



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**TERAPIAS AVANZADAS: UNA NUEVA CLASE DE
MEDICAMENTOS**

*ADVANCED THERAPIES: A NEW KIND OF
MEDICINAL PRODUCTS*

Autor: D. Miguel Suárez Robles

Directora: Dra. Blanca Sánchez Santiago

Santander, Junio 2017

ÍNDICE

Resumen.....	3
1. Introducción.....	5
2. Objetivos.....	7
3. Qué son los medicamentos de terapia avanzada (MTAs).....	8
3.1 Definidos según el Real Decreto 1345/2007, la Agencia Europea del Medicamento (EMA), y la Food and Drug Administration (FDA)	
4. Clasificación de las terapias avanzadas.....	9
4.1 Medicamento de terapia génica	
4.2 Medicamento de terapia celular somática	
4.3 Producto de ingeniería tisular	
4.4 Medicamento combinado de terapia avanzada	
5. Cómo surgen y evolucionan los MTAs. Legislación y regulación europea y nacional.....	16
5.1 En Europa	
5.1.1 La investigación con MTAs	
5.1.2 La autorización: El Reglamento Europeo 1394/2007	
5.2 En España	
5.2.1 La investigación con MTAs	
5.2.2 El Real Decreto: El Real Decreto 477/2014	
5.3 El proceso de autorización por procedimiento centralizado	
6. Áreas de aplicación.....	21
6.1 Terapias autorizadas	
6.2 Terapias en desarrollo	
7. Riesgos y problemas de los MTAs.....	26
7.1 Riesgos para los pacientes	
7.2 Riesgos y problemas en la fabricación de los MTAs	
7.3 Riesgos y problemas en la comercialización	
8. Conclusiones.....	32
9. Bibliografía.....	34
10. Agradecimientos.....	37

RESUMEN

Las terapias avanzadas (génica, celular somática, ingeniería tisular y productos combinados) han supuesto un cambio en la concepción del término “medicamento” ya que van a posibilitar el tratamiento de algunas patologías utilizando vectores génicos y células o tejidos modificados [1].

En las últimas décadas ha habido un incremento importante en el número de investigaciones con estos productos, siendo las áreas más estudiadas la oncología y la patología cardiovascular. Sin embargo, hasta ahora solo cinco productos han obtenido la autorización de comercialización en Europa, debido a la disparidad de legislaciones, a las dificultades logísticas y al poco conocimiento en esta área de investigación [2].

Con la aparición del marco legislativo europeo común en 2007 se ha facilitado la homogeneización de ensayos clínicos y el intercambio de información entre centros investigadores con el consiguiente acceso a los avances y a los problemas que puedan surgir con el uso de estos medicamentos.

Se prevé que en los próximos años muchos de estos productos lleguen al mercado pudiendo mejorar la calidad de vida de muchos enfermos, pero pudiendo a la vez repercutir gravemente en la sostenibilidad de los sistemas nacionales de salud debido a que se trata de productos con altos costes de fabricación [3].

Palabras clave: Medicamento de terapia avanzada, Célula madre, Ensayo clínico, Legislación, Acceso al mercado.

ABSTRACT

The advanced therapies (gene therapy, somatic cell therapy, tissue engineering and combined products) have involved a change in the design of the word “medicine” because they are going to allow to treat some pathologies through genetic vectors and modified cells or tissues [1].

In the last decades it has had an important increase in the number of investigations with this kind of products, the oncology and the cardiovascular diseases are the fields with more investigation with advanced therapies. However, until now only five advanced products has the market authorisation in Europe, this is because the differences in the regulation, the logistical challenges and because it is an unknown area of investigation [2].

The European common legislative framework of 2007 has homogenized the clinical trials and it has improved the exchange of information between the research centers, this changes will allow the acces to the improvements and to the problems we can produce with the use of the product.

It is envisaged in the years to come, a lot of advanced therapies are going to arrive to the market, they will be able to improve the quality of life for patients but maybe they involve economic problems to the health care system [3].

Key words: Advanced therapy medicinal product, Stem cell, Clinical trial, Legislation, Market Access.

1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día estamos asistiendo a una revolución tecnológica en el campo de la medicina. El descubrimiento del genoma humano y el desarrollo de alta tecnología de secuenciación genética han llevado a una rápida comprensión de las bases genéticas de muchas enfermedades hereditarias. También hemos asistido a un importante avance en la tecnología de transferencia y manipulación genética, así como de los cultivos celulares, que permiten manipular células madre y diseñar y seleccionar poblaciones celulares diferenciadas para aplicarlas en diferentes situaciones. Estos desarrollos permiten nuevas opciones terapéuticas para un amplio espectro de patologías hereditarias y adquiridas y han cambiado nuestra visión convencional de lo que es un medicamento, ya que al hablar de medicamento de terapia avanzada no podemos pensar solo en un medicamento como una sustancia inerte que se receta a un paciente, sino que tendremos que aprender a concebir un medicamento además, como un producto que se obtiene de un ser humano o de un animal y que va a tener repercusiones genéticas o celulares en el paciente en el que se aplique [2].

Las terapias avanzadas son una nueva clase de medicamentos de uso humano cuyo campo de investigación y desarrollo es muy heterogéneo, que ha sufrido un rápido crecimiento en los últimos años y que ofrece nuevas e innovadoras oportunidades para el tratamiento de enfermedades [3].

Las terapias avanzadas amplían las estrategias terapéuticas disponibles en muchas áreas de la medicina gracias al desarrollo de nuevas técnicas y métodos que surgen con la investigación de estos productos [1]. Este aumento de posibilidades se produce de manera especial en el ámbito de las enfermedades hereditarias, que afectan principalmente a pacientes pediátricos. La aparición e introducción de estos nuevos medicamentos en la práctica clínica habitual podría suponer una ganancia espectacular en calidad de vida, ya que muchas de estas patologías carecen de tratamientos eficaces [2].

Un estudio de revisión a partir de las tres principales bases de datos internacionales de ensayos clínicos: Clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud, y EudraCT, objetivó que, en los últimos 15 años, a nivel global, se han realizado 939 ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada. El estudio muestra la evolución y la situación actual de la investigación en el ámbito de los MTAs [3]:

- La mitad de los productos en desarrollo eran de tipo celular somático (53,6%), siendo la otra mitad ingeniería tisular y terapia génica (22,8% y 22,4% respectivamente) y solo un 1,2% de productos combinados.
- El número de ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada ha crecido considerablemente en los últimos 15 años, registrándose 34 ensayos entre 1999-2003, 333 entre 2004-2010 y 572 en el periodo 2011-2015.
- La oncología es el área terapéutica en la que más se investiga con este tipo de ensayos clínicos, 24,8% (siendo predominantes las neoplasias hematológicas, el cáncer de piel y el de próstata).

- La segunda área más prevalente de ensayo son las enfermedades cardiovasculares, 19,4%, fallo cardíaco/miocardiopatía, enfermedad arterial periférica e isquemia de extremidades, e infarto de miocardio (enfermedad arterial coronaria, sobre todo).
- Otras áreas de desarrollo importante son las patologías inflamatorias, musculoesqueléticas y neurológicas.
- La mayoría de estos ensayos se encontraban en fases iniciales del desarrollo: 64,3% en fase I o I/II; 27,9% en fase II o II/III; y un 6,9% en fase III. De estos últimos se deduce que tuvieron una exitosa fase II y que podrían alcanzar el mercado en los próximos años.

Hoy en día, 8 años después de la aprobación de la regulación en este ámbito, solo cinco productos han obtenido la autorización en la Unión Europea y logrado un éxito limitado, pero han conseguido asegurar la recuperación de la inversión económica. Este hecho significa por el momento un bajo impacto de estos productos en los presupuestos de los sistemas de salud, pero también en la salud de los pacientes [3].

Se prevé que cuando los MTAs irrumpen definitivamente en el mercado van a afectar de una manera muy importante a los presupuestos de los sistemas públicos de salud, amenazando su sostenibilidad. Dado el alto valor terapéutico que pueden ofrecer a los pacientes y a la sociedad, así como los altos precios, la aparición de una gran cantidad de estos medicamentos en el mercado puede tener un sustancial impacto en el sistema de salud público europeo y plantear un reto para su viabilidad.

Por el momento, las terapias avanzadas se desarrollan casi exclusivamente en el ámbito académico y su uso es muy limitado. Su traslación a la práctica clínica se está produciendo en centros de investigación, bajo programas de uso compasivo o en ensayos clínicos en hospitales autorizados. La asociación entre la universidad y el hospital es fundamental, ya que permite que médicos, pacientes y científicos estén en contacto, especialmente en enfermedades raras donde interesa testar directamente a grupos de pacientes (fase I/II del ensayo clínico) [2].

2. OBJETIVOS

- a) Conocer qué son y cómo se clasifican los medicamentos de terapia avanzada.
- b) Conocer la legislación vigente de las terapias avanzadas tanto a nivel europeo como a nivel nacional.
- c) Conocer la situación actual de los medicamentos de terapia avanzada en cuanto a usos autorizados y en desarrollo.
- d) Conocer las principales ventajas e inconvenientes del uso de terapias avanzadas, así como los principales problemas de fabricación y comercialización.

