

POSICIONAMIENTO DE LA RCIDT SOBRE LA CLASIFICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS DE ORIGEN HUMANO COMO MEDICAMENTOS O PRODUCTOS SANITARIOS

- ✓ El desarrollo de nuevas opciones terapéuticas basadas en sustancias de origen humano (SoHO) aporta indudables beneficios a los pacientes. Sin embargo, su clasificación como medicamentos de terapia avanzada (MTA) o productos sanitarios¹ y por ende su comercialización podría poner en peligro la donación altruista de SoHO, esencial para el tratamiento y la supervivencia de miles de pacientes.
- ✓ La aplicación de estándares para la fabricación de determinados productos a partir de SoHO cuando no son proporcionales a los riesgos potenciales, así como el beneficio económico en ocasiones desproporcionado para los fabricantes, comercializadores e intermediarios, también pueden representar una amenaza para la sostenibilidad de los sistemas de salud y para el acceso equitativo de los pacientes a estas terapias.
- ✓ El objetivo de este documento de posicionamiento de la RCIDT es identificar estos riesgos y proponer soluciones que ayuden a reconciliar los principios éticos fundamentales en los que se sustenta el ámbito del trasplante, como de la donación voluntaria y no remunerada de SoHO y la prohibición de comercialización del cuerpo humano, con el desarrollo de tratamientos innovadores para los ciudadanos de nuestros países.

Comentado [DGB1]: Sugerencia de Colombia

En los últimos años se han puesto en marcha diferentes iniciativas que, de manera directa o indirecta, abordan la clasificación regulatoria de las Sustancias de Origen Humano (SoHO), como es el caso de las consideraciones para el desarrollo de un marco regulatorio de las células y tejidos humanos y los medicamentos de terapia avanzada (MTA) de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. A nivel de la Unión Europea (UE), el recientemente adoptado Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su aplicación en el ser humano² y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE (sangre)³ y 2004/23/CE (tejidos y células [T&C])⁴, coexiste con normativas comunitarias sobre MTA⁵ y productos sanitarios⁶ que incorporan SoHO. Estas iniciativas plantean una dicotomía en la regulación de las SoHO, según se sometan a una manipulación mínima o sustancial o segúnvayan a ser utilizadas con la misma o diferente función en el receptor que en el donante. No obstante, este contexto normativo proporciona la oportunidad única de definir un marco de colaboración entre la industria biotecnológica y farmacéutica y las autoridades sanitarias responsables de los productos que derivan de las SoHO, incluyendo los MTA, los productos sanitarios, la medicina transfusional y el trasplante de T&C.[†]

En este documento, la Red Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante (RCIDT) analiza los riesgos que derivan de la clasificación de determinados productos derivados de las SoHO

* El término “producto sanitario” ha de considerarse sinónimo del término “dispositivo médico” utilizado en algunos países de la Región de las Américas.

[†] Esta declaración se basa en productos derivados de la sangre, los tejidos y las células humanas atendiendo al ámbito en el que se centran las iniciativas de la OMS y de la UE. Sin embargo, las mismas consideraciones que se realizan en este documento serían aplicables a los órganos humanos.

como medicamentos o productos sanitarios y realiza una serie de propuestas a sus Estados Miembros. Con estas propuestas, la RCIDT pretende ayudar a reconciliar los principios éticos propios del mundo del trasplante, como la donación voluntaria y no remunerada y la no comercialización del cuerpo humano, con la obtención de un beneficio económico que permita la actividad empresarial y la innovación. Para la realización de este ejercicio, se ha tomado como marco de referencia el documento de posicionamiento elaborado por el Comité de Trasplantes del Consejo de Europa⁷.

Introducción

El desarrollo de terapias innovadoras derivadas de SoHO ha dado lugar a nuevas categorías de productos, como son determinados MTA⁵ y productos sanitarios⁶. Que un producto basado en SoHO sea considerado un MTA o un producto sanitario en lugar de trasplante o medicina transfusional tiene relevantes implicaciones, especialmente en la forma en que se obtienen las células o tejidos SoHO como materiales de partida y la forma en la que los pacientes acceden finalmente a dicho producto. Habitualmente, los trasplantes de T&C y la medicina transfusional no son objeto de comercialización y se incorporan a la práctica asistencial como procedimiento terapéutico en centros autorizados por las autoridades sanitarias competentes, una vez se ha evaluado adecuadamente su calidad, seguridad y efectividad. Por el contrario, los MTA y los productos sanitarios que derivan de SoHO, cuando se ha demostrado su calidad, seguridad y eficacia, son accesibles a los pacientes tras la autorización de comercialización por parte de empresas que generan un beneficio económico, que si bien es legítimo, también es, en ocasiones desproporcionado. Esta es una situación paradójica atendiendo al principio de donación voluntaria y no remunerada de las SoHO que promulga el marco regulatorio internacional en materia de trasplante, contrario al lucro.^{3,4,8,9,10,11}

