarse fuera del marco de la institución hospitalaria que haya obtenido la autorización de uso ni puede ser exportado. El solicitante de la autorización de uso es el responsable de la institución hospitalaria donde se utilice el medicamento, y el titular de la misma es esa institución hospitalaria. El proceso de fabricación puede realizarse en otra institución hospitalaria o en otra entidad, previo acuerdo entre la institución hospitalaria solicitante de la autorización y las entidades fabricantes, pero la autorización no se otorga al fabricante. Esto quiere decir que un mismo fabricante puede poner a disposición de varios hospitales un mismo producto cuyo proceso de fabricación sea similar.

La AEMPS ha concedido hasta la fecha la autorización de uso a unas células mesenquimales troncales autólogas de médula ósea para el tratamiento de las secuelas de lesiones traumáticas de médula espinal (llamado NC1, del Hospital Universitario Puerta de Hierro). Además, existen varios dossiers en estudio, todos ellos de terapia celular.

# 7. La investigación de medicamentos de terapia avanzada

La legislación de investigación clínica<sup>5,6</sup> no contiene previsiones específicas para los MTA más allá de conceder, en algunos casos, plazos más amplios para la autorización. Sin embargo, existen numerosos ensayos clínicos autorizados en la UE y específicamente en España. En Europa, una buena parte de la investigación es llevada a cabo por pequeñas compañías o en el ámbito académico. Hasta un 70% de los promotores de ensayos clínicos con MTA son promotores académicos (frente a un promedio del 20% para el resto de los medicamentos). Esta situación se reproduce en España con cifras tradicionalmente aún mayores de promotores académicos. De hecho, España era líder en 2012 en el desarrollo de ensayos clínicos con promotores académicos<sup>7</sup>, y lo sigue siendo a fecha de hoy<sup>8</sup>.

Hay varios motivos que explican esta posición de liderazgo. En primer lugar, hubo una decidida inversión pública en la construcción de un buen número de salas blancas en la primera década de este siglo. Estas salas, debidamente acreditadas, son la base para la fabricación de los MTA. La Comisión Europea

publicó en 2017, después de una larga discusión, las Directrices de Normas de Correcta Fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada<sup>9</sup>. La Comisión quedó mandatada por la legislación a publicar estas normas específicas que, como ya se ha dicho, son de aplicación no solo a los productos que van a ser fabricados industrialmente, sino también a aquellos que pudieran ser fabricados bajo la cláusula de exención hospitalaria y a los medicamentos utilizados en ensayos clínicos. El largo periodo de tiempo ver la búsqueda de la flexibilidad necesaria para no frenar desarrollos, pero encontrar, al mismo tiempo, ese marco que garantice la seguridad para los pacientes. Las salas blancas existentes en España que fabrican MTA en cualquiera de los contextos legales existentes cumplen este tipo de normas, lo que constituye una enorme fortaleza para el sistema.

Además de contar con la infraestructura necesaria para fabricar MTA, entre 2008 y 2010 hubo una línea de financiación a la investigación clínica independiente, y específicamente a la investigación clínica independiente con

MTA. Esta financiación nutrió el trabajo de redes como la Red de Terapia Celular (TERCEL) del Instituto de Salud Carlos III, que promovió un gran número de ensayos clínicos con MTA. Aunque es cierto que en esta primera fase muchos de los ensayos clínicos fueron estudios pequeños que no tuvieron la continuidad necesaria por la disminución de la financiación en medio de la crisis económica, también hay que llamar la atención sobre el hecho de que aquella semilla fue el germen de productos como Alofisel®, que ha sido autorizado por procedimiento centralizado, o el NC1, que ha obtenido la primera autorización de uso al amparo de la cláusula de exención hospitalaria.

Aunque el mérito de este éxito es de los investigadores y de quienes han financiado la estructura y la investigación clínica, no hay que olvidar que la AEMPS incluyó en su plan

estratégico para 2009-2012 acciones para fomentar en particular el desarrollo de terapias avanzadas. La Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente, inicialmente, y la Oficina de Apoyo a la Innovación y Conocimiento sobre Medicamentos, más tarde, han supuesto un punto de inflexión en el apoyo al desarrollo regulador de los MTA en España. Ahora, después de una disminución —no cese, en ningún caso— en la actividad investigadora y desarrolladora de MTA en España, después de algunas lecciones aprendidas y del desarrollo de nuevas terapias, quizá nos encontremos en otra fase de bonanza en cuanto al desarrollo de MTA, impulsada también por un posicionamiento del Gobierno apoyado en una nueva convocatoria pública de ayuda a la investigación clínica independiente que cuenta entre sus áreas prioritarias con los MTA<sup>10</sup>.

# 8. Perspectivas de los medicamentos de terapia avanzada en España

La situación actual en España con respecto a las terapias avanzadas puede resumirse en tres ejes:

- En primer lugar, existe un **soporte normativo** adecuado para todos los aspectos regulatorios que tienen relación con los MTA. Básicamente, todo ello queda recogido en la regulación de ensayos clínicos, de acceso a los medicamentos en situaciones especiales, en la regulación de la autorización de los ATMP en Europa para la autorización por procedimiento centralizado y en la regulación de la cláusula de exclusión de ámbito nacional. Además, todo ello tiene un marco de desarrollo con diferentes directrices y guías europeas que posteriormente son aplicadas en los países y que abarcan todos los aspectos del desarrollo de este tipo de productos, desde la fabricación hasta la farmacovigilancia.
- En segundo lugar, existe un **tejido investigador** potente con una infraestructura de salas blancas adecuada para

la producción de MTA muy distribuida por todo el territorio nacional. Esta infraestructura no solo puede (y debe) proveer al sistema de ensayos clínicos, sino también dar soporte a la producción de MTA con autorización de uso por la cláusula de exclusión.