3. QUÉ SON LOS MEDICAMENTOS DE TERAPIA AVANZADA

3.1. Definidos según el Real Decreto 1345/2007, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA)

Se define “medicamento de uso humano” según la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, como “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en, o administrarse a, seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico” [4].

Los medicamentos de terapia avanzada, además de estar sujetos a todo lo anterior, derivan de procesos de fabricación basados en moléculas biológicas producidas por transferencia genética y/o en células terapéuticas modificadas biológicamente como sustancias activas o parte de las mismas, así los define el Real Decreto 1345/2007.

La EMA, también los define de forma similar: Los medicamentos de terapia avanzada son nuevos productos médicos basados en genes (terapia génica), células (terapia celular) y en tejidos (ingeniería tisular) [5].

En el caso de la FDA, las terapias celulares, tisulares y génicas no están agrupadas bajo un único epígrafe denominado terapias avanzadas, como en el caso de la EMA, pero si existe una oficina regulatoria para todas estas terapias, la OCTGT dependiente del Center for Biologics Evaluation and Research, dentro de la misma FDA [6].

Los MTAs deben cumplir, como cualquier otro medicamento, la legislación de “Buenas prácticas de fabricación” o “Good Manufacturing Practices” (GMPs), que consiste en unas directrices para garantizar el control de fabricación de productos farmacéuticos bajo unos estándares de calidad y seguridad. Su objetivo es el de minimizar los riesgos que puedan surgir durante los procesos de fabricación y que no pueden ser testados en el producto final. Abarca, por lo tanto, el control de las materias primas, la metodología, las instalaciones, el equipamiento y la higiene del personal [6,7].

4. CLASIFICACIÓN DE LAS TERAPIAS AVANZADAS

Los medicamentos pertenecientes a las terapias avanzadas se clasifican en cuatro grupos, definidos según el Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, como:

- Medicamentos de terapia génica (de origen humano y xenogénico).
- Medicamentos de terapia celular somática (de origen humano y xenogénico).
- Productos de ingeniería tisular.
- Medicamentos combinados de terapia avanzada.

4.1. Medicamento de terapia génica

Se trata de un producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación cuyo fin es transferir, ya sea “in vivo” o “ex vivo”, un gen profiláctico, diagnóstico o terapéutico (es decir, un segmento de ácido nucleico) a células humanas o células de origen animal para su posterior expresión “in vivo”. La transferencia genética es un sistema de expresión contenido en un vector (sistema de distribución) que puede ser de origen viral o no viral. El vector puede incluirse asimismo en una célula humana o animal [8]. Los efectos del producto están en relación directa con la secuencia del ácido nucleico utilizado, o con el producto de su expresión. Cuando el gen entra en las células del paciente, estas producen una proteína que puede reducir la progresión o curar alteraciones genéticas, algunos cánceres, etc [9].

Por lo tanto, el principio activo es un ácido nucleico recombinante (un segmento de ADN que se produce en el laboratorio combinando ADN de distintos orígenes) que se va a administrar a seres humanos con el fin de regular, reparar, reemplazar, añadir o eliminar una secuencia genética. En este grupo de terapias no se incluyen las vacunas frente a agentes infecciosos [10].

El uso del término “terapia génica” debe ser utilizado solo en los MTAs donde se empleen vehículos de reparto o vectores para generar células modificadas genéticamente.

Existen dentro de este grupo distintos tipos de medicamentos de terapia génica [8]:

a) Medicamento de terapia génica basado en células alogénicas o xenogénicas.

El vector se prepara y almacena antes de transferirlo a las células huéspedes, éstas han sido obtenidas previamente y pueden manejarse como un banco de células (recogida en biobanco o banco establecido mediante la obtención de células primarias) con una viabilidad limitada.

Las células modificadas genéticamente por el vector representan un principio activo.

El objetivo de este tipo de medicamento es administrarlo directamente a un determinado número de pacientes.

b) Medicamento de terapia génica en el que se utilizan células humanas autólogas.

El principio activo es un lote de vector preparado para su utilización que se almacena antes de transferirlo a las células autólogas.

Las células se obtienen de un solo paciente, y a partir de ellas se prepara el producto. Después se modifican genéticamente mediante el vector que contiene el gen adecuado y que se había preparado previamente y se constituye el principio activo. La preparación, destinada por definición a un solo paciente, se le reinyecta a éste. La totalidad del proceso de fabricación, desde la recogida de las células del paciente hasta la reinyección al mismo, se considera una sola intervención.

c) Administración de vectores preparados para su utilización con material genético insertado (profiláctico, diagnóstico o terapéutico).

El principio activo es un lote de vector preparado para su utilización.

Este tipo de medicamento se administra a varios pacientes.

La transferencia de material genético puede realizarse por inyección directa del vector preparado para su utilización a sus destinatarios.

Los principales elementos durante el proceso de fabricación de los productos anteriores son [8]:

- Los materiales de partida: aquellos de los que se obtiene o fabrica el principio activo (ejemplos: gen, plásmido, bancos de células y stocks de virus o vectores no virales).
- El principio activo: vector recombinante, virus, plásmidos desnudos o complejos, virus, células modificadas genéticamente “in vitro”.
- El producto terminado: principio activo formulado en su recipiente primario final para el uso médico previsto. Dependiendo del tipo, la vía de administración y las condiciones de utilización pueden requerir el tratamiento “ex vivo” de las células del paciente.

Normalmente un producto de terapia génica funciona como una secuencia de diferentes componentes: el vector y la secuencia(s) insertada(s), la célula diana modificada por el vector y la proteína expresada tras la transferencia exitosa del gen. Debe tenerse en cuenta que cada uno de estos componentes implicados podrá, además, contribuir al desarrollo de las reacciones adversas posteriores.

4.2. Medicamento de terapia celular somática

Consiste en la utilización de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente), como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales) en seres humanos, en las que se han manipulado de una manera sustancial sus características biológicas para obtener un efecto terapéutico, diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos o inmunológicos. Esta manipulación incluye la expansión o activación de poblaciones celulares autólogas “ex vivo”, la utilización de

células alogénicas y xenogénicas asociadas con productos sanitarios empleados “ex vivo” o “in vivo” [8].

Un tratamiento se convierte en terapia celular cuando para su fabricación es necesaria la modificación o expansión de las células de un cultivo. Una simple selección o enriquecimiento de un grupo particular de células de un tejido no hace de un producto, una terapia celular somática [2].

Dentro de este grupo existen distintos tipos de medicamentos [8]:

- Células manipuladas para modificar sus propiedades inmunológicas, metabólicas o funcionales de otro tipo en aspectos cualitativos o cuantitativos.
- Células clasificadas, seleccionadas y manipuladas, que se someten posteriormente a un proceso de fabricación con el fin de obtener el producto terminado.
- Células manipuladas y combinadas con componentes no celulares (por ejemplo, matrices o productos sanitarios biológicos o inertes) que ejercen la acción pretendida en principio en el producto acabado.
- Derivados de células autólogas expresadas “in vitro” en condiciones específicas de cultivo.
- Células modificadas genéticamente o sometidas a otro tipo de manipulación para expresar propiedades funcionales homólogas o no homólogas anteriormente no expresadas.

La totalidad del proceso de fabricación, desde la recogida de las células del paciente (situación autóloga) hasta la reinyección al paciente, se considerará una sola intervención.

Los elementos principales en la fabricación de los medicamentos anteriores son [8]:

- El material de partida: a partir del que se obtiene el principio activo, es decir, órganos, tejidos, fluidos corporales o células.
- El principio activo: células manipuladas, lisados celulares, células proliferantes y células utilizadas junto con matrices y productos sanitarios inertes.
- El producto terminado: principio activo formulado en su recipiente primario final para el uso médico previsto.

El principio activo consiste en células que debido al tratamiento “in vitro” adquieren unas propiedades profilácticas, diagnósticas o terapéuticas distintas a sus propiedades fisiológicas y biológicas originales [8].

Estos medicamentos basados en células somáticas humanas están constituidos por un número definido (pool) de células viables que derivan de un proceso de fabricación que comienza, bien a nivel de los órganos o tejidos recuperados de un ser humano o bien a nivel de un sistema de banco de células muy definido, en el que el pool de células se basa en líneas continuas. Un ejemplo de a terapia celular somática es el uso de células cancerosas manipuladas para combatir las células cancerosas restantes del organismo [8,9].

Terapia con células madre

La terapia con células madre se incluye en este grupo de medicamentos de terapia avanzada y consiste en el trasplante de células diferenciadas obtenidas a partir de células madre, destinado a reparar tejidos en los que se ha perdido la funcionalidad celular. Constituyen una novedosa y prometedora alternativa terapéutica para algunas enfermedades. España se encuentra en la primera línea de investigación con este tipo de tratamientos que son desarrollados y evaluados con el mayor rigor científico [11].

El número de enfermedades para las que está probada esta terapia es pequeño, aunque se están tratando patologías sanguíneas desde hace más de 50 años mediante trasplantes de médula ósea. Más recientemente ha comenzado su uso en trasplantes de tejido como los de piel y córnea.