En ocasiones, es difícil clasificar regulatoriamente un determinado producto basado en SoHO como MTA, producto sanitario, medicina transfusional o trasplante por la imprecisión de las definiciones de referencia. A continuación, y a modo de ejemplo, nos referimos al marco regulatorio de aplicación en la UE a este respecto:

- ✓ Un producto basado en T&C humanas se considera MTA en la UE cuando las células o tejidos han sufrido una modificación sustancial o cuando no están destinadas a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor que en el donante⁵. Sin embargo, estos criterios están sujetos a interpretación.
- ✓ Por otro lado, los productos que se fabrican utilizando derivados de T&C humanas inviables y con una función accesoria pueden ser considerados productos sanitarios en la UE⁶. Es importante resaltar que el concepto de función accesoria no está definido y su interpretación también es controvertida.

En los últimos años, la ausencia de organismos a nivel de la UE y, con frecuencia, a nivel nacional, que aglutinaran expertos provenientes de todos los ámbitos bajo los que podían englobarse los productos derivados de las SoHO, junto con el hecho de que el Comité de Terapias Avanzadas (CAT, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) fuera el único organismo de la UE que podía ser consultado directamente por aquellos que desarrollaban este tipo de productos, suponía un riesgo de sobre-clasificación de estos

Comentado [EACV2]: Las implicaciones de la clasificación también impactan la forma como se obtienen las células o tejidos como materiales de partida para estos productos, dado que cuando se trata de donante vivo si se van a utilizar en la generación de productos de terapia avanzada se debe informar al donante para que este autorice a través del consentimiento informado. Ahora bien, cuando se obtienen de donante fallecido por presunción legal de donación, al no existir consentimiento informado del donante, se configura un verdadero conflicto ético.

Comentado [DGB3]: OK

productos como MTA^{12,13}. Esta tendencia a clasificar los productos generados a partir de SoHO como MTA, incluso cuando no cumplían las definiciones especificadas en la legislación, a menudo se justificaba por la creencia de una mayor protección de los pacientes con el marco regulatorio del mundo del medicamento. En este sentido, es pertinente decir que las legislaciones aplicables a las SoHO no suelen abordar aspectos relativos a la evaluación de su efectividad. La adopción del Reglamento SoHO en la UE ha planteado una solución parcial a esta situación mediante la creación de la Junta de Coordinación SoHO, en la que las autoridades de este ámbito pueden emitir recomendaciones sobre la clasificación de sustancias, actividades y productos, y el establecimiento de mecanismos de consulta entre sectores.

Consecuencias de la clasificación de los productos derivados de las SoHO como medicamentos de terapia avanzada o productos sanitarios