- En tercer lugar, estamos en un momento en el que empiezan a llegar al mercado MTA relevantes, como son las primeras terapias génicas con CART industriales (Kymriah® y Yescarta®). Ello ha abierto una ventana de oportunidad, con el **Plan Nacional de Terapias Avanzadas**, para ordenar el sistema asistencial de manera que pueda absorber la entrada de estas terapias minimizando en la medida de lo posible su impacto y preparando al sistema para ello.

Este momento dulce nos ofrece una perspectiva esperanzadora, pero no debemos obviar que existen retos a los que debemos hacer frente. De entrada, hay que evitar el fraude. La evaluación de si un producto cae bajo cual-

quiera de las categorías de MTA puede implicar juicios científicos complejos. En concreto, la cuestión de si la manipulación de un material vivo debe considerarse como sustancial puede ser difícil de responder; e incluso la pregunta de si las células o los tejidos están destinados a cumplir la misma función en el donante y en el receptor es compleja. Además, las terapias avanzadas son un campo sujeto a un progreso científico rápido, y existen nuevos productos que no están claramente recogidos por las disposiciones actuales. Ello deja lugar a zonas grises que algunos operadores aprovechan para ofrecer servicios de terapia celular con poca base científica. Son necesarios todos los esfuerzos en este sentido para que no se generen en la sociedad expectativas falsas que pongan en riesgo los desarrollos sólidos.

Es prioritario seguir fomentando la investigación. En el momento actual, con los primeros productos realmente impactantes recién llegados, es muy importante mantener el tejido investigador tanto para ensayos clínicos comerciales como para ensayos clínicos no comerciales. Potenciar el tejido investigador no comercial puede permitir, vía cláusula de exclusión, que existan productos accesibles que constituyan alternativas, y que se basan en ensayos clínicos y garantías equivalentes a los de los productos autorizados.

Al mismo tiempo, será necesario concentrar los esfuerzos en menor número de estudios, pero con más pacientes. Una parte de la producción científica española, aunque numerosa, se ha basado en la realización de estudios

con pocos pacientes y a menudo en un solo centro. Si queremos, y parece deseable, que el desarrollo de estos productos pueda ser transferido a procedimiento centralizado para obtener una autorización de comercialización y así hacerlos disponibles para más pacientes, o que, si no llegan, puedan ser utilizados sin riesgo dentro de la cláusula de exclusión hospitalaria, debemos concentrar los esfuerzos.

Desde el punto de vista de la asesoría, hay que orientar los desarrollos a que, eventualmente, puedan canalizarse hacia el procedimiento centralizado. Proyectos como las células mesenquimales para las lesiones medulares del Hospital Puerta de Hierro, que ya tienen autorización de uso, deben orientarse a generar evidencia de la máxima calidad que permita su transferencia y desarrollo para finalizar en un procedimiento centralizado. Para ello será necesario implementar la cláusula de exclusión como una vía de desarrollo que combine la generación de evidencia sólida con el acceso, pero renunciar a la autorización como procedimiento centralizado no sería bueno para nuestro país porque, con seguridad, nos encontraremos con proyectos desarrollados en otros países que opten por esta vía, y porque una fabricación industrial supone, en definitiva, una mayor disponibilidad para los pacientes. Para conseguir esto, la AEMPS mantiene su soporte a través de la Oficina de Apoyo a la Innovación y Conocimiento de los Medicamentos como vía de asesoría hasta que los productos estén suficientemente maduros y se establezca la conexión con la EMA y sus procedimientos (Prime, asesoría, etc.).

# Referencias

1. Reglamento (CE) N.º 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) N.º 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 324, 10 de diciembre de 2007.
2. En realidad, la entrada en vigor del Reglamento fue a finales de 2008, pero se previó un periodo transitorio para los medicamentos de terapia celular somática y los de terapia génica hasta diciembre de 2011, y para los de ingeniería de tejidos hasta diciembre de 2012.
3. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat>. Consultado el 28-10-2019.
4. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0781&from=EN>. Diario Oficial de la Unión Europea, L 132, 30 de mayo de 2018.
5. Reglamento (UE) N.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, L 158, 27 de mayo de 2014.
6. 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-A-2015-14082.
7. Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, Pioppo L, Schneider CK. Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive. *Mol Ther*. 2012;20(3):479-82.
8. Boráñ T, Menezes-Ferreira M, Reischl I, et al. Clinical development and commercialization of advanced therapy medicinal products in the European Union: how are the product pipeline and regulatory framework evolving? *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2017;28(3):126-35.
9. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017\\_11\\_22\\_guidelines\\_gmp\\_for\\_atmps.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf). Consultado el 28-10-2019.
10. Extracto de la Resolución de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III O.A., M.P., por la que se aprueba la convocatoria de concesión de subvenciones para Proyectos de Investigación Clínica Independiente de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020. BOE-B-2019-35361.