Con la excepción de los trasplantes de precursores hematopoyéticos, las terapias con células madre utilizadas para el tratamiento de cualquier tipo de enfermedad son consideradas como medicamentos y, por lo tanto, su desarrollo, autorización y utilización debe realizarse de acuerdo con las normas establecidas para el resto de medicamentos [11].

Las células madre son células de nuestro organismo que tienen la habilidad de dividirse y dar lugar a una amplia gama de células diferentes. Tienen un papel fundamental en el crecimiento del organismo humano, así como en la reparación de una lesión. Cada vez tenemos más conocimientos acerca de este tipo celular, al igual que su uso como medicamento [12].

Las células madre se han categorizado como medicamentos de terapia avanzada debido a su capacidad para ser manipuladas de una manera sustancial y a sus diferentes usos. Pueden utilizarse como parte de terapias celulares somáticas o en ingeniería tisular, en función de lo que vayan a hacer en el organismo. La EMA realiza un seguimiento muy cercano sobre la investigación con células madre y es la responsable de evaluar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contengan este tipo de células [12].

Las terapias con células madre pueden ser divididas en aquellas que involucran células modificadas genéticamente y aquellas que no. Por ejemplo: una célula CD34+ seleccionada de médula ósea es considerada como un trasplante de célula madre hematopoyética porque estas células no han sido significativamente alteradas desde su estado original y por ello no requieren una autorización de fabricación como medicamento de terapia avanzada. Sin embargo, si células CD34+ de una misma fuente son cultivadas con, por ejemplo, citocinas, activando anticuerpos o un vector de terapia génica, se convierten en células CD34+ modificadas y son consideradas terapia avanzada [2].

Hasta la fecha no hay ningún medicamento basado en células madre que haya recibido la autorización para su comercialización en España o en la Unión Europea, por lo que la oferta de dichos tratamientos es ilegal. Actualmente se están empleando en el entorno de los ensayos clínicos y en situaciones de uso compasivo [13].

Tres son las situaciones en las que se están utilizando células madre: el tratamiento de lesiones corneales con células troncales limbocorneales, y otras dos con células diferenciadas, el implante de condrocitos autólogos y el implante de queratinocitos en quemados. Como ya se ha dicho anteriormente, salvo en las tres excepciones (ensayos clínicos, uso compasivo, y “cláusula de exclusión de hospitales”) la utilización de tratamientos basados en células madre es ilegal en España ya que no hay ningún medicamento de este tipo aun comercializado [13].

Donde más confusión aparece es con los productos cosméticos ya que dan a través de los medios de comunicación e Internet información que no se ajusta con la realidad, publicitándose con términos del entorno de los medicamentos basados en células madre pero que nada tienen que ver con ellos, dando así una falsa sensación de novedad. De acuerdo con la normativa vigente, los productos cosméticos no pueden contener sustancias derivadas de origen humano, así pues, un cosmético con células madre sería ilegal. Por otro lado, hace falta puntualizar que los tratamientos con células madre con fines estéticos también se consideran medicamentos por lo que deberían demostrar en ensayos clínicos su calidad, seguridad y eficacia, sin embargo, hasta la fecha no se ha autorizado ningún tratamiento de este tipo con estos fines [13].

4.3. Productos de ingeniería tisular

Estos medicamentos están formados por células o tejidos manipulados por ingeniería y que, por sus propiedades, se emplean o se administran a los pacientes para regenerar, restaurar o reemplazar tejidos humanos [14].

Pueden contener células o tejidos de origen humano, animal o de ambos y estos a su vez pueden ser viables o no. Además, pueden disponer de otras sustancias, como biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

Se excluirán los que exclusivamente se constituyen de células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

Las células o tejidos para ser denominados “manipulados por ingeniería” deben cumplir al menos una de las siguientes condiciones [14]:

- Han sido sometidos a manipulación sustancial de modo que se logran características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas.
- No están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante (no uso homólogo).

Los tejidos obtenidos mediante esta técnica son inmunocompatibles y a medida del paciente, solventándose así los problemas de las actuales técnicas para sustituir órganos (trasplantes y máquinas de diálisis).

La terapia celular somática y la ingeniería tisular tienen como eje central a las células (tanto células madre como diferenciadas). Es importante en estas terapias tener en cuenta las características intrínsecas de las células: origen (autólogo vs alogénico),

potencial de diferenciación (pluripotentes, multipotentes, unipotentes o totalmente diferenciadas), capacidad proliferativa, tiempo de vida, tumorigenicidad, inmunogenicidad y biodistribución. Hay factores externos que pueden influenciar el perfil de seguridad de esos productos tales como el nivel de manipulación celular (número de expansiones clonales, etc.) y el modo de administración. Hay que tener presente y prestar atención al desarrollo a largo plazo de posibles reacciones adversas tales como tumorigenicidad (desarrollo de teratomas especialmente), desarrollo de enfermedades autoinmunes, consecuencias del injerto ectópico y la diferenciación no deseada. La administración de estos productos a veces requiere procesos especializados incluyendo cirugía, así como la administración de inmunosupresores, que también son susceptibles de producir eventos adversos [15].

4.4. Medicamento combinado de terapia avanzada

Se trata de un tejido o célula asociada a dispositivo. Debe cumplir las siguientes condiciones [14]:

- Tiene que incorporar, como parte integrante del mismo, uno o más productos sanitarios definidos por la Directiva 93/42/CEE, o uno o más productos sanitarios implantables activos definidos por la Directiva 90/385/CEE, y
- Su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables, o
- Su parte celular o tisular que contenga células o tejidos no viables tiene que poder ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de la de los productos sanitarios.

Por clarificar, se define “producto sanitario” según la Directiva 93/42/CEE como: cualquier instrumento, dispositivo, u otro artículo, utilizado solo o en combinación, incluidos los programas informáticos destinados por su fabricante a finalidades específicas del diagnóstico y/o terapia y que intervengan en su buen funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines de: diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad, lesión o deficiencia; investigación, sustitución o modificación de la anatomía o proceso fisiológico o regulación de la concepción; y que no ejerza la acción principal que se desee obtener en el interior o superficie del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales medios [16].

Y según la Directiva 90/385/CEE, producto sanitario implantable activo a: cualquier producto sanitario activo destinado a ser introducido total o parcialmente, mediante intervención quirúrgica o médica, en el cuerpo humano, o mediante intervención médica, en un orificio natural, y destinado a permanecer después de dicho proceso [17].

Teniendo en cuenta las dos definiciones anteriores es fácil de comprender lo que las células o tejidos pueden aportarles a los productos sanitarios. Cuando un producto contenga células o tejidos viables, la acción farmacológica, inmunológica o metabólica de dichas células o tejidos se considerará como el modo de acción principal del producto [9].

Sin embargo, este tipo de medicamentos combinados presenta una serie de peculiaridades desde el punto de vista conceptual, como queda recogido en el reglamento europeo, así:

- Se considerará que un medicamento de terapia avanzada que contenga células o tejidos tanto autólogos como alogénicos es para uso alogénico [14].
- Un medicamento que pueda corresponder tanto a la definición de producto de ingeniería tisular como a la de medicamento de terapia celular somática se considerará producto de ingeniería tisular [14].
- Un medicamento que pueda corresponder a la definición de: medicamento de terapia celular somática o de producto de ingeniería tisular y medicamento de terapia génica, se considerará medicamento de terapia génica [14].

En los productos combinados de terapia avanzada, independientemente del papel que lleve a cabo el producto sanitario, hay que tener en cuenta el papel que juegan las células o tejidos para considerar así su modo de acción principal [14].

5. CÓMO SURGEN Y EVOLUCIONAN LOS MTAs. LEGISLACIÓN Y REGULACIÓN EUROPEA Y NACIONAL

Teniendo en cuenta la novedad, complejidad y especificidades técnicas de los medicamentos de terapia avanzada, se necesita una normativa especialmente adaptada y armonizada para garantizar su libre circulación en la Comunidad Económica y el funcionamiento efectivo del mercado interior en el sector de la biotecnología [14].

Los medicamentos de terapia avanzada deben estar sometidos a los mismos principios reguladores que otros tipos de medicamentos obtenidos por biotecnología. Sin embargo, los requisitos técnicos, en especial el tipo y la cantidad de datos sobre su calidad, los datos preclínicos y clínicos para demostrar su calidad, seguridad y eficacia pueden ser muy específicos de este tipo de medicamentos [14].

Hasta llegar a la actual normativa española y europea (477/2014), la regulación de estos productos ha sido cambiante, la consideración de algunos de ellos como medicamentos se ha modificado a lo largo del tiempo y la cláusula de exclusión para medicamentos de fabricación no industrial se ha definido también de modo distinto. Con la actual normativa europea y española se ha producido la consolidación de las definiciones y procedimientos de las recientes regulaciones y esta situación de estabilidad actual permite una aproximación regulatoria que define las normas para la autorización de estos productos. Se presenta a continuación esta evolución.

Desde la década de los 80 hasta el 2007

La regulación de las terapias avanzadas se empieza a materializar en el año 2007 en forma de reales decretos, sin embargo, ya desde la década de los 80 se conoce el empleo de progenitores hematopoyéticos en pacientes cuyas circunstancias requerían trasplante de médula ósea.