1. **Riesgo de vulneración de principios éticos:** El carácter voluntario y no remunerado de las SoHO está firmemente asentado en la Organización Mundial de la Salud OMS⁹, el Consejo de Europa⁸, la UE^{2,3,4,14} y la Asociación Médica Mundial¹⁵. El Convenio del Consejo de Europa de Derechos Humanos y Biomedicina⁸ establece que "*el cuerpo humano y sus partes, como tales, no deben ser objeto de lucro*" con el objetivo de proteger la dignidad humana y promover la donación altruista de las SoHO¹⁶. La fabricación de MTA y de productos sanitarios a partir de SoHO implica la transformación de los T&C que se utilizan como material de partida. Sin embargo, las SoHO son donadas bajo el principio de altruismo y dentro de un marco regulatorio contrario al lucro. Los productos transformados resultan en MTA que son comercializados por empresas que generan un beneficio económico. Si no es proporcionado, este beneficio económico pone en cuestionamiento el carácter altruista de la donación e incluso podría poner en riesgo la donación altruista de las SoHO para trasplante, que es necesaria para aquellos pacientes cuya supervivencia o calidad de vida dependen de dichas donaciones. Dicho peligro deriva del hecho de que la población general podría perder la confianza en el sistema al percibir que la donación altruista de sus T&C redonda, en determinados casos, en un beneficio económico desproporcionado para empresas farmacéuticas o biotecnológicas.
2. **Riesgo para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios:** La mercantilización de productos derivados de las SoHO conlleva elevados costes relacionados con la actividad empresarial, como son los derivados de la obtención y el mantenimiento de patentes o de la aplicación de estándares de fabricación farmacéutica¹⁷ diferentes de los estándares de calidad y seguridad aplicables al procesamiento de T&C^{4,18}, a pesar de que los primeros pueden ser innecesarios o incluso contraproducentes¹⁹. En consecuencia, los sistemas sanitarios han de hacer frente a altos costes cuando los productos derivados de las SoHO se clasifican como MTA o productos sanitarios. Los precios de los medicamentos se negocian a nivel de país, lo que implica que hay grandes variaciones en los precios entre jurisdicciones. Además, los precios no se corresponden de manera directa con los costes y la inversión realizada por las compañías farmacéuticas para su desarrollo, producción y comercialización. De hecho, los precios de los MTA autorizados oscilan entre decenas de miles y más de 1 millón de euros por tratamiento, lo que pone en peligro la sostenibilidad de los sistemas sanitarios²⁰. Más aún, la obtención de las SoHO con altos estándares de calidad y seguridad como material de

partida para la fabricación de MTA se lleva a cabo en establecimientos sanitarios públicos, lo que incrementa los costes para los sistemas sanitarios.

3. **Riesgo para el acceso de los pacientes a las terapias basadas en T&C:** El alto precio de los MTA y los productos sanitarios derivados de las SoHO puede comprometer la accesibilidad de los pacientes, porque se decida no financiar ciertos productos con fondos públicos, o ~~se decidirá sólo~~ financiar el tratamiento de un número limitado de pacientes, probablemente aquellos que más pueden beneficiarse de estas terapias²¹. Por otra parte, el acceso de los pacientes a estos tratamientos puede verse comprometido por la falta de suministro cuando las empresas deciden unilateralmente dejar de fabricar determinados productos para centrarse en el desarrollo y la comercialización de otros ~~productos~~ más lucrativos²². Es importante recalcar que el origen de los T&C depende del acto de la donación, altruista y a veces complejo²³, lo que implica que su disponibilidad es en ocasiones limitada. Por este motivo, el acceso de los pacientes a estos tratamientos debe guiarse por el principio de equidad ¹⁶⁴⁶ y no estar sujeto a los intereses comerciales de la industria.

Propuestas para el marco regulatorio de las SoHO

1. **Preservar y reafirmar el principio de no comercialización de las SoHO y prohibir la remuneración de las personas que donan SoHO,** con independencia de cuál sea su destino final y futura aplicación, incluyendo la fabricación de MTA o productos sanitarios. Deberían establecerse mecanismos para regular el lucro generado por los MTA y los productos sanitarios que se fabrican utilizando SoHO como material de partida. Más aún, ~~se podría es recomendable~~ explorar un modelo transparente de establecimiento de precios que permita un beneficio económico proporcionado y un posible retorno económico que contribuya a la sostenibilidad de los programas de donación y de transformación de los materiales de partida. Esta aproximación facilitaría el acceso de la sociedad a unas terapias que no podrían existir sin su participación a través de la donación no remunerada del material de partida.
2. Establecer mecanismos para garantizar aún más la protección de los donantes de SoHO que vayan a utilizarse como material de partida para el desarrollo de MTA y productos sanitarios, ~~lo que incluyendo~~ un **consentimiento informado específico** sobre el uso final de la sustancia donada, especificándose de forma explícita el destino del material biológico, ya sea la investigación o la finalidad terapéutica, y la posibilidad de beneficio económico posterior para un tercero.
3. **Establecer unos criterios generales para la clasificación regulatoria de los productos generados a partir de SoHO,** ~~que tengan en cuenta tanto los riesgos potenciales de su utilización clínica, como las consecuencias derivadas de la comercialización de las SoHO y el impacto de la clasificación desde una perspectiva estratégica y de accesibilidad de los pacientes a terapias seguras y efectivas.~~ A la hora de clasificar dichos productos, ha de garantizarse una adecuada **coordinación entre las autoridades responsables** de los de MTA, los productos sanitarios, la medicina transfusional y el trasplante de T&C en cada país. ~~Consideraremos necesarioEn este sentido, recomendamos~~ el establecimiento de organismos en cada Estado Miembro de la RCIDT que esté compuesto, de manera balanceada, por expertos de los cuatro ámbitos referidos. Este organismo de expertos debe clasificar desde