En 1987 se obtuvieron buenos resultados a corto plazo con el trasplante de condrocitos autólogos combinándolos con una cubierta perióstica.

En la década de los 90, un grupo de investigación dirigido por Pittenger aisló células madre de la médula ósea y se demostró el potencial de diferenciación que tenían hacia diversos linajes, siendo el tejido conectivo el principal (hueso, cartílago, músculo...). Posteriormente, otros estudios descubrieron la presencia de células madre en diversos tejidos adultos como el tejido adiposo, el músculo, el periostio, etc [18].

Estos descubrimientos abrieron el camino a nuevas líneas de investigación en las décadas posteriores, lo que inevitablemente y teniendo en cuenta las repercusiones éticas que estas terapias podían conllevar, dieron lugar a la aparición de un marco armonizado regulatorio.

Los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial necesitaban un procedimiento de autorización que se adaptara a sus características especiales de producción y aplicación sin dejar de lado las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

5.1. En Europa

5.1.1. La investigación con MTAs

En Europa la investigación con estos medicamentos debe estar sometida a la Directiva de Ensayos Clínicos 2001/20/CE y a las buenas Prácticas Clínicas 2005/28/CE.

5.1.2. La autorización: El Reglamento europeo 1394/2007

En Europa la Directiva 2003/63/CE de 25 de junio de 2003, define y marca, por primera vez, los requerimientos para la autorización de los medicamentos de terapias avanzadas (terapia génica y terapia celular somática). La Directiva anterior, Directiva 2001/83/CE, aunque recogía las Normas y Protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de ensayos clínicos con medicamentos, no se refería específicamente a los medicamentos de terapias avanzadas.

Pero es realmente el Reglamento 1394/2007 de 11 de noviembre, el que introduce el concepto de ingeniería de tejidos, como terapia avanzada y redefine los otros tipos; el que propone que su autorización sea por procedimiento centralizado para los Estados Miembros y la creación del Comité de Terapias Avanzadas. Sin embargo, El Reglamento europeo, no debe interferir con la aplicación de la legislación nacional de cada Estado Miembro.

Además, modifica la Directiva 2001/83/CE para excluir del ámbito de aplicación de ésta a los medicamentos de terapia avanzada preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo Estado Miembro, en una instalación hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente.

Son aspectos cruciales de este Reglamento:

- El seguimiento de la eficacia: el solicitante de la autorización de comercialización indicará en la misma cómo va a realizar este seguimiento.
- Las reacciones adversas: Se deberá crear un sistema que permita la trazabilidad completa del paciente, producto y materias primas, para monitorizar la seguridad.
- El acceso a asesoramiento científico por parte de los promotores: Todo solicitante que elabore un producto basado en genes, células o tejidos podrá solicitar una recomendación científica de la Agencia reguladora para determinar si hay bases científicas para definir a su producto como terapia avanzada. Además, establece la necesidad de sistemas de evaluación y certificación por la Agencia de los datos resultantes, independientemente de la solicitud de autorización de comercialización.
- I+D+I primada en este ámbito: La tasa por autorización de comercialización se reduce en un 50% si el solicitante es un hospital o una PYME y puede demostrar que existe un interés público sanitario particular en la Comunidad por el medicamento de terapia avanzada del que se trate.

5.2. En España

5.2.1. La investigación con MTAs

Los proyectos de investigación clínica con medicamentos de terapias avanzadas deben cumplir la legislación vigente sobre ensayos clínicos con medicamentos de uso humano.

La investigación clínica con medicamentos de terapia avanzada está regulada mediante la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y requiere el dictamen ético de un Comité Ético de Investigación Clínica, la conformidad de la dirección de los centros participantes y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

En todos los ensayos clínicos con medicamentos de terapias avanzadas es necesario solicitar la calificación de Producto en fase de investigación clínica (PEI) para dicho medicamento, o justificar por qué no se solicita. Cuando se haga referencia cruzada a otro PEI autorizado, debe tenerse en cuenta lo que se indica más abajo respecto a las condiciones para considerar iguales dos medicamentos de terapia avanzada.

El marco legal vigente requiere también que los medicamentos en investigación de terapias avanzadas hayan sido elaborados por fabricantes autorizados para fabricar medicamentos en investigación de terapias avanzadas. Cuando el fabricante se encuentre en España debe contar con la correspondiente autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cuando la elaboración de estos medicamentos se realice en todo o en parte en instalaciones de centros vinculados al Sistema Nacional de Salud, dichas instalaciones deben contar con la certificación de cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación, emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [4].

5.2.2. La autorización: El Real Decreto 477/2014

En el Real Decreto 477/2014 se regula la autorización de los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Este Real Decreto sin embargo no afecta a la investigación en el seno de los ensayos clínicos de estos productos, que se rige por la normativa específica anterior.

En este Real Decreto se establecen los requisitos y garantías de calidad, seguridad y eficacia que deben de cumplir los MTAs para obtener la autorización correspondiente de uso por la Agencia Española de Medicamento, así como establecer los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia una vez autorizados.

Los medicamentos autorizados según los requisitos de este Real Decreto no podrán ser utilizados fuera del marco de la institución hospitalaria en la que se haya permitido su uso.

Además, se regula aquí de manera excepcional las autorizaciones especiales para el uso en un paciente individual bajo prescripción de un facultativo acreditado y bajo su

responsabilidad directa. Algunos de estos productos, que en su día no se consideraron medicamentos, se encuentran en situación de uso en la práctica en algunos hospitales, y deben, por lo tanto, de acuerdo con las nuevas regulaciones antes mencionadas, obtener una autorización. Entre ellos se encuentran el trasplante autólogo de condrocitos, el implante de queratinocitos o el tratamiento con células troncales limboconiales.

Para que una institución hospitalaria pueda solicitar una autorización de uso de un MTA debe aportar una documentación específica acerca del producto. Entre la información más importante destaca la composición de todos los componentes del medicamento en cuestión, la evaluación del riesgo del producto para el medio ambiente, la descripción del modo de fabricación así como sus indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y reacciones adversas, un listado de los métodos de control realizados por el fabricante, indicaciones sobre las medidas de precaución y seguridad durante su almacenamiento, además de la posología y vía de administración y el resultado de las pruebas farmacéuticas (físicoquímicas, biológicas o microbiológicas), preclínicas (toxicológicas y farmacológicas) y clínicas, se deberá también explicar la manera de obtención de las células y su administración en la institución hospitalaria, entre otros. Con todo lo necesario se presentará la solicitud a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y será esta quien de un dictamen.

Siempre se deberá administrar el producto una vez el paciente haya firmado el consentimiento informado.

Igual que se establece en el Reglamento Europeo, una vez el titular tenga la autorización, éste debe establecer un sistema que permita la trazabilidad del producto y de sus materias primas, y será el responsable de la farmacovigilancia del producto.

5.3. El proceso de autorización por procedimiento centralizado

Los medicamentos de terapia avanzada tienen que ser autorizados a través de la Agencia Europea del Medicamento mediante una evaluación y autorización individual, por procedimiento centralizado. Como en todo medicamento, la EMA también hace un seguimiento de la seguridad y la eficacia después de que los productos hayan sido aprobados y comercializados. Proporciona también apoyo científico a las empresas para ayudarles en el diseño de un plan de farmacovigilancia y sistemas de evaluación del riesgo (que deben utilizar para controlar la seguridad de estos medicamentos).

El Comité de Terapias Avanzadas (CTA), dentro de la EMA, juega un papel central en la valoración científica de estos medicamentos proporcionando la experiencia necesaria para su evaluación. Durante la evaluación de los procesos de fabricación, el CTA confecciona un borrador acerca de la calidad, seguridad y eficacia de la terapia avanzada en cuestión. Lo envía al Comité de Productos Médicos para Uso Humano, y éste, basándose en el borrador del CTA, recomienda la autorización o no del fármaco a la Comisión Europea (tomando ésta la decisión final en base a la recomendación recibida) [9].

El Comité de Terapias Avanzadas de la Agencia Europea de Medicamentos evalúa la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de terapia avanzada [9].

La legislación requiere que los expertos del CTA analicen todas las áreas relevantes para las terapias avanzadas, lo que incluye lo siguiente:

- Productos sanitarios
- Ingeniería de tejidos
- Terapia génica
- Tratamiento con células
- Biotecnología
- Cirugía
- Farmacovigilancia
- Gestión de riesgos
- Ética

En general, la autorización de comercialización de los MTAs se realiza mediante el procedimiento centralizado solicitado a la Agencia Europea de Medicamentos. Sin embargo, el Reglamento (CE) Nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007 sobre medicamentos de terapia avanzada contempla la exclusión de algunos medicamentos de ese procedimiento centralizado y su autorización corresponde, pues, a las autoridades nacionales, en el caso de España a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Entre estas excepciones se encuentran:

- Los medicamentos de terapia avanzada, tal como se definen en el Reglamento (CE) 1394/2007, preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, y empleados en un mismo Estado miembro, en un hospital y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado, con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida destinado a un solo paciente.

La fabricación de estos productos deberá contar con la autorización de las autoridades competentes del estado miembro. Los estados miembros se asegurarán de que la trazabilidad nacional y los requisitos de farmacovigilancia, así como las normas de calidad específicas mencionadas en el presente apartado son equivalentes a los previstos a escala comunitaria con respecto a los medicamentos de terapia avanzada.

A nivel nacional, el CTA es un equipo multidisciplinar, formado por expertos de diferentes especialidades. El objetivo de este grupo es discutir y poner en conocimiento la situación regulatoria de los diversos medicamentos de terapia avanzada, a nivel nacional. Este comité se ocupa de la valoración de las solicitudes consideradas excepciones a las que van por procedimiento centralizado [19].

6. ÁREAS DE APLICACIÓN

6.1. Terapias autorizadas

Ocho años después de la adopción de la regulación, solo se les ha otorgado la autorización de comercialización en la UE desde octubre de 2015, a 5 productos de terapias avanzadas [3]:

- 1 terapia celular: Sipuleucel-T (Provenge[®], 2013), para el cáncer metastásico de próstata resistente a hormonoterapia.
- 1 terapia génica: Alipogene tiparvovec (Glybera[®], 2012), para el déficit de lipoprotein lipasa.
- 3 productos de ingeniería tisular:
 - Células de cartílago autólogo amplificadas ex vivo, que expresan marcadores proteicos específicos (Chondrocelect[®], 2009).
 - Matriz compuesta por cultivo de condrocitos autólogos (MACI[®], 2013), para defectos del cartílago.
 - Células epiteliales corneales autólogas humanas expandidas ex vivo que contienen células madre (Holoclar[®], 2015), para el déficit importante de células madre del limbo causado por quemaduras oculares.

Sin embargo, la autorización de comercialización para MACI[®] fue suspendida por el cierre del lugar de producción en la UE y la autorización de comercialización para Provenge[®] fue retirada por bancarrota del poseedor de la autorización de comercialización [3].

6.2. Terapias en desarrollo

En el ámbito de los ensayos clínicos, están en marcha terapias celulares para una variedad de reparación de tejidos incluyendo reparación corneal, retiniana y muscular y trasplante de células de los islotes pancreáticos. Distintos enfoques de terapia celular han sido ensayados también para mejorar la seguridad de los trasplantes de médula ósea, orientados a mejorar las tasas de supervivencia en los cánceres infantiles e inmunodeficiencias primarias. El avance en ingeniería genética de poblaciones de linfocitos para apuntar y eliminar células cancerosas está también descrito. Si hay éxito estos medicamentos de terapias avanzadas podrían mejorar o reemplazar la terapia existente quimio-ablativa para varios cánceres pediátricos. Las aplicaciones emergentes de terapia génica ahora incluyen trastornos cutáneos y neurológicos tales como la epidermólisis bullosa, epilepsia y leucodistrofia. Los ensayos clínicos para la hemofilia, distrofia muscular y una amplia variedad de trastornos metabólicos también están en marcha [2].

Existe un gran potencial de medicamentos de terapia avanzada, con alta probabilidad de que además sean opciones más costo-efectivo que los medicamentos existentes. Sin embargo, los primeros ensayos clínicos no se han realizado libres de contratiempos y algunos de los efectos secundarios esenciales están actualmente debatiéndose. Por lo tanto, la llegada de esta nueva clase de terapias trae algunos nuevos retos para la industria de la salud [2].

A continuación, vamos a hablar de dos ejemplos de terapias avanzadas en desarrollo: La terapia con células madre derivadas de adipocitos para el tratamiento de fístulas anales y la terapia con trasplante de condrocitos modificados para la reparación del cartílago articular.

6.2.1. Terapia con células madre derivadas de tejido adiposo expandido

Las fístulas perianales son una patología rara en Europa (1,1 a 2,2/10000 personas) que conlleva una mala calidad de vida en los pacientes afectados [20,21]. Se consideran complejas aquellas fístulas que tienen al menos una de las siguientes características [22]:

- Trayecto de la fístula bajo la piel perianal no identificable en la exploración física.
- Trayecto fistular paralelo al recto cuando se examina con una sonda.
- Fístula asociada a incontinencia fecal.
- Al menos una operación previa realizada debido a enfermedad fistulosa.
- Trayecto supraesfintérico.
- Presencia de enfermedad de Crohn.
- Fístula rectovaginal

Actualmente el tratamiento de elección para esta patología es la cirugía (colgajo endoanal), con las complicaciones que ello conlleva: recurrencia de las fístulas e incontinencia fecal (debido a la resección del esfínter anal). Ante tal situación están surgiendo otro tipo de abordajes que contemplan las terapias avanzadas.

Un grupo de profesionales de varios hospitales de la Comunidad de Madrid (La Paz, Doce de Octubre y Gregorio Marañón) han participado en un ensayo clínico (aleatorizado, multicéntrico y controlado) con el fin de evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia con células madre obtenidas de tejido adiposo expandido en el tratamiento de las fístulas perianales complejas [23].

Este tipo de terapia avanzada se sustenta en dos propiedades biológicas de las células madre derivadas de adipocitos que son: capacidad de suprimir inflamación y capacidad de diferenciación [24].

En este ensayo en fase II se comparan un grupo control tratado con un producto que consiste en un pegamento a base de fibrina y un grupo experimental al que se administra un tratamiento combinado a base de pegamento de fibrina y células madre derivadas de adipocitos autólogos (aproximadamente 20 millones de células). Se estudiaron pacientes con fístulas de origen criptoglandular y asociadas a enfermedad de Crohn. Las células madre se obtuvieron del propio paciente por lipoaspiración (permite obtener grandes cantidades de material con mínimos inconvenientes para el paciente) [23].

El objetivo primario era la curación de la fístula, pero también se exploraron variables de calidad de vida y las reacciones adversas. La valoración de eficacia se realiza a las 8 semanas y al año de tratamiento. Si a las 8 semanas no se ha producido la curación, se

administra una segunda dosis de pegamento de fibrina o del tratamiento combinado (en este caso 40 millones de células madre derivadas de adipocitos) [23].

Los resultados indicaron que el tratamiento combinado es más efectivo que el uso solo de pegamento de fibrina. La probabilidad de curación es 4 veces mayor con el tratamiento combinado. Además, se objetivó una diferencia significativa de respuesta en las fístulas de origen criptoglandular, no así en las asociadas a la enfermedad de Crohn donde la probabilidad de curación también fue mayor pero debido al bajo número de paciente de este grupo no hubo diferencias estadísticamente significativas [23].

Los cuestionarios sobre calidad de vida mostraron una mejoría en el grupo experimental tanto en el componente físico como en el mental.

Al compararlo con la cirugía se observó que con la terapia celular se obtenía un 71% de curación sin incontinencia, desarrollando solo el 17,6% de pacientes recurrencia al año de seguimiento.

Es interesante en este ensayo tener en cuenta que incluso en los casos de no curación (29%) los pacientes con tratamiento combinado indicaron una importante mejoría en la calidad de vida con respecto al grupo control. Esto se debe a la disminución de la supuración y mejor aspecto de la región perianal (gracias a las propiedades biológicas anteriormente mencionadas). Se cree que la diferenciación es dependiente de señales inductoras específicas y no se produce de manera espontánea. Se piensa que las células madre inyectadas en la fístula inflamada responden a la inflamación e inducen una actividad inmunosupresora permitiendo cerrar y curar el tracto. Se deduce así que estas células pueden ayudar a curar a través de la expresión de proteínas de matriz [23].

La seguridad se evaluó con la tasa de reacciones adversas. En el grupo control se encontraron más reacciones adversas que en el experimental, aunque sin diferencias significativas.

Respecto a las reacciones adversas severas, se encontraron el mismo número en cada grupo siendo solo atribuido el absceso perianal al tratamiento con pegamento de fibrina solo, y ninguno al tratamiento combinado. En cuanto a las reacciones leves se encontraron más en el grupo control que en el experimental.

El coste del tratamiento combinado es difícilmente valorable (como muchos otros casos de terapias avanzadas) debido a que hay que incluir la liposucción, cirugía, costes hospitalarios y de medicación, etc que son diferentes entre los hospitales. La producción farmacéutica tiene un coste también variable en función de los gastos de distribución y del tiempo de expansión celular. En este estudio el tratamiento de los pacientes estuvo en el rango de 8000-12000 euros [23].

Con todo esto, se concluye que el tratamiento combinado utilizando células madre es más eficaz y seguro que si se usa solo pegamento de fibrina en las fístulas perianales complejas. Además, tiene menos complicaciones que el tratamiento actualmente de elección; con un coste variable dependiendo del centro en el que se utiliza.

A pesar de estos prometedores resultados, hacen falta más estudios al respecto para poder comparar resultados, especialmente en pacientes con fístulas asociadas a enfermedad de Crohn.

6.2.2. Células madre y terapia génica para la reparación del cartílago

Las lesiones del cartílago articular son una patología común en nuestra sociedad, sus factores predisponentes más importantes son los traumatismos, las alteraciones biomecánicas y las enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide, por ejemplo) [25,26].