un punto de vista regulatorio y de manera transparente cualquier producto derivado de SoHO. ~~Cuando se clasifiquen los productos, este organismo debe tener en cuenta los criterios establecidos legalmente, pero también las consecuencias derivadas de la comercialización de las SoHO y el impacto de la clasificación desde una perspectiva estratégica y de accesibilidad de los pacientes a terapias seguras y efectivas.~~

4. Garantizar que, cuando un producto generado a partir de SoHO se clasifique regulatoriamente como MTA o producto sanitario/, las actividades relativas a la **donación, la evaluación del donante, la obtención y la liberación de la SoHO** siempre se ríjan por lo dispuesto en las legislaciones en materia de trasplante, exigiéndose además el cumplimiento de los requisitos pertinentes en materia de trazabilidad y biovigilancia. ~~Además, debe contemplarse siempre la posibilidad de que también las actividades de procesamiento, distribución y aplicación clínica del producto se realicen íntegramente en establecimientos SoHO, correspondiendo la autorización de estos establecimientos al ámbito del trasplante.~~

Comentado [DGB4]: Propuesta de inserción de INCUAI: Además, establecer la posibilidad de que cuando la donación, evaluación del donante, producción, distribución y utilización de producto se realice integralmente en establecimientos asistenciales sanitarios, la autorización corresponda al ámbito de los trasplantes.

Comentado [DGB5]: Incluimos con alguna modificación..

- 4.5. Establecer mecanismos transparentes y participativos para la **definición de los estándares de calidad y seguridad** aplicables a la donación, la obtención y el uso clínico de las SoHO. En este sentido, instamos a que los países de la RCIDT, en ausencia de estándares nacionales en la materia, utilicen los ~~estándares establecidos en~~ las guías técnicas publicadas por la Dirección Europea para la Calidad de las Medicinas y la Asistencia Sanitaria (EDQM, por sus siglas en inglés) del Consejo de Europa.¹⁸

- 5.6. Regular la investigación clínica con T&C humanas de una manera específica y diferenciada de los ensayos clínicos aplicados al ámbito del medicamento, permitiendo metodologías de investigación diseñadas de acuerdo con el nivel de complejidad de la innovación y sus potenciales riesgos para los pacientes, como es la metodología propuesta por la Acción Conjunta GAPP.²⁴

- 6.7. Promover mecanismos para impulsar la innovación en los establecimientos ~~de~~-SoHO, asegurando el acceso de los ciudadanos a terapias basadas en SoHO que tienen un valor añadido, al tiempo que se protege la sostenibilidad del sistema.

- 7.8. Establecer criterios y mecanismos transparentes para evaluar y garantizar la calidad, seguridad y efectividad de productos innovadores basados en SoHO antes de su incorporación como trasplante ~~s-a~~ la práctica clínica.

En conclusión, la consideración regulatoria de las SoHO como MTA o productos sanitarios conlleva riesgos para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios y ~~podría poner en riesgo~~ el acceso equitativo de los pacientes a estas terapias innovadoras. También podría poner en cuestionamiento el principio de donación altruista de las SoHO que se requiere para el tratamiento y la supervivencia de miles de pacientes en los países de la RCIDT. El objetivo de las propuestas de la RCIDT es reconciliar los principios éticos universales del ámbito del trasplante, como es la donación voluntaria y no remunerada de las SoHO y ~~la~~ no comercialización del cuerpo humano, con la obtención de un beneficio económico que permita una actividad

5

empresarial que es también necesaria para brindar nuevas oportunidades terapéuticas para los ciudadanos de nuestros países.