El cartílago hialino es un tejido muy especializado (con una baja capacidad de autoreparación y regeneración) y además es avascular, por lo que las células condroprogenitoras de la médula y sangre tienen dificultad para migrar hasta la lesión suponiendo la no reparación de la matriz o que la lesión se rellene de tejido fibrocartilaginoso (el cual tiene peores propiedades mecánicas y bioquímicas que el cartílago hialino articular normal) [25,26].

La primera línea de tratamiento para las lesiones del cartílago articular es la cirugía, que utiliza estrategias que promueven la respuesta fibrocartilaginosa natural al estimular la médula (microfracturas, artroplastia de abrasión...) con el objetivo de disminuir el dolor y la inflamación para mejorar la función articular [18].

La implementación de técnicas de transferencia génica puede permitir superar las limitaciones de los actuales tratamientos para las lesiones del cartílago articular. Se ha demostrado que distintos enfoques podrían ser apropiados para una transferencia eficiente de ADN complementario exógeno a las lesiones cartilaginosas in vivo y para la expresión exitosa constante de los productos génicos relacionados [18].

Los estudios iniciales de eficacia han demostrado que las técnicas de transferencia genética representan potentes herramientas capaces de producir importantes respuestas biológicas in vivo. Sin embargo, la seguridad de los enfoques de transferencia genética para la reparación del cartílago es también un tema importante ya que las lesiones cartilaginosas no son mortales. Por lo tanto, la aplicación de esta tecnología para la práctica clínica depende mucho de la seguridad y eficacia de los sistemas de suministro de vectores y genes [18].

La degradación de la matriz extracelular en la artrosis que se produce en estas lesiones del cartílago articular se debe a un desbalance entre procesos anabólicos y catabólicos. Estos últimos se llevan a cabo por distintas sustancias, destacando entre ellas la interleukina-1 (IL-1), que realiza su acción a través de los condrocitos y de los sinoviocitos [27].

Con todo esto, hoy en día se están desarrollando diversas líneas de investigación utilizando terapias avanzadas con el fin de encontrar una manera de inhibir los procesos catabólicos para permitir que los procesos anabólicos reparen el cartílago, o sustituir ese cartílago lesionado mediante trasplante con el fin de no llegar a una situación de artrosis.

La terapia génica puede ser muy útil a la hora de reparar el cartílago. Para ello se pueden utilizar ADN complementario que incluye a miembros de la familia de los factores de crecimiento tisular beta, factores que promueven la condrogénesis o el mantenimiento del fenotipo del condrocito, entre otras. Con esto lo que se pretende es inhibir la acción de algunas citokinas proinflamatorias (como IL-1 y TNF-alfa) que son mediadores de la degradación de la matriz extracelular y de la apoptosis. Por lo tanto, el uso de mediadores antiinflamatorios o inmunomoduladores (como el antagonista del receptor de la IL-1, inhibidores de metaloproteasas, etc,) pueden administrarse y ser útiles para reducir la pérdida de células reparadoras y de la matriz [18].

A través de la investigación realizada en el campo de la artritis reumatoide (AR), se ha documentado bien la eficacia de la transferencia genética de varios transgenes. La administración ex vivo en articulaciones ha sido realizada en un ensayo clínico en fase I y ha mostrado ser factible y segura en humanos con AR. La información relevante sobre el suministro intra-articular de genes está comenzando a conocerse, aunque la mayoría del trabajo realizado se ha hecho en el campo de la AR, principalmente por el potencial de este enfoque en el tratamiento de la artrosis, y también para expandir métodos de reparación de lesiones focales del cartílago [18].

7. RIESGOS Y PROBLEMAS DE LOS MTAs

Entre los principales obstáculos que se encuentran los promotores y los investigadores a la hora de desarrollar productos de terapia avanzada se encuentran: la financiación, la falta de conocimientos en cuanto a regulación y su complejidad, la falta de colaboradores, las cuestiones de responsabilidad (al tratarse de productos sobre los que no se tiene amplio conocimiento en cuanto a reacciones adversas y éstas son a largo plazo), el diseño de los estudios (pues no se pueden manejar como los medicamentos convencionales debido a sus características) y que se trata de un campo de rápido desarrollo, lo que implica que un producto en investigación (con todo el despliegue económico y logístico que supone) puede quedar obsoleto antes de salir al mercado si otro producto es lanzado antes al mercado. Todo lo anterior puede hacer que muchos promotores e investigadores no se impliquen en este campo.

A continuación, intentaremos agrupar estos Riesgos y Problemas según su área de incidencia:

7.1. Riesgos para los pacientes

Aunque las expectativas de estos tratamientos de terapia avanzada son enormes, también se asocian a los siguientes riesgos en los pacientes y su entorno [9]:

- Nuevos riesgos considerables:
 - Riesgo de infección por virus en caso de reactivación de un vector vírico.
 - Riesgo de cáncer.
 - Riesgo de exposición accidental de los profesionales sanitarios y los cuidadores al tratamiento.
- Problemas éticos:
 - Violación de los derechos de los donantes vivos por falta de información.
 - Administración de productos no comprobados o seguros con células (madre) a los pacientes.

El primer uso de los MTAs tras su fabricación se realiza directamente en el paciente ya que no se considera ético utilizarlos en sujetos sanos, por su larga permanencia en el organismo. Estos productos a veces conllevan el potencial de reacciones adversas tales como mutación en la línea germinal humana, tumorigenicidad (a través de la inserción de mutagénesis y otros mecanismos), generación de autoinmunidad y reactivación del vector con virulencia.

La modificación del material genético de una célula afecta tanto a esa célula como a sus descendientes. Todas las integraciones poseen el potencial de alterar de manera fortuita el material genético lo que puede derivar en oncogénesis u otros grandes trastornos [28].

La seguridad es el pilar fundamental sobre el que la Agencia de Productos Médicos y Sanitarios se basa para autorizar un ensayo clínico. El objetivo es asegurar que el potencial riesgo afrontado por el ensayo clínico es menor que el potencial beneficio

para aquellas personas que participan en el mismo. Este objetivo es compartido por patrocinadores y reguladores, intentándose identificar y aliviar los riesgos a los que se expondrá al paciente [15].

Los criterios para evaluar el riesgo potencial por la administración de un MTA son:

- Origen del producto.
- Capacidad de las células de proliferar y diferenciarse.
- Capacidad para iniciar respuesta inmune.
- Fabricación.
- Presencia de componentes no celulares.
- Duración de la exposición.
- Modo de administración.

Terminados los ensayos clínicos, la farmacovigilancia del producto continúa siendo fundamental y está regulada en la legislación actual.

7.2. Riesgos y problemas en la fabricación de los MTAs

La producción exitosa de MTAs para su implantación en la clínica tiene que lidiar con algunos obstáculos durante todo el recorrido.

- La carga financiera a menudo plantea riesgos importantes para el proyecto de estos medicamentos, especialmente cuando se realiza en el ámbito académico. Encontrar socios/colaboradores adecuados es fundamental, sobre todo en el caso de los pequeños fabricantes porque les es difícil establecer algunos aspectos requeridos [29].
- La producción bajo las condiciones de las GMPs. Un complejo camino de producción para garantizar la seguridad del producto y su eficacia; con un alto coste [30].
- La regulación de las terapias avanzadas, como ya hemos visto con anterioridad, es complicada debido a que es un grupo de medicamentos en constante expansión, lo que implica una regulación dinámica y abierta a cambios. Los MTAs abarcan un amplio rango de tipos de productos con distintas características que repercuten de manera inevitable en su fabricación y control.

Fijémonos por ejemplo en:

Los Obstáculos para producir MTAs bajo las normas GMP

La conversión de un proceso de investigación exitoso en un proceso que siga las directrices de GMPs es un reto para el promotor de la idea. Cada pequeño paso en el proceso de fabricación debe ser analizado para su adecuación a los procesos de producción de GMPs [1].

Gestión de riesgos:

Cada equipo de trabajo durante la conversión de los procesos de investigación en un entorno de GMPs tendrá que lidiar con muchos riesgos durante todo el proceso. Los riesgos pueden afectar a cualquier área del proceso. Puede incluir materiales, los riesgos que implican al personal, por ejemplo, trabajar con tejidos vivos como materia prima tiene el riesgo de transmisión de patógenos a los trabajadores o de contaminación cruzada de otros lotes; o riesgos para los pacientes si por ejemplo el lote fabricado tiene que ser detenido debido a contaminación. Una cuidadosa gestión del riesgo asegura la calidad de los procesos de fabricación y en última instancia la seguridad del paciente. Una gestión general del riesgo incluye la evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos [31].

Documentación:

La documentación es crucial para las Prácticas de Buena Fabricación. Asegura la trazabilidad en caso de problemas específicos con algún lote, disminuye el riesgo de fallos al definir completamente el proceso, garantiza la reproducibilidad, y constata responsabilidades debido a las firmas. El proceso completo de fabricación por los MTAs será descrito en un dossier de investigación de productos médicos [s1].

Materiales iniciales:

Casi todos los materiales de inicio utilizados en investigación están declarados por los fabricantes como “solo uso en investigación”. La catalogación de los materiales de uso clínico es diferente a la anterior. Modificar los materiales de inicio de calificación para investigación a calificación de GMP requiere un análisis meticuloso de la idoneidad del nuevo material.