Referencias

- ¹ Considerations in developing a regulatory framework for human cells and tissues and for advanced therapy medicinal products. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/considerations-in-developing-a-regulatory-framework-for-human-cells-and-tissues-and-for-advanced-therapy-medicinal-products--annex-3--trs-1048>. Acceso: Enero 2025.
- ² Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su aplicación en el ser humano y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2024-81120>. Acceso: Enero 2025.
- ³ Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/directive-2002/98/ec-european-parliament-council-27-january-2003-setting-standards-quality-safety-collection-testing_en.pdf. Acceso: Enero 2025.
- ⁴ Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:102:0048:0058:en:PDF>. Acceso: Enero 2025.
- ⁵ Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32007R1394>. Acceso: Enero 2025.
- ⁶ Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>. Acceso: Enero 2025.
- ⁷ Risk of Commodification of Substances of Human Origin: a Position Statement of the European Committee on Organ Transplantation of the Council of Europe (CD-P-TO). Disponible en: <https://www.edqm.eu/documents/52006/0/OTC-CD-P-TO-Position-statement-Risk-of-commodification-of-SoHO-2022-11-18-Final.pdf?79e289b0-a02e-d3db-60c9-b9110ef704f2?i=1669631797556>. Acceso: Enero 2025.
- ⁸ Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Disponible en: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>. Acceso: Octubre 2024
- ⁹ WHO Guiding Principles on Human Cell, Tissue and Organ Transplantation. Disponible en: https://www.who.int/transplantation/Guiding_PrinciplesTransplantation_WHA63.22en.pdf. Acceso: Enero 2025.
- ¹⁰ Resolución 77.4 sobre el Aumento de la disponibilidad, el acceso ético y la supervisión del trasplante de células, tejidos y órganos humanos. Disponible en: <https://www.transplant-observatory.org/download/resolution-wha77-4-increasing-availability-ethical-access-oversight-transplantation-spanish/>. Acceso: Enero 2025.
- ¹¹ Santander Statement: towards global convergence in transplantation: sufficiency, transparency & oversight. Disponible en: https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/11/Santander_Transplant_Statement_nov_23.pdf. Acceso: Enero 2025.
- ¹² Committee for Advanced Therapies (CAT): Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC50018774_4.pdf. Acceso: Enero 2025.

¹³ Izeta A, Herrera C, Mata R, Astori G, Giordano R, Hernández C, Leyva L, Arias S, Oyonarte S, Carmona G, Cuende N. Cell-based product classification procedure: What can be done differently to improve decisions on borderline products? *Cyotherapy* 2016;18(7):809-815.

¹⁴ Directive 2010/53/EU of the European Parliament and of the Council of 7 July 2010 on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32010L0053>. Acceso: Enero 2025.

¹⁵ WMA Statement on organ and tissue donation. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-organ-and-tissue-donation/>. Acceso: Enero 2025.

¹⁶ Guide for the implementation of the principle of prohibition of financial gain with respect to the human body and its parts from living or deceased donors. Disponible en: <https://rm.coe.int/guide-financial-gain/16807bfc9a>. Acceso: Enero 2025.

¹⁷ Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practice. Brussels: EC; 22 November 2017. [citado 17 Dic 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf. Acceso: Enero 2025.

¹⁸ European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 4th Edition of the Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/organs-tissues-and-cells-technical-guides>. Acceso: Octubre 2024.

¹⁹ Cuende N, Herrera C, Keating A. When the best is the enemy of the good: the case of bone-marrow mononuclear cells to treat ischemic syndromes. *Haematologica* 2013;98(3):323-324.

²⁰ Ronco V, Dilecce M, Lanati E, Canonico PL, Jommi C. Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations?. *J Pharm Policy Pract* 2021;14(1):30.

²¹ Organisation for Economic Co-operation and Development. Ensuring health system sustainability and access to innovation. Disponible en: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Ensuring-health-system-sustainability-and-access-to-innovation.pdf>. Acceso: Enero 2025.

²² Press release: MolMed informs on its decision to withdraw the Conditional Marketing Authorization of Zalmoxis. [Internet]. Disponible en: https://www.molmed.com/sites/default/files/2019-10/PR_Zalmoxis%20update%20WITHDRAWAL_101019_DEF.pdf. Acceso: Enero 2025.

²³ WHO Principles on the donation and management of blood, blood components and other medical products of human origin. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274793/A70_19-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acceso: Enero 2025.

²⁴ GAPP Joint Action. Facilitating the Authorisation of Preparation Process for blood, tissues and cells. Disponible en: <https://www.gapp-ja.eu>. Acceso: Enero 2025.