De especial interés como material inicial es la muestra de tejido humano. Representa el núcleo material de la producción de MTAs, pero al mismo tiempo es el material con la mayor variabilidad e imposible de estandarizar. Antes de extraer el tejido, en el laboratorio se debe de analizar: VIH 1, VIH 2, VHB, VHC, y sífilis (estos son los mínimos requeridos). Factores tales como la edad, el sexo, el área donante, la actividad metabólica, y la variabilidad interdonante influenciarán en el proceso de fabricación, pero no pueden ser evitados. Los procesos de fabricación tienen que ser lo suficientemente estables para lidiar con la alta variabilidad de los materiales iniciales [1].

Controles durante el proceso (IPCs):

Los controles durante el proceso tienen que ser establecidos para todo el proceso de fabricación; se utilizan para abordar cuestiones de dos principales categorías: la seguridad y la calidad del producto.

IPCs de la primera categoría son utilizados para asegurar la seguridad del producto, certificando que por ejemplo la población celular usada para la producción del producto tisular diseñado está libre de endotoxinas y micoplasmas. La esterilidad es un parámetro amplia y cuidadosamente comprobado [1].

Los IPCs para la calidad del producto son utilizados para confirmar que el producto manufacturado corresponderá al producto autorizado por la autoridad reguladora. Por ejemplo, las poblaciones celulares tienen que ser analizadas en cuanto a identidad y pureza para asegurar que las propiedades celulares puedan ser encontradas en el producto final en un número determinado.

Controles de lanzamiento:

Además de los IPCs realizados a lo largo del proceso en productos intermedios y controles de calidad de las muestras, también el producto final tiene que ser analizado para la seguridad y calidad por una llamada persona cualificada (QP). Hay que poner especial atención en las estrategias respecto a la esterilidad del producto final [1].

Además de los análisis de seguridad del producto final, hay que realizar análisis respecto a la funcionalidad y rendimiento. En función del tipo de MTA, esto podría incluir la estructura geométrica del producto, la cantidad de células vivas, la concentración de factores secretados, o cualquier otro componente que se considere que puede ser un ingrediente activo o modo de funcionamiento del MTA, como está descrito en el dossier de investigación del producto médico.

Formación del personal:

Un punto crucial para el éxito de los procesos GMP es el personal. La calidad del producto es definida por la implantación de toda la documentación, protocolos y controles por personal cualificado con extraordinaria diligencia.

Después de un exitoso establecimiento y validación de todo el proceso de GMPs, incluyendo los métodos, IPCs y controles de lanzamiento, el proceso de fabricación tiene que ser aprobado por la autoridad reguladora.

La base para la aprobación por parte de la autoridad reguladora es el dossier de investigación del producto médico. Sirve como documento principal para el completo proceso de fabricación y describe la información respecto a la calidad, fabricación, y control del producto en investigación.

Obstáculos para aplicar clínicamente los MTA en Europa

El transporte de los MTAs a lo largo de Europa puede suponer una alta carga financiera a los grupos de investigación académicos. Debido a la naturaleza viva de los MTAs, las condiciones de transporte requieren cortos periodos de transporte y unas condiciones controladas, que a menudo incluyen un transporte templado. Por lo tanto, la colaboración con un adecuado y experimentado colaborador es esencial para el éxito del transporte de los MTAs [1].

7.3. Riesgos y problemas en la comercialización

A pesar de su potencial para mejorar la eficacia, los MTAs pueden encontrar obstáculos para llegar al mercado si el fabricante no ha preparado apropiadamente las estrategias de acceso al mercado y secuencia de lanzamiento. Actualmente, el aumento en el número de terapias avanzadas en desarrollo en la UE está creando una creciente presión financiera en los presupuestos de la atención médica durante un periodo de recuperación después de una crisis financiera y favoreciendo un aumento de los productos brutos domésticos. Los pagadores se enfrentan al reto de crear un balance entre asegurar la sostenibilidad del sistema de salud y fomentar la innovación y desarrollo de nuevas terapias dirigidas a necesidades insatisfechas. Esta situación, junto con la baja preparación de las compañías farmacéuticas, puede explicar el éxito limitado de los 5 MTA autorizados para garantizar el reembolso en la UE.

Se prevé que muchos MTAs alcanzarán el mercado con evidencia clínica limitada, pero con un gran potencial de beneficio, haciendo extremadamente difícil a los pagadores negarles el acceso. La sociedad ejercerá una gran presión en las políticas encargadas de tomar en cuenta el crecimiento de productos de alto precio acercándose al mercado en la década que viene.

Todos los tipos de MTAs autólogos (ya sea hueso, cartílago, cornea o piel) se enfrentan al mismo reto, pero los MTAs autólogos representan un avance real en medicina regenerativa. Los beneficios para el paciente y el ahorro a largo plazo en la atención médica tienen que realizarse en un estadio temprano. Las actividades de reembolso tienen que ser inicialmente desarrolladas para construir una interfaz entre los fabricantes y las organizaciones de evaluación tecnológica a nivel nacional (en la UE al menos) con el objetivo de definir e implementar estrategias de reembolso efectivas. Un ejemplo de éxito está representado por el primer MTA autólogo aprobado por la EMA, Chondroelect® (29.000 euros por inyección), hoy en día, reembolsado en Holanda, Reino Unido, Alemania, España y Bélgica [1].

¿Coste vs beneficio?

En la mayoría de los casos las terapias génica y celular constituyen un alto precio en comparación con los tratamientos convencionales.

Por ejemplo, en el Reino Unido la terapia con células madre del limbo corneal cuesta de media unos 3000£/sujeto mientras que un trasplante convencional de córnea se factura a 6000£/sujeto. El último también requeriría más cuidados posteriores, por tanto, una terapia con células madre del limbo autólogas tiene potencial para ser doblemente económica. Del mismo modo el trasplante con médula ósea para pacientes con inmunodeficiencia primaria cuesta normalmente 250000£ y al alza, dado el coste de la estancia hospitalaria, fármacos y con frecuencia complicaciones tales como la enfermedad injerto contra huésped. En contraste, la fabricación de células CD34+ autólogas modificadas genéticamente puede lograrse por aproximadamente 15000-30000£. El coste del seguimiento posterior de los tratamientos de terapia génica para las inmunodeficiencias primarias es a lo mejor significativamente menor dado que la duración de la estancia hospitalaria, los requerimientos médicos

profilácticos a largo plazo y otras complicaciones post-terapia están considerablemente disminuidas en comparación con las terapias convencionales [1].

Por supuesto la principal pregunta en cuando a coste versus beneficio en mente de pacientes, familiares y médicos es el potencial hacia el beneficio terapéutico versus el importante riesgo de vivir y/o calidad de vida. La capacidad para automedicarse, asistir al colegio, y relacionarse con sus semejantes son las cuestiones principales para los niños con enfermedades y tiene un gran impacto en su calidad de vida. De este modo el tratamiento curativo puede tener grandes propiedades en la calidad de vida sobre la medicación a largo plazo. La mayoría de los MTAs anteriormente abordados ofrecen una posibilidad real de tratamiento curativo, pero con iguales posibilidades reales de malignidad, infección u otras toxicidades. Por lo tanto, la respuesta fundamental a esta pregunta es extremadamente individual y solo será encontrada en su momento y con la dirección de ensayos clínicos informados y cuidadosamente regulados [2].

8. CONCLUSIÓN

Con la entrada en vigor del Reglamento (CE) 1394/2007 se crea por primera vez un marco regulador armonizado europeo de medicamentos de terapia avanzada. Esto implica la necesidad de una autorización de comercialización centralizada aportada por la Agencia Europea del Medicamento para poder lanzar estos productos al mercado.

Antes de este marco regulador europeo la regulación de estos productos era a nivel nacional, por lo que existían grandes diferencias entre los países de la Unión Europea. La homogeneización de la regulación pretendía probar la eficacia de los medicamentos de terapia avanzada al haber unos estándares comunes, así como para evaluar mejor estos productos y garantizar un mayor nivel de seguridad.

Hasta la entrada en vigor de este CE, no había procedimientos de registro para este tipo de productos ya que no se requerían. Sin embargo, a partir de ahora las empresas o entidades que se dediquen a la investigación y producción en este campo van a precisar gran cantidad de requerimientos a todos los niveles. Esto supone dificultades y trabas a la hora de su desarrollo (tanto de conocimiento e instalaciones como de financiación) pero permite trabajar sobre una regulación común y facilita el control de los procesos y productos por parte de las administraciones nacionales y europeas, así como un entendimiento común y facilidades a la hora de desarrollar líneas de investigación por parte de las entidades que estén en esta área de la medicina.

Los productos de terapia avanzada constituyen hoy en día un nuevo enfoque terapéutico para un gran número de patologías. El hecho de que ahora tengan la consideración de medicamentos es muy positivo ya que denota un compromiso por parte de las instituciones nacionales e internacionales en que este tipo de productos evolucionen. Ya comienza a haber una conciencia colectiva (médica, farmacéutica y política) de que estas nuevas terapias pueden ser beneficiosas para la sociedad. Por esto es importante su denominación como medicamentos, así como que se haya actualizado la legislación que estaba vigente [2].

Pueden suponer un gran avance en la terapia de patologías oncológicas, cardíacas y de medicina regenerativa. Sus efectos pueden perdurar en el tiempo y ayudar a tratar patologías hereditarias que actualmente solo tienen un manejo sintomático. También pueden, por ejemplo, ayudar en lesiones por quemados y en reconstrucciones cutáneas entre otras cosas [3].

A pesar de todos estos beneficios que hemos mencionado no hay que olvidar que aún queda un largo recorrido en esta área de las terapias avanzadas ya que se sabe aún poco de ellas puesto que debido a sus características biológicas y a los efectos que pueden tener sobre el organismo en el que se administren tenemos que estar vigilantes respecto a los efectos a largo plazo que puedan surgir.

También hay que avanzar en temas de legislación y procesos de fabricación. Para que estos productos tengan un desarrollo favorable a nivel global lo ideal sería que las principales organizaciones internacionales (EMA, FDA, OMS, etc.) crearan una legislación común que abarcara todo el proceso de obtención, fabricación, transporte y

administración de estos medicamentos, ya que una coordinación así aceleraría mucho el desarrollo de los mismos (entre otras cosas, se facilitarían los avances científicos, el transporte transfronterizo no supondría un hándicap a tener en cuenta, y se podrían obtener poblaciones mayores de pacientes con enfermedades raras que se podrían beneficiar de este tipo de terapias).

Nos encontramos en el buen camino, pero aún hace falta más desarrollo y trabajo conjunto de todas las partes del engranaje que están en torno a estos medicamentos. En los últimos años han tenido un crecimiento muy grande en cuanto al número de ensayos clínicos sin embargo muy pocos han llegado al mercado. Hay que diseñar también una manera de traspasar los avances realizados en los laboratorios a pequeña escala de las universidades y hospitales hacia grandes industrias farmacéuticas que, al fin y al cabo, son las que realizan las mayores inversiones económicas (siendo el desarrollo de estos productos una inversión que no todas las universidades y hospitales públicos se pueden permitir). Habrá que ver también una manera por la que estos medicamentos puedan ser ofertados a los pacientes sin que esto suponga un deterioro o hundimiento de los sistemas nacionales de salud, ya que son pocos los pacientes que se beneficiarán de ellos (enfermedades raras principalmente, o indicaciones muy concretas) pero con un gran coste.

La fuente de priorización será cada vez más necesaria para la introducción de esos nuevos medicamentos y deberá ser transparente y conducida por las preferencias de la sociedad.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Hartmann-Fritsch F, Marino D, Reichmann E. About ATMPs, SOPs and GMP: The hurdles to produce novel skin grafts for clinical use. *Transfus Med Hemother*. 2016; 43: 344–352.
2. Buckland KF, Bobby Gaspar H. Gene and cell therapy for children- New medicines, new challenges?. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014; 73: 162-9.
3. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *Journal of Market Access & Health Policy* 2016 [25 de noviembre de 2016]; 4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3402/jmahp.v4.31036>
4. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. *Boletín Oficial del Estado*, nº 144 (14 de junio de 2014).
5. Advanced therapies - Public Health - European Commission [Sede Web]. Public Health. [acceso 10 de marzo 2017]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en
6. U.S. Food & Drug Administration - References for the Regulatory Process for the Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies [Sede Web]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; [acceso 12 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/OtherRecommendationsforManufacturers/ucm094338.htm>
7. International Society for Pharmaceutical Engineering [Sede Web]. Bethesda; [acceso 27 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.ispe.org/>
8. 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. *Boletín Oficial del Estado*, nº 267 (7 de noviembre de 2007).
9. Comités de la EMA: Comité de Terapias Avanzadas (CAT) [Sede Web]. EUPATI; 2015 [30 de septiembre de 2015; 12 noviembre de 2016]. Disponible en: <https://www.eupati.eu/es/registro/comites-de-la-ema-comite-de-terapias-avanzadas-cat/>
10. Brake B, Ganan Jimenez A. Advanced Therapy Medicinal Products: European Experience and Challenges. [Monografía en internet]. ASEAN training - Kuala Lumpur: EMA; 2011 [12 de noviembre de 2016]. Disponible en:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/Training/ASEAN_Q5C_workshop_May_2011/SESSION_IVb_ATMPs.pdf

11. Advertencia sobre la oferta de tratamientos no autorizados basados en el uso de células madre. Nota informativa de 16 de abril. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (16 de abril de 2010).
12. European Medicines Agency. Reflection paper on stem cell-based medicinal products [monografía en Internet]. United Kingdom: EMA; 2011 [9 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500101692.pdf
13. La AEMPS advierte sobre la posible confusión en la oferta de tratamientos con células madre. Nota informativa de 22 de octubre. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (22 de octubre de 2012).
14. 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 modifica la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea , nº 324 (10 de diciembre de 2007).
15. Jones D, McBlane J, McNaughton G, Rajakumaraswamy N, Wydenbach K. A regulatory perspective of clinical trial applications for biological products with particular emphasis on the ATMPs. BJCP. 2012; 76: 203-209.
16. Artículo 1, apartado 2, letra a de la Directiva 93/42/CEE del Consejo de 14 de junio de 1993 relativa a los productos sanitarios. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, nº L, (12 de julio de 1993).
17. Artículo 1, apartado 2, letra c de la Directiva 90/385/CEE del Consejo de 20 de junio de 1990 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre los productos sanitarios implantables activos. Diario Oficial de la Unión Europea, nº L (20 de julio de 1990).
18. Giuseppe Longo U, Petrillo S, Franceschetti E, Berton A, Maffulli N, Denaro V. Stem cells an gene therapy for cartilage repair. Hindawi Publishing Corporation [revista en internet] 2011 [28 de marzo de 2017]; Volumen 2012 (ID 168385): [9 páginas] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/168385>
19. Comité español de terapias avanzadas [Sede Web]. Madrid: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; [28 de septiembre de 2015; 16 de diciembre de 2016]. Terapias avanzadas. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/terapiasAvanzadas/comite-TA/home.htm>

20. García-Aguilar J, Davey CS, Le CT, Lowry AC, Rthenberger DA. Patient satisfaction after surgical treatment for fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 1206-12.
21. Zanotti C, Martinez-Puente C, Pascual I, Pascual M, Herreros D, García-Olmo D. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Int J ColorectalDis*. 2007; 22: 1459-62.
22. Whiter Ford Mh, Kilkenny J 3rd, Hyman N, et al. Practice prameters for the treatment of perianal abcsess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1337-42.
23. García-Olmo D, Herreros D, Pascual I, Pascual JA, Del-Valle E, Zorrilla J, et al. Expanded Adipose-Derived Stem Cells for the Treatment of Complex perianal Fistula: a Phase II Clinical Trial. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52 (1): 79-86.
24. Puissant B, Barreau C, Bourin P, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stemm cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol*. 2005; 129: 118-29.
25. Buckwalter A, Mankin HJ. Articular cartilage: tissue design and chondrocytes-matrix interactions. *Instr Course Lect*. 1998; 47: 477-486.
26. Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10: 432-463.
27. Baragi VM, Renkiewicz RR, Jordan H, Bonadio J, Hartman JW, Roessier BJ. Trasplantation of traduced chondrocytes protects articular cartilage from interleukin 1 – Induced extracelular matrix degradation. *J Clin Invest*. 1995; 96: 2454-2460.
28. Pellegrini G, Lambiase A, Macaluso C, Pocobelli A, Deng S, Cavallini Gian et al. From discovery to approval of an advaned therapy medicinal product-containing stem cells, in the EU. *Regen Med*. 2016; 11:407-420.
29. Pearce KF, Hildebrandt M, Hildegard G, Scheduling S, Koehl U, Worel n et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy*. 2014; 16: 289-297.
30. De Wilde S, Veltrop-Duits L, Hoozemans-Strik M, Ras T, Blom-Veenman J, Guchelaar H et al. Hurdles in clinical implementation of academic advanced therapy medicinal products: A national evaluation. *Cytotherapy*. 2016; 18: 797-805.
31. Lux A, Mawo De Bikond J, Etienne A, Quillerou.Grivot E. FMEA and consideration of real work situations for safer design of production systems. *Int J Occup Saf Ergon*. 2016; 3:1-8.

10. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero mostrar mi agradecimiento a Blanca Sánchez, tutora de este trabajo, por todo el apoyo y ayuda mostrados. Ha sido un trabajo amplio sobre un tema en rápido desarrollo y sobre el que se sabe poco, pero contar con una tutora que te dirige desde el positivismo y la amabilidad es una gran ayuda.

También quiero agradecer a mi familia y amigos el apoyo demostrado todos estos años, tanto en los buenos como en los malos momentos ellos han estado animándome en esta carrera de fondo.

Por último, me gustaría hacer referencia a los profesores y médicos que me han dejado huella en las clases y el hospital, me han demostrado que hacer una buena docencia y práctica clínica es posible.

Muchas gracias a todos por ayudarme a crecer cada día.

Miguel Suárez Robles

Junio de 